

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

ANA FLÁVIA DA SILVA AMORIM

**COVID-19: ASPECTOS DA DOENÇA, DO TRATAMENTO
MEDICAMENTOSO E SEU MANEJO NO SUS**

**ALFENAS/MG
2024**

ANA FLÁVIA DA SILVA AMORIM

**COVID-19: ASPECTOS DA DOENÇA, DO TRATAMENTO
MEDICAMENTOSO E SEU MANEJO NO SUS**

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Tiago Marques dos Reis.

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Larissa Helena Lobo Torres Pacheco.

**ALFENAS/MG
2024**

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Silva Amorim, Ana Flávia da .

Covid-19: aspectos da doença, do tratamento medicamentoso e seu manejo no SUS / Ana Flávia da Silva Amorim. - Alfenas, MG, 2024.

209 f. : il. -

Orientador(a): Tiago Marques dos Reis.

Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2024.

Bibliografia.

1. Infecções por Coronavírus. 2. Prática Clínica Baseada em Evidências. 3. Tratamento Farmacológico. 4. Uso de Medicamentos. 5. Custos Hospitalares. I. dos Reis, Tiago Marques , orient. II. Título.

ANA FLAVIA DA SILVA AMORIM

"COVID-19: ASPECTOS DA DOENÇA, DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO E SEU MANEJO NO SUS"

O Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação da Tese apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Farmacêuticas

Aprovada em: 09 de dezembro de 2024.

Prof. Dr. Tiago Marques dos Reis
Presidente da Banca Examinadora
Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Prof. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira
Instituição: Universidade de São Paulo

Profa. Dra. Maria Olivia Barboza Zanetti
Instituição: Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Maurílio de Souza Cazarim
Instituição: Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Carla Speroni Ceron
Instituição: Universidade Federal de Ouro Preto



Documento assinado eletronicamente por **Tiago Marques dos Reis, Professor do Magistério Superior**, em 09/12/2024, às 17:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1408071** e o código CRC **6F35FDA3**.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me conceder força, sabedoria e perseverança para permitir a realização deste trabalho,

A Nossa Senhora, pela proteção, intercessão e bênçãos,

A minha mãe Romilda, pelo exemplo de dedicação, força, honestidade e principalmente pelo amor e cuidado,

A minha irmã Ana Kelly pelo carinho e incentivo,

Ao meu esposo Henrique, pelo amor e apoio,

A minha filhinha Maria Fernanda, pelo amor, carinho e espera,

Ao professor Dr. Tiago Marques dos Reis pela oportunidade, pela valiosa orientação, pela paciência e pelos ensinamentos. Agradeço pela confiança, atenção e dedicação,

À professora Dr^a. Larissa Helena Lobo Torres Pacheco pela oportunidade, pela valiosa orientação, pela paciência e pelos ensinamentos. Agradeço pela confiança, atenção e dedicação,

Às professoras colaboradoras, Dr^a. Márcia Helena Miranda Cardoso Podestá e Dr^a. Liliana Batista Vieira, pelo apoio, atenção e ensinamentos desde a concepção à finalização do trabalho,

Aos professores colaboradores, Dr. Denismar Alves Nogueira e Dr. Eric Batista Ferreira, pela atenção e análises estatísticas realizadas,

Às professoras, Dr^a. Carla Speroni Ceron e Dr^a. Maria Olivia Barboza Zanetti pela participação e considerações no exame de qualificação,

À Dr^a. Alessandra Silva Oliveira e à farmacêutica Michelle de Jesus Coimbra pelo auxílio na coleta dos dados hospitalares,

Aos alunos de iniciação científica, Carla Eveline Tameline, Lucas Gabriel Leonardi e Lívia Nunes da Silva Souza pela colaboração nas entrevistas aos pacientes,

À médica e mestre Joselin Valeska Martinez Sobalvarro pela parceria na realização da revisão sistemática,

Aos companheiros de trabalho, Prof. Dr. Marcelo Aparecido Silva, Prof. Dr. Geraldo Alves da Silva, Prof^a. Dr^a. Tati Ishikawa e Karina Maria do Vale pelo apoio e compreensão,

Aos funcionários da Santa Casa de Alfenas, especialmente à enfermeira Andressa da Silva Rodrigues e ao médico Dr. Carlos Marcelo de Barros, que permitiram e colaboraram para que as coletas dos dados hospitalares fossem realizadas,

Aos meus amigos, especialmente à Marisa de Oliveira Lopes, por me apoiar e incentivar nesta jornada acadêmica. Obrigada por fazerem parte da minha vida e compartilhar comigo tantos momentos importantes,

À Universidade Federal de Alfenas e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da instituição pela oportunidade.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

“Trabalhem bem; não o façam só para agradar aos patrões quando estes vos estão a ver, mas antes como trabalhando para Cristo, e como quem está a executar de todo coração a vontade de Deus; sabendo também que cada um receberá do Senhor a recompensa por todo o bem que fizer.”

(Efésios 6, 6-8)

RESUMO

Ainda existem lacunas na literatura em relação às variáveis que interferem na prevenção, no controle e no tratamento da doença provocada pelo coronavírus 2019 (COVID-19), bem como na resolubilidade da rede pública de saúde no manejo da doença. Dessa forma, o objetivo do estudo foi analisar os aspectos epidemiológicos e clínicos da COVID-19 em Alfenas-MG, a relação do tratamento medicamentoso com a morbimortalidade e seu manejo no Sistema Único de Saúde (SUS). A pesquisa foi organizada em cinco etapas (A, B, C, D e E). Na etapa A foi realizado um estudo transversal com casos de COVID-19, a fim de caracterizar os acometidos pela doença e identificar os preditores de hospitalização. Na etapa B foi realizado um estudo transversal com dados dos prontuários de pacientes com COVID-19 internados no hospital de referência do município, para identificar os determinantes da morbimortalidade. Na etapa C foi realizado um estudo descritivo com os pacientes incluídos na etapa B que tiveram alta hospitalar, a fim de compreender o itinerário terapêutico e a resolubilidade da rede pública de saúde. Na etapa D foi realizado um estudo descritivo com as prescrições farmacológicas dos pacientes da etapa B, visando analisar os custos diretos da farmacoterapia aplicada à COVID-19. Na etapa E foi realizada uma revisão sistemática com o intuito de avaliar a efetividade e a segurança do sotrovimabe no tratamento da COVID-19. Os dados foram analisados por estatística descritiva e inferencial, com nível de significância de 5%. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFAL-MG. Os resultados da etapa A mostraram que a COVID-19 acometeu principalmente pessoas do sexo feminino (55%), maiores de 19 a 59 anos (67,8%), solteiros(as) (48,6%), raça/cor branca (60,7%), com ensino médio completo (35%) e renda de até três salários mínimos (61,4%). Os determinantes da internação hospitalar incluíram: raça/cor branca, maior faixa etária, menor renda mensal e nível de escolaridade ($p < 0,001$); ocorrência de doenças crônicas, tabagismo e uso de medicamentos ($P < 0,05$). Na etapa B, observou-se associação entre a mortalidade hospitalar e a permanência de alterações nos exames de ácido láctico, dímero-D e proteína C reativa ($P < 0,05$). Ainda, medicamentos como enoxaparina, dexametasona, ivermectina, acetilcisteína, cloroquina e claritromicina foram correlacionados com o óbito ($P < 0,05$). Na etapa C, 75,8% dos entrevistados procurou ajuda médica entre 1 a 5 dias de sintomas, sendo que o Pronto Socorro hospitalar foi primeiro local de busca por atendimento da maioria (85,5%). Em adição, observou-se condutas inadequadas quanto ao seguimento dos protocolos e fluxogramas de manejo da COVID-19. A etapa D mostrou que o custo médio diário do tratamento farmacológico por paciente foi cerca de 44% do valor previsto pelo SUS para o manejo hospitalar da COVID-19. Os antibacterianos e anticoagulantes consumiram a maior parte (68%) dos gastos com terapias medicamentosas. Na revisão sistemática (etapa E) não se verificou diferença significativa entre os grupos sotrovimabe e controle quanto ao uso de ventilação mecânica invasiva e à mortalidade. Entretanto, observou-se que o sotrovimabe pode ser efetivo na redução das taxas de hospitalização em comparação ao controle (IV = -1,57; IC 95%: -2,41-0,73; $p = 0,99$). O trabalho mostrou que os diferentes desfechos da COVID-19 podem ser influenciados por aspectos sociais, econômicos, educacionais, fatores clínicos e hábitos de vida. Todavia, intervenções terapêuticas também impactaram hospitalizações e óbitos. As evidências do uso do sotrovimabe refutaram, em parte, a hipótese de que o medicamento possa trazer benefícios no tratamento da doença em relação ao controle. Para mais, a visualização de falhas no manejo suscita a possibilidade de inferência de outros danos à saúde, além de gastos desnecessários, reforçando a necessidade de otimizar ações preventivas e de manejo da COVID-19.

Palavras-chave: Infecções por Coronavírus; Prática Clínica Baseada em Evidências; Tratamento Farmacológico; Uso de Medicamentos; Custos Hospitalares; Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

There are still gaps in the literature regarding the variables that interfere in the prevention, control and treatment of the disease caused by coronavirus 2019 (COVID-19), as well as the resolubility of the public health network in managing the disease. Thus, the aim of the study was to analyze the epidemiological and clinical aspects of COVID-19 in Alfenas-MG, the relationship between drug treatment and morbidity and mortality and its management in the Unified Health System (SUS). The research was organized into five stages (A, B, C, D and E). In stage A, a cross-sectional study was carried out with COVID-19 cases in order to characterize those affected by the disease and identify the predictors of hospitalization. In stage B, a cross-sectional study was carried out with data from the medical records of COVID-19 patients admitted to the municipality's referral hospital, in order to identify the determinants of morbidity and mortality. In stage C, a descriptive study was carried out with the patients included in stage B who were discharged from hospital, in order to understand the therapeutic itinerary and the resolubility of the public health network. In stage D, a descriptive study was carried out with the pharmacological prescriptions of stage B patients, with the aim of analyzing the direct costs of pharmacotherapy applied to COVID-19. In stage E, a systematic review was carried out to assess the effectiveness and safety of sotrovimab in the treatment of COVID-19. The data was analyzed using descriptive and inferential statistics, with a significance level of 5%. The study was approved by the UNIFAL-MG Research Ethics Committee. The results of stage A showed that COVID-19 mainly affected people who were female (55%), aged between 19 and 59 (67.8%), single (48.6%), white (60.7%), had completed high school (35%) and had an income of up to three minimum wages (61.4%). The determinants of hospitalization included: white race/color, older age group, lower monthly income and level of schooling ($p < 0.001$); occurrence of chronic diseases, smoking and medication use ($P < 0.05$). In stage B, there was an association between hospital mortality and the permanence of alterations in lactic acid, D-dimer and C-reactive protein tests ($P < 0.05$). In addition, drugs such as enoxaparin, dexamethasone, ivermectin, acetylcysteine, chloroquine and clarithromycin were correlated with death ($P < 0.05$). In stage C, 75.8% of the interviewees sought medical help between 1 and 5 days of symptoms, and the hospital emergency room was the first place most of them sought care (85.5%). In addition, inadequate conduct was observed in terms of following COVID-19 management protocols and flowcharts. Stage D showed that the average daily cost of pharmacological treatment per patient was around 44% of the amount provided by the SUS for hospital management of COVID-19. Antibacterials and anticoagulants consumed the majority (68%) of drug therapy costs. In the systematic review (stage E), there was no significant difference between the sotrovimab and control groups in terms of the use of invasive mechanical ventilation and mortality. However, it was observed that sotrovimab can be effective in reducing hospitalization rates compared to control (IV = -1.57; 95% CI: -2.41-0.73; $p = 0.99$). The study showed that different COVID-19 outcomes can be influenced by social, economic and educational aspects, clinical factors and lifestyle habits. However, therapeutic interventions also impacted hospitalizations and deaths. The evidence of the use of sotrovimab has partly refuted the hypothesis that the drug can bring benefits in the treatment of the disease in relation to control. Furthermore, the visualization of failures in management raises the possibility of inferring other damages to health, in addition to unnecessary expenses, reinforcing the need to optimize preventive actions and management of COVID-19.

Keywords: Coronavirus Infections; Evidence-Based Clinical Practice; Pharmacological Treatment; Use of Medications; Hospital Costs; Health Unic System.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estrutura do coronavírus.....	22
Figura 2 -	Ciclo celular do SARS-CoV.....	23
Figura 3 -	Fluxograma de distribuição dos pacientes.....	68
Figura 4 -	Espaço de variáveis em Análise de Componentes Principais (ACP): tratamentos farmacológicos utilizados em pacientes com COVID-19 <i>versus</i> desfechos clínicos.....	82
Figura 5 -	Frequência dos fármacos mais prescritos aos pacientes hospitalizados por COVID-19, no período de 01 de março de 2020 a 01 de março de 2021.....	99
Figura 6 -	Fármacos com maior relevância financeira em relação ao custo total do tratamento aplicado aos pacientes hospitalizados por COVID-19, no período de 01 de março de 2020 a 01 de março de 2021.....	100
Figura 7 -	Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos.....	107
Figura 8 -	Risco de viés dos estudos incluídos.....	117
Figura 9 -	Gráficos em floresta do sotrovimabe <i>versus</i> placebo ou outro tratamento para os desfechos: taxa de hospitalização (A); necessidade de ventilação mecânica invasiva (B); mortalidade(C).....	119
Figura 10 -	Análise de sensibilidade <i>leave-one-out</i> para o desfecho de hospitalização.....	120
Figura 11 -	Gráfico em floresta do sotrovimabe <i>versus</i> controle para o desfecho hospitalização considerando a análise de sensibilidade.....	120

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Testes diagnósticos para a COVID-19 utilizados em Alfenas-MG.....	54
Tabela 2 -	Aspectos sociodemográficos de pessoas acometidas pela COVID-19 no município de Alfenas-MG.....	55
Tabela 3 -	Aspectos clínicos e hábitos de vida dos acometidos pela COVID-19 no município de Alfenas-MG.....	59
Tabela 4 -	Uso de medicamentos e dos serviços de saúde por pessoas acometidas pela COVID-19 no município de Alfenas-MG.....	63
Tabela 5 -	Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes hospitalizados por COVID-19 em relação ao desfecho óbito.....	69
Tabela 6 -	Sinais e sintomas na admissão hospitalar associados ao desfecho óbito....	74
Tabela 7 -	Sinais vitais na admissão hospitalar associados ao desfecho óbito.....	75
Tabela 8 -	Exames laboratoriais da admissão hospitalar e de antes da alta ou óbito associados ao óbito.....	76
Tabela 9 -	Exames de tomografia computadorizada hospitalar do tórax associados ao desfecho óbito.....	81
Tabela 10 -	Tratamentos farmacológicos hospitalar utilizados e correlações entre medicamentos e desfechos clínicos.....	83
Tabela 11 -	Distribuição das variáveis socioeconômicas dos pacientes hospitalizados por COVID-19 e que receberam alta hospitalar.....	87
Tabela 12 -	Dados clínicos progressos à internação por COVID-19.....	88
Tabela 13 -	Custos envolvidos no tratamento farmacológico hospitalar da COVID-19, no período de 01 de março de 2020 a 01 de março de 2021, com ajustes para o ano de 2024.....	95
Tabela 14 -	Características dos estudos incluídos e dos participantes.....	109
Tabela 15 -	Características da intervenção, do controle e desfechos.....	113
Tabela 16 -	Análise GRADE do sotrovimabe comparado ao placebo ou outro tratamento em pacientes com COVID-19.....	121

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Erro Padrão
AINEs	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
ALT	Alanina Aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APS	Atenção Primária à Saúde
AST	Aspartato Aminotransferase
CGPNI	Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações
CK-MB	Creatinofosfoquinase MB
CLIAs	<i>Clinical Laboratory Improvements Amendments</i>
COVID-19	Doença provocada pelo Coronavírus 2019
CRISPR/Cas	<i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat/ Crispr-associated protein</i>
CYP	Citocromo P
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EAM	Eventos Adversos aos Medicamentos
ECA2	Enzima Conversora da Angiotensina 2
ECRs	Estudos Clínicos Randomizados
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GFARM	Gerência de Farmacovigilância
HCoV	<i>Human Coronavirus</i>
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
IV	Variância Inversa
LDH	Lactato Desidrogenase
MAbs	Anticorpos monoclonais
MERS	<i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
MG	Minas Gerais
NK	<i>Natural Killer</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C Reativa

PS	Pronto Socorro
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
S	<i>Spike</i>
SaO ₂	Saturação de Oxigênio
SARS-CoV-1	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-1</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do SUS
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SRA	Sistema Renina-Angiotensina
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCUD	Termo de Compromisso para Utilização de Dados e Prontuários
TE	Efeito Estimado
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TP	Tempo de Protrombina
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
UBS	Unidades Básicas de Saúde
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
V _s	<i>versus</i>
VOCs	Variantes de Preocupação

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1	ORIGEM DO SARS-COV-2 E A PANDEMIA DE COVID-19.....	19
2.2	PATOGÊNESE DA COVID-19.....	21
2.2.1	Estrutura viral.....	21
2.2.2	Mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas.....	22
2.2.3	Resposta imune contra o SARS-CoV-2.....	23
2.3	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	25
2.4	DIAGNÓSTICOS.....	26
2.5	TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS.....	28
2.5.1	Sotrovimabe.....	34
2.6	VACINAS.....	35
2.7	FARMACOVIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS E VACINAS PARA COVID-19.....	36
2.8	O SUS NO CONTEXTO DA PANDEMIA.....	38
3	OBJETIVOS.....	41
3.1	OBJETIVO GERAL.....	41
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	41
4	MÉTODOS.....	42
4.1	LOCAL DO ESTUDO.....	42
4.2	DELINEAMENTO DO ESTUDO E ANÁLISE DOS DADOS.....	42
4.2.1	Etapa A.....	42
4.2.2	Etapa B.....	44
4.2.3	Etapa C.....	46
4.2.4	Etapa D.....	48
4.2.5	Etapa E.....	49
4.2.5.1	Critérios de inclusão e exclusão.....	50
4.2.5.2	Estratégias de busca.....	50
4.2.5.3	Extração de dados, síntese e análise da certeza das evidências.....	51
4.3	ASPECTOS ÉTICOS.....	53
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	54
5.1	ETAPA A.....	54

5.2	ETAPA B.....	67
5.3	ETAPA C.....	87
5.4	ETAPA D.....	93
5.5	ETAPA E.....	105
5.5.1	Seleção dos estudos incluídos.....	105
5.5.2	Descrição qualitativa dos estudos incluídos.....	108
5.5.3	Risco de viés dos estudos incluídos.....	116
5.5.4	Metá-análise e avaliação da certeza das evidências.....	118
6	CONCLUSÕES.....	125
	REFERÊNCIAS.....	127
	APÊNDICES.....	154
	ANEXOS.....	177

1 INTRODUÇÃO

A doença provocada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) eclodiu em Wuhan na China, em dezembro de 2019, e logo assumiu a relevância de uma pandemia, tornando um dos maiores desafios sanitários enfrentados no âmbito da saúde (Chams *et al.*, 2020; OPAS, 2020a; Zhu *et al.*, 2020). O agente etiológico pertence à família Coronaviridae e recebeu o nome de *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) devido à sua semelhança com o vírus que causou a epidemia de SARS em 2003, o SARS-CoV (Harapan *et al.*, 2020; Lippi; Plebani, 2020).

Nos seres humanos, a COVID-19 causa quadros assintomáticos, sintomáticos de gravidade variada e alta morbimortalidade, com aproximadamente 714.000 mortes no Brasil e cerca de 7.068.000 em todo o mundo até o momento (Brasil, 2024d; OMS, 2024a). As manifestações clínicas incluem sintomas gripais como tosse, febre, dores no corpo e coriza, embora quadros pouco comuns, como de conjuntivites, tenham sido observados em pacientes infectados por variantes emergentes. Em casos graves, pode haver pneumonia e insuficiência respiratória, além de manifestações extrapulmonares, associadas a um quadro inflamatório sistêmico (Ochani *et al.*, 2021; UNA-SUS, 2023a).

No início da pandemia, lidar com um vírus altamente transmissível e com potencial de causar mortes assustou não apenas leigos, mas também médicos e outros profissionais de saúde. Logo, concepções equivocadas e obstáculos para esclarecer os aspectos epidemiológicos e clínicos da doença dificultaram o controle da disseminação mundial do vírus (Kolifarhood *et al.*, 2020). Então, a necessidade de vigilância diária da doença tornou-se imprescindível para permitir mudanças nas recomendações de prevenção, tratamento e controle, uma vez que algumas condutas clínicas e procedimentos adotados pelos sistemas de saúde não encontraram respaldo científico claramente definido, sendo ainda questionáveis (Freitas; Giovanetti; Alcantara, 2021; Sifuentes-Rodríguez; Palacios-Reyes, 2020).

Ainda, com a intenção de proporcionar êxito na recuperação da COVID-19, foram comuns as prescrições de medicamentos *off-label*, as quais definem-se como prescrições para uma indicação clínica ou doença divergente das indicações aprovadas pelas autoridades regulatórias (Barbosa; Matos, 2016; Li *et al.*, 2022). Assim, diferentes classes farmacológicas foram utilizadas e investigadas quanto à sua efetividade contra o SARS-CoV-2, entre os quais antivirais, antiparasitários, antibióticos, anti-inflamatórios e imunomoduladores (Asrani *et al.*, 2022; Niknam *et al.*, 2022), sendo muitos desses tratamentos embasados em experiências com outros vírus (Yousef *et al.*, 2020). No entanto, a falta de tratamentos específicos para a doença

e a inexistência de vacinas, muitas vezes, conduziram a práticas clínicas não baseadas nas melhores informações científicas (Oliveira; Mendonça; Silva, 2021; Shojaei; Salari, 2020).

Atualmente, há um arsenal de medicamentos para o tratamento da COVID-19. Entre eles, fármacos reposicionados, ou seja, fármacos aprovados, descontinuados ou em investigação para outras indicações clínicas, como os antivirais remdesivir e molnupiravir, e medicamentos novos, desenvolvidos para tratar a infecção pelo vírus SARS-CoV-2, como o antiviral nirmatrelvir-ritonavir (Li *et al.*, 2023; Robinson *et al.*, 2022; Yuan *et al.*, 2023). Em adição, há o sotrovimabe, desenvolvido para neutralizar o SARS-CoV-2 (Gupta *et al.*, 2021), embora seu uso ainda seja controverso (Dhand *et al.*, 2022; Totschnig *et al.*, 2022), revelando uma carência de evidências para corroborar a efetividade e a segurança do uso em pacientes com a doença (Ao *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2022; Ogawa *et al.*, 2022; Sharif-Askari *et al.*, 2022).

O contexto de incertezas provocadas pelo novo coronavírus também direcionou as ações de combate a COVID-19 para o aumento da assistência à saúde (Oliveira *et al.*, 2020), destacando a importância do Sistema Único de Saúde (SUS), o qual foi pressionado por respostas imediatas, como a abertura de leitos, elaboração de guias para orientação dos profissionais de saúde e disponibilização de vacinas (Medina *et al.*, 2020). Entretanto, a pandemia também expôs as fragilidades do sistema de saúde, já que veio de encontro a uma contextura financeiramente enfraquecida, o que provavelmente impactaria na efetividade do manejo da doença e no controle da crise sanitária no país (Bousquat *et al.*, 2021).

Por conseguinte, a imposição de demandas extraordinárias, especialmente em ambientes hospitalares, extrapolou a capacidade de atendimento, tanto em relação aos insumos e tecnologias quanto em recursos humanos capacitados, revelando a necessidade de se avaliarem práticas para otimizar a utilização dos recursos disponíveis (Silva *et al.*, 2020), de modo que novas dinâmicas de gestão de custos pudessem perfazer os desafios até então imprevisíveis e inimagináveis (Siqueira, 2020).

Apesar dos avanços terapêuticos e dos altos níveis de imunidade da população, o conhecimento do comportamento da COVID-19 em regiões específicas e a busca por tratamentos efetivos são indispensáveis, dado que novas variantes poderão continuar surgindo, podendo afetar a efetividade das vacinas e dos medicamentos disponíveis. Além disso, deve-se considerar que parte da população não foi vacinada, por escolha ou por alguma contraindicação, e que pessoas imunocomprometidas são mais propensas a uma menor resposta imunológica à vacinação, tornando-as mais vulneráveis às formas graves da doença (Izumo *et al.*, 2022; Robinson *et al.*, 2022).

Nesse sentido, o manejo clínico do SARS-CoV-2 ainda é um desafio para profissionais de saúde e para o sistema de saúde, o que torna fundamental a elucidação e a compreensão de fatores que possam influenciar nos desfechos clínicos, bem como do itinerário terapêutico na rede de assistência à saúde, de modo a permitir o direcionamento de políticas de saúde pública que considerem os riscos acrescidos à COVID-19, especialmente em municípios interioranos de pequeno e médio porte, que geralmente têm acesso limitado aos recursos de saúde e são menos frequentemente cenários de pesquisas científicas. Ademais, análises de evidências e farmacoeconômicas poderão auxiliar na tomada de decisões clínicas, evitando mais prejuízos à saúde, gastos desnecessários e novos surtos da doença.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ORIGEM DO SARS-COV-2 E A PANDEMIA DE COVID-19

Os primeiros coronavírus humanos foram descobertos em 1966, após o cultivo de vírus de pacientes com resfriados comuns. Análises microscópicas revelaram que esses microorganismos eram semelhantes a um vírus isolado de galinhas com bronquite, na década de 1930 (Tyrrell; Bynoe, 1966). Os coronavírus pertencem à subfamília Orthocoronaviridae da família Coronaviridae e se dividem em quatro gêneros: alfa, beta, gama e delta coronavírus. Os alfas e beta-coronavírus são originários de mamíferos, particularmente de morcegos, enquanto o vírus gama e delta são originários de aves, especialmente pássaros (Guo *et al.*, 2020, Liu *et al.*, 2020a; Velavan; Meyer, 2020).

As espécies HCoV-229E e HCoV-NL63, do gênero alfacoronavírus, podem infectar humanos e causar infecções assintomáticas ou levemente sintomáticas. No gênero betacoronavírus existem os coronavírus humanos das espécies HCoV-OC43, HCoV-HKU1, com baixa patogenicidade que podem causar infecções sem sintomas ou com sintomas respiratórios leves. Além dessas espécies, estão inclusos nesse gênero o SARS-CoV e o MERS-CoV, ambos de origem zoonótica, que podem levar a graves infecções do trato respiratório, potencialmente fatais (Guo *et al.*, 2020; Hu *et al.*, 2021).

O SARS-CoV destacou-se em 2002-2003, por provocar casos de "pneumonia atípica" na província de Guangdong, que se espalhou para Hong Kong e posteriormente para o restante do mundo (Sun *et al.*, 2020). A doença foi posteriormente renomeada por Síndrome Respiratória Aguda Grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome - SARS*). O MERS-CoV, conhecido por causar a Síndrome Respiratória do Oriente Médio em 2012, possui uma taxa de letalidade maior, mas raramente é transmitido entre humanos (Hu *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2020).

Em dezembro de 2019, surgiu uma sequência de pacientes com quadros de pneumonia de etiologia desconhecida na cidade de Wuhan, Província de Hubei, China. A análise molecular dos vírus isolados desses pacientes mostrou que o patógeno era um novo betacoronavírus (Sun *et al.*, 2020), sendo este o sétimo membro da família Coronaviridae conhecido por infectar humanos. Após vários estudos, descobriram que a sequência do genoma desse vírus apresentava 79,5% de identidade para SARS-CoV e era 96,2% idêntico a uma cepa de coronavírus de morcegos (CoV RaTG13) (Guo *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b).

Baseado no sequenciamento do genoma do vírus e na análise evolutiva, o morcego tem sido suspeito de atuar como hospedeiro natural de origem do vírus, que pode ser transmitido de

morcegos por hospedeiros intermediários para infectar humanos (Guo *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b). Posteriormente, betacoronavírus isolados de pangolins revelaram similaridade genética de até 99% com a cepa humana atual (Liu *et al.*, 2020a), sugerindo que esses animais sejam o hospedeiro intermediário (Wang *et al.*, 2020b).

O novo coronavírus foi denominado como SARS-CoV-2 e a doença foi nomeada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como COVID-19 (Sun *et al.*, 2020). Esse agente etiológico espalhou-se rapidamente por toda a China, que implantou medidas estritas de saúde pública para conter a disseminação da doença. Entretanto, houve um aumento exagerado de casos confirmados e a OMS declarou o surto contínuo de COVID-19 como uma emergência de saúde pública internacional em 30 de janeiro de 2020 (Hu *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2020).

A alta transmissibilidade de pessoa para pessoa, por meio de gotículas respiratórias, associada às viagens internacionais, possibilitaram a rápida disseminação da COVID-19 por todo o mundo. Assim, em 11 de março de 2020, a OMS oficializou o surto global de COVID-19 como uma pandemia (OPAS, 2020a). Práticas não farmacológicas, como o distanciamento social e o uso de máscaras, foram implementadas, a fim de diminuir o impacto social e econômico da crise sanitária (Vieira *et al.*, 2020). Ainda, a emergência em torno do SARS-CoV-2 conduziu ao rápido desenvolvimento de imunizantes (Liu *et al.*, 2020a). Ainda assim, ao longo da pandemia surgiram várias mutações do vírus.

As variantes de preocupação (VOCs), assim designadas pela possibilidade de levar ao escape imunológico, foram caracterizadas pelo aumento da transmissibilidade e do potencial de infectividade. Entre elas estão: Alpha (B.1.1.7, também conhecida como 501Y.V1 ou “SARS-CoV-2 VUI 202012/01”), detectada pela primeira vez em setembro de 2020 no Reino Unido; Beta (B.1.351, também denominada 501Y.V2), identificada inicialmente em agosto de 2020 na África do Sul; Gama (B.1.1.28.1, também chamada de P.1), descoberta no final de dezembro de 2020 no Brasil e no Japão (Freitas; Giovanetti; Alcantara, 2021; Souaid; Hindy; Kanj, 2021); Delta (B.1.617.2), descoberta em outubro de 2020 na Índia (Souaid; Hindy; Kanj., 2021) e a Ômicron (B.1.1.529), identificada pela primeira vez na África do Sul, em novembro de 2021 (Aleem; Samad; Slenker, 2023; Khandia *et al.*, 2022; Saxena *et al.*, 2022).

A Ômicron, adicionada à lista das variantes preocupantes, possui mais de 50 mutações, das quais, pelo menos, 30 ocorrem em proteínas que são alvo da maioria das vacinas contra a COVID-19 (Aleem; Samad; Slenker, 2023; Guo *et al.* 2022; Khandia *et al.*, 2022; Saxena *et al.*, 2022). Essa variante possui alterações genéticas possivelmente relacionadas à maior transmissibilidade, evasão imunológica (contra imunidade induzida ou natural) e evasão diagnóstica, sendo causa significativa de transmissão comunitária e aumento da prevalência da

doença (Khandia *et al.*, 2022; OMS, 2021a). Subvariantes da Ômicron, como a BQ.1, XBB.1.5 e a XBB.1.16, foram apontadas como causa do aumento de diagnósticos da doença, sendo a última relatada por causar conjuntivites (UNA-SUS, 2023b). A XEC, recente subvariante da Ômicron, também tem se disseminado pelo mundo. Contudo, foi classificada pela OMS como “variante de monitoramento”, um estágio abaixo de “variante de preocupação” (OMS, 2024b). Sabe-se que são cepas mais transmissíveis, porém reforços de vacinas podem proteger de casos graves (ANVISA, 2024a; Guo *et al.*, 2022).

Em 5 de maio de 2023, a OMS declarou o fim da emergência global de saúde pública, devido aos altos níveis de imunidade da população e, conseqüentemente, ao declínio de hospitalizações e de óbitos relacionados à COVID-19. Não obstante, a propagação mundial da doença continuasse caracterizada como uma pandemia (OPAS, 2023). Os vírus, no geral, tendem a evoluir para conseguir espalhar cada vez mais. Então, cada variante ou subvariante do SARS-CoV-2 que surge pode ser mais transmissível e ter maior escape de imunizantes (Qu *et al.*, 2022; Robinson; Tai; Springer, 2022). Todavia, ainda são necessários mais estudos para definir o impacto clínico-epidemiológico da ocorrência das novas linhagens do vírus, seja na capacidade de reinfecção e/ou no agravamento dos casos (Freitas; Giovanetti; Alcantara, 2021).

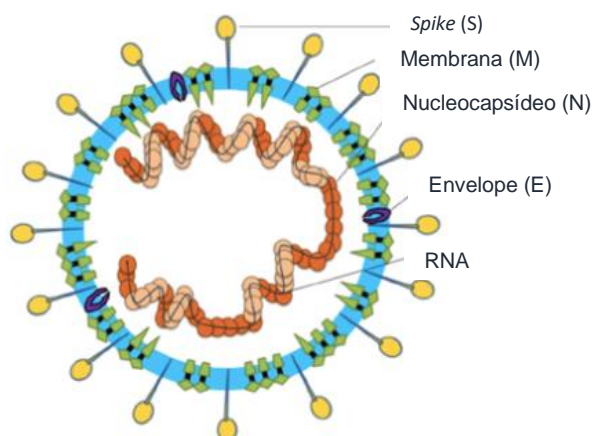
2.2 PATOGÊNESE DA COVID-19

2.2.1 Estrutura viral

Os coronavírus possuem genoma constituído de uma cadeia simples de RNA de sentido positivo, ou seja, de RNA que age diretamente na síntese proteica, promovendo uma maior velocidade de geração de novos vírus dentro da célula infectada. Ao material genético associam-se proteínas que formam o nucleocapsídeo (N). Este é revestido por um envelope fosfolipídico ligado a hemaglutinina-esterase e três proteínas estruturais: proteína de membrana (M), proteína de pico (*spike protein*) (S) e proteína de envelope (E) (Figura 1). Além disso, eles também possuem proteínas não estruturais e acessórias, como as proteínas 9, 15 e M^{PRO}, envolvidas com a replicação e/ou amadurecimento da partícula viral (Belouzard *et al.*, 2012; Hosseini *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b).

As partículas virais apresentam projeções que emanam do envelope em forma de espículas, formadas por trímeros da proteína S (*spike protein*). Essas projeções formam um aspecto de coroa, o que motivou a denominação da família do vírus (a palavra “corona”, em latim, tem o significado de coroa) (Belouzard *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2020b).

Figura 1- Estrutura do coronavírus



Fonte: Li *et al.*, 2020a.

A proteína S é responsável pela adesão do vírus às células do hospedeiro e participa do processo de interiorização do vírus no citoplasma, que resulta na transmissão entre as espécies e na patogênese da doença (Belouzard *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2020b). Mutações da proteína S podem aumentar a infectividade do SARS-CoV-2 e estão relacionadas com uma maior incorporação do vírus nas células humanas, devido ao desenvolvimento de uma maior eficiência de ligação aos receptores das células hospedeiras (Freitas; Giovanetti; Alcantara, 2021; Plante *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2020).

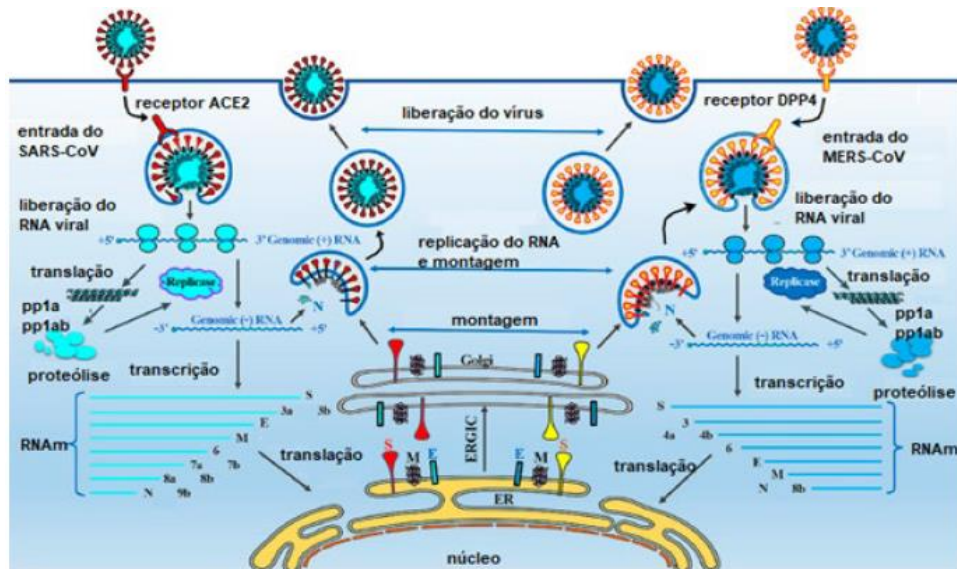
2.2.2 Mecanismo de entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas

Semelhante ao SARS-CoV, a interação do SARS-CoV-2 com a célula infectada envolve a fusão de sua proteína *spike* com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), amplamente expresso em células dos tratos respiratórios superior e inferior, e também presente em células do miocárdio, células epiteliais renais, enterócitos e células endoteliais de múltiplos órgãos, o que pode explicar as manifestações extrapulmonares associadas a doença (Belouzard *et al.*, 2012; Guo *et al.*, 2020; Ochani *et al.*, 2021).

A partícula viral (Figura 2), ao se ligar no receptor específico, provoca uma mudança conformacional da proteína S, ativando o processo de fusão à membrana plasmática das células humanas. Após o processo de penetração celular, os ribossomos da célula hospedeira traduzem as informações contidas do material genético, produzindo proteínas como a RNA polimerase do vírus. Essa enzima replica o material genético do vírus dentro da célula hospedeira e novos envelopes glicoproteicos são formados e fundidos ao retículo endoplasmático rugoso da célula

e/ou complexo de Golgi, onde ocorre a formação de vesículas e a montagem final dos novos vírus que serão liberados da célula por exocitose ou por fusão com a membrana plasmática. O ciclo continua quando essas novas partículas virais infectam outras células (Samudrala *et al.*, 2020).

Figura 2 - Ciclo celular do SARS-CoV



Fonte: Song *et al.*, 2019.

2.2.3 Resposta imune contra o SARS-CoV-2

A resposta imunológica contra o SARS-CoV-2 envolve tanto a imunidade inata quanto a imunidade adquirida. A resposta imune inata exerce um papel fundamental no controle viral precoce e no ajuste da resposta imunológica adaptativa, sendo provavelmente responsável pelo controle da infecção em pacientes assintomáticos ou em casos leves (Boechat *et al.*, 2021; Carabelli *et al.*, 2023). Frente aos coronavírus é ativada mediante a detecção de padrões moleculares associados ao patógeno e atua na tentativa de limitar a entrada do vírus e impedir a replicação após a entrada na célula hospedeira. Entre seus vários componentes humorais e celulares, estão as células apresentadoras de antígenos (células dendríticas) responsáveis pelo reconhecimento do patógeno, pelo processamento (fagocitose) e ativação das células T (Boechat *et al.*, 2021; Primorac *et al.*, 2022; Sokolowska *et al.*, 2020; Taefehshokr *et al.*, 2020).

As células naturais Killer (NK) e as células T geralmente limitam a propagação da infecção viral por meio de agentes citotóxicos. Após o reconhecimento viral, fatores de transcrição são ativados e induzem a expressão de interferons e citocinas pró-inflamatórias

(Primora *et al.*, 2022; Sokolowska *et al.*, 2020; Taefehshokr *et al.*, 2020). Os interferons atuam ativando macrófagos e aumentando sua capacidade microbicida. A partir desse momento, a imunidade adaptativa é ativada. O linfócito TCD8+, por meio do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) de classe I, reconhecerá o vírus e fará lise das células infectadas. O linfócito TCD4+ auxiliará o linfócito B na fabricação de anticorpos e estimulará a produção de várias substâncias inflamatórias (principalmente interleucinas) no local da infecção (Chowdhury *et al.*, 2020; Primorac *et al.*, 2022).

O MERS-CoV e o SARS-CoV, por meio de suas proteínas não estruturais, desenvolveram mecanismos para interferir nessas vias de sinalização, alterando o perfil de secreção de citocinas das células infectadas, o que leva ao aumento do recrutamento de células que produzem mais citocinas e gera um ciclo intenso de inflamação que danifica os pulmões. Vários desses processos são provavelmente conservados no SARS-CoV-2 e assim o grande desafio da COVID-19 é o aumento exacerbado de citocinas, causador da síndrome do desconforto respiratório agudo, a qual está ligada diretamente aos casos graves da doença (Anka *et al.*, 2020; Taefehshokr *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2, como o SARS-CoV e o MERS-CoV, possui muitas formas de driblar o sistema imune, principalmente pela camuflagem da vesícula formada, impedindo que o sistema imune detecte o processo de replicação e maturação viral, pois toda montagem viral acontece dentro das vesículas de camuflagem, que são capazes de induzir o aumento exacerbado de citocinas e suprimir a apresentação do antígeno em ambos MHC classe I e classe II (Taefehshokr *et al.*, 2020).

Essa liberação de citocinas inflamatórias, tais como interferons e interleucinas, também pode aumentar a expressão de ECA2, potencializando a infecção. Dessa forma, os danos da COVID-19 parecem não ser devido apenas a uma infecção viral, mas também às respostas individuais desencadeadas pelo sistema imunológico e consequentes respostas inflamatórias, que podem gerar lesões no tecido afetado e/ou nos tecidos subjacentes, provocando danos sistêmicos (Primorac *et al.*, 2022).

A partir do surgimento do SARS-CoV-2, tornou-se claro que o vírus vai adquirindo adaptações para infectar humanos de forma mais eficiente, o que ocorre, em parte, por meio da evasão imunológica inata. Sabe-se que algumas VOCs desenvolveram sensibilidade reduzida a interferons, condizente com o aumento da propagação viral em humanos. Logo, conhecimentos do hospedeiro e das suas interações imunológicas com o vírus são fundamentais para identificar potenciais alvos terapêuticos, em virtude de fornecerem importantes informações para o desenvolvimento de medicamentos direcionados, como antivirais e imunomoduladores. No

entanto, mudanças na interação do vírus com o sistema imune, devido às mutações e às consequentes alterações de antigenicidade, exigem constantes reavaliações (Carabelli *et al.*, 2023).

2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O espectro da apresentação clínica da COVID-19 é amplo, podendo variar de casos assintomáticos e manifestações leves, até quadros moderados, graves e críticos, sendo necessária atenção especial aos sinais e sintomas que indicam piora do quadro clínico e urgência da hospitalização (Hu *et al.*, 2021). Cerca de 40% a 45% dos infectados foram assintomáticos quando diagnosticados, porém, foram capazes de transmiti-lo para outras pessoas. Outros pacientes tornaram-se sintomáticos com um período médio de incubação de cerca de cinco dias, variando entre dois e quatorze dias após a exposição viral (Hu *et al.*, 2021; Ochani *et al.*, 2021).

Até 80% dos infectados apresentaram quadros leves a moderados, que são caracterizados pela presença de sintomas gripais não específicos, como tosse, dor de garganta ou coriza, seguidos ou não de perda de olfato (anosmia) e paladar (disgeusia), dor abdominal, febre, calafrios, mialgia, diarreia, fadiga e/ou cefaleia (Hu *et al.*, 2021; Ochani *et al.*, 2021). Embora outras manifestações pouco comuns, como irritação nos olhos e quadros de conjuntivite tenham sido observadas em pacientes infectados por variantes do SARS-CoV-2 (UNA-SUS, 2023b). Sintomas leves, como tosse e febre, podem persistir em casos moderados, além da presença de pneumonia sem sinais ou sintomas de gravidade (Hu *et al.*, 2021; Ochani *et al.*, 2021).

A doença grave exige hospitalização e acometeu cerca de 5% das pessoas infectadas, sendo considerada a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), caracterizada por dispneia, hipóxia [saturação de oxigênio (SaO₂) < 94%], inapetência, desidratação, hipotensão e confusão mental. Outros 5% evoluíram para a doença crítica, com complicações como sepse, insuficiência respiratória grave, tromboembolismo e/ou disfunção de múltiplos órgãos, incluindo lesão hepática, cardíaca e neurológica, a qual requer internações em unidades de terapia intensiva (UTI) (Hosseini *et al.*, 2020; Hu *et al.*, 2021; Ochani *et al.*, 2021; Ruddel *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020a).

A taxa média de letalidade no mundo esteve em torno de 4% (Asselah *et al.*, 2021), sendo atualmente de 1,8% no Brasil (Brasil, 2024d). A doença pode acometer todas as idades, porém a gravidade e o risco de morte são maiores em idosos e em indivíduos com

comorbidades preexistentes, como câncer, hipertensão arterial sistêmica, doença respiratória crônica; diabetes e doença cardiovascular (Liu *et al.*, 2020a; Ruddel *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2023). Como supramencionado, sabe-se que a progressão da doença está associada ao aumento exagerado da síntese de citocinas e quimiocinas. Todavia, ainda não estão claros quais outros fatores individuais podem conduzir aos sintomas graves, tampouco quais os mecanismos biológicos são responsáveis por essas complicações (Ruddel *et al.*, 2020).

Pressupõe-se que pessoas com diabetes, por exemplo, possuem um alto nível de inflamação nos órgãos, antecipando o aumento exacerbado de citocinas, que contribui para a forma mais grave da COVID-19. Indivíduos cardiopatas podem apresentar insuficiência cardíaca congestiva rapidamente, culminando em parada cardiorrespiratória devido à sobrecarga cardíaca exercida pelos pulmões comprometidos. Pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) geralmente precisam de UTI pela necessidade da ventilação mecânica devido à insuficiência respiratória naturalmente provocada pela doença progressa (Ruddel *et al.*, 2020).

No geral, pessoas com sintomas leves a moderados se recuperam em cerca de duas semanas, enquanto aquelas com doença grave ou crítica se recuperam em três a seis semanas. Contudo, alguns pacientes podem sofrer efeitos persistentes por mais de dois meses em vários órgãos e sistemas, incluindo pulmonares, cardiovasculares e nervosos, além de sinais e sintomas psicológicos. Comumente, as denominadas “condições pós-COVID-19” ou “COVID longa” ocorrem em pessoas que estavam internadas em UTI e englobam fraqueza muscular, problemas de equilíbrio, dores musculares, déficit cognitivo e distúrbios mentais, os quais estão relacionados a um período prolongado de ventilação mecânica (Davis *et al.*, 2023; Ceban *et al.*, 2022; Szabo *et al.*, 2023).

Essas manifestações parecem ser causadas por lesões endoteliais decorrentes das respostas inflamatórias intensas, que muitas vezes desencadeiam a formação de microtrombos e privação de oxigênio. No entanto, há relatos desses sintomas em pessoas que apresentavam inicialmente manifestações leves, ocorrendo entre quatro e oito semanas após recuperação da fase aguda da doença. Desse modo, essas alterações não parecem estar relacionadas apenas à gravidade da infecção, sendo considerada uma síndrome com patogênese pouco clara e ainda sob investigações clínicas (Ceban *et al.*, 2022; Szabo *et al.*, 2023).

2.4 DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico precoce da COVID-19 é uma etapa fundamental no rastreamento e na compreensão da epidemiologia do vírus, bem como no tratamento e na redução da mortalidade. As ferramentas diagnósticas para a doença são métodos moleculares e sorológicos, que identificam a presença do coronavírus ou de anticorpos (Hosseini *et al.*, 2020).

A reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) é um teste molecular que pesquisa a presença do ácido ribonucleico (RNA) do vírus, sendo recomendável para o diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2 a partir do terceiro até o sétimo dia de sintomas, visto que nesta fase as amostras da secreção nasal ou da garganta dos pacientes apresentam uma alta carga viral. Todavia, um teste negativo não descarta a infecção, podendo apenas indicar que naquele momento a carga viral é indetectável (Asselah *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2020c; Wan *et al.*, 2020).

O RT-PCR é uma técnica específica e sensível, porém seu uso é limitado à necessidade de profissionais bem treinados e de laboratórios clínicos com equipamentos sofisticados (Hosseini *et al.*, 2020). Desta forma, as técnicas imunológicas e a detecção rápida de antígenos são mais utilizadas para um diagnóstico mais rápido e econômico (Asselah *et al.*, 2021). Aliás, os ensaios sorológicos podem ser mais significativos na verificação de infecções assintomáticas ou em casos em que os pacientes manifestam complicações tardias da doença, dos quais os RT-PCR possam dar resultados falsamente negativos (Asselah *et al.*, 2021; Long *et al.*, 2020; To *et al.*, 2020).

Os testes sorológicos, por imunoensaio enzimático (ELISA) e por imunoensaio quimioluminescente (CLIAs), têm o objetivo de detectar anticorpos específicos contra a COVID-19 em resposta à infecção viral. Esses testes são indicados a partir do sétimo dia de sintomas, pois, provavelmente, nessa fase inicia-se a detecção de anticorpos de fase aguda da doença (Ig M), indicando contato recente com o vírus. Contudo, resultados negativos também não descartam o contato prévio com o vírus, que devem ser repetidos após uma semana para confirmação. Após onze dias de sintomas, anticorpos associados à fase convalescente da doença (Ig G) começam a ser detectados. Apesar da facilidade de realização, os métodos imunológicos possuem baixa sensibilidade e especificidade (Hageman, 2020; Ong *et al.*, 2021).

O teste rápido de antígeno pode detectar a proteína do nucleocapsídeo viral em amostras do trato respiratório, sem a necessidade de uma estrutura laboratorial. É indicado na fase ativa da infecção por SARS-CoV-2, a partir de cinco dias da exposição ao vírus ou a partir do primeiro dia dos sintomas. Neste caso, a leitura do resultado pode ser realizada em 15 minutos por um profissional da saúde ou pelo próprio paciente (no caso do autoteste). Entretanto, após

o sétimo dia de sintomas, a titulação de antígenos pode ser muito baixa para ser detectada e o resultado pode ser um falso-negativo (Chaimayo *et al.*, 2020; Goggolidou *et al.*, 2021).

A técnica *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat/ Crispr-associated protein* (CRISPR/Cas) permite a detecção rápida do agente etiológico da COVID-19 e foi projetada para gerar um diagnóstico antes mesmo dos sintomas se manifestarem, ajudando no combate à disseminação do vírus. Trata-se de um sistema com eficiência semelhante aos diagnósticos moleculares para a detecção de ácidos nucleicos, sendo considerado um diagnóstico simples e de fácil utilização, além de possuir maior sensibilidade, especificidade e menor custo que o método padrão baseado em PCR. Ainda não comercializado, a introdução de CRISPR-Cas seria um grande avanço na remodelagem do perfil dos sistemas globais de saúde e no diagnóstico da COVID-19 (Jia *et al.*, 2020; Kumar *et al.*, 2020; Asselah *et al.*, 2021).

Exames de imagem e bioquímicos têm um papel estratégico no diagnóstico e no monitoramento da COVID-19. Contudo, achados radiográficos geralmente não aparecem na fase inicial da doença. Alterações como opacidade difusa em vidro fosco, lesões pulmonares e fibrose são identificadas à medida que há progressão da doença e estão relacionadas aos quadros de pneumonia. Os exames laboratoriais seriados permitem acompanhar o aparecimento e a progressão de disfunções orgânicas, e assim acompanhar a melhora ou a deterioração clínica do paciente. Achados bioquímicos como linfocitopenia e valores elevados de ALT, AST, LDH, CK-MB, proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), dímero-D, ferritina, troponina, mioglobina e IL-6 foram sugeridos como potenciais biomarcadores da doença (Hosseini *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020b; Zhang *et al.*, 2023).

2.5 TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS

Apesar de novo, o vírus SARS-CoV-2 apresenta similaridades estruturais e filogenéticas com outros coronavírus (Guo *et al.*, 2020; Pagani *et al.*, 2023; Wang *et al.*, 2020b), além de provocar uma sintomatologia semelhante a outras infecções respiratórias virais (Jaimes *et al.*, 2020). Sendo assim, alterações imunes observadas em pacientes com SARS, MERS e influenza, contribuíram para o entendimento da patogênese, do diagnóstico, da prevenção e do tratamento da COVID-19 (Lin *et al.*, 2020).

Por conseguinte, no início da pandemia, a inexistência de tratamentos específicos para o vírus SARS-CoV-2 protagonizou diversas prescrições *off-label*. Inúmeros tratamentos prováveis foram testados e utilizados para a COVID-19, os quais foram baseados nos

diferentes estágios clínicos e nos conhecimentos acerca da fisiopatologia da doença (Asselah *et al.*, 2021; Green *et al.*, 2023). Dessa maneira, o reposicionamento da terapêutica existente para outras doenças foi essencial para tentar evitar a progressão da doença, mortes e descobrir medicamentos para a doença (Niknam *et al.*, 2022; Robinson *et al.*, 2022). No entanto, vários medicamentos propostos foram desconsiderados por inexistência de evidências de eficácia e segurança em estudos preliminares.

Supracitadas, as possíveis abordagens farmacológicas utilizadas para o tratamento da COVID-19 envolveram: antivirais de amplo espectro, antirretrovirais, antimaláricos e antiparasitários, antibióticos, anticorpos monoclonais, imunomoduladores, anti-inflamatórios e antitrombóticos. Os antivirais continuam sendo justificadamente visados para o início do tratamento da doença, por atuarem inativando enzimas e impedindo a replicação viral (Murakami *et al.*, 2023; Robinson *et al.*, 2022).

O lopinavir/ritonavir, antirretroviral utilizado na síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV) foi sugerido, porém não foi recomendado, dado que não revelou benefícios adicionais na COVID-19, além de estar associado a várias reações adversas (OMS, 2021b). Os antivirais remdesivir e molnupiravir, desenvolvidos inicialmente para o tratamento da hepatite C e da infecção pelo vírus influenza, respectivamente, foram identificados como promissores contra infecções por vírus de RNA *in vivo* e *in vitro*, incluindo o SARS-CoV. Os medicamentos atuam como inibidores de polimerases (Ko *et al.*, 2020; Sheahan *et al.*, 2017) e têm sido utilizados no tratamento da COVID-19 (Ali *et al.*, 2022; Niknam *et al.*, 2022; OMS, 2022). Contudo, estudos clínicos ainda estão em andamento para entender o impacto na efetividade e na segurança dos fármacos contra as variantes emergentes do SARS-CoV-2.

O remdesivir é um antiviral intravenoso (Sheahan *et al.*, 2017), que no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 foi associado a um menor tempo de recuperação clínica (Angamo; Mohammed; Peterson, 2022; Beigel *et al.*, 2020; Spinner *et al.*, 2020), redução da necessidade de oxigênio suplementar de alto fluxo e de ventilação mecânica invasiva (Angamo; Mohammed; Peterson, 2022, Henao-Restrepo *et al.*, 2022). Embora ainda sejam necessários mais estudos nos subgrupos que necessitam de oxigenoterapia, o medicamento também mostrou redução de mortalidade nos pacientes que requerem oxigênio suplementar, mas que ainda não estão em estágio crítico, ou seja, que não necessitaram de ventilação mecânica invasiva (Angamo; Mohammed; Peterson, 2022).

O antiviral molnupiravir, quando administrado logo após o início dos sintomas em pacientes não hospitalizados, mostrou-se associado à diminuição da progressão da doença e à redução do risco de hospitalização e/ou morte (Huang *et al.*, 2023; Jayk Bernal *et al.*, 2022;

Khoo *et al.*, 2023). O fármaco tem a vantagem de ser administrado por via oral, o que melhora a adesão ao tratamento e permite o uso ambulatorial (Singh *et al.*, 2021).

O nirmatrelvir+ritonavir (Paxlovid®) é um medicamento oral, inibidor de protease, que foi desenvolvido para tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderada. Seu uso, dentro dos primeiros três a cinco dias após o início dos sintomas, em pacientes de alto risco para a progressão da doença revelou maior efeito e prevenção de até 89% da doença grave, hospitalização e morte (Panahi *et al.*, 2023; Roberts *et al.*, 2022; Zheng *et al.*, 2023).

A dificuldade de obter benefício clínico com alguns antivirais na população hospitalizada pode ser justificada pelo momento de início do tratamento em relação ao início dos sintomas e à gravidade da doença. Geralmente, na fase aguda das infecções respiratórias, o início dos sintomas é próximo ao momento do pico da replicação viral (Cevik *et al.*, 2021). Portanto, cabe argumentar que tratamentos antivirais devem ser iniciados o mais cedo possível, a fim de aumentar as chances de atenuar a progressão da doença (Arribas *et al.*, 2022).

Conforme mencionado anteriormente, um dos prejuízos importantes da doença está relacionado à resposta exacerbada do sistema imunológico frente ao vírus. Essa reação do organismo pode provocar uma hiperestimulação de suas células de defesa e a hiperinflamação em decorrência da intensa liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1- β , IL-6, IL-12 e quimiocinas). Desse modo, vários medicamentos com propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias foram investigados e utilizados em pacientes com COVID-19 (Anka *et al.*, 2021; Murakami *et al.*, 2023). Destacaram-se nesse grupo o tocilizumabe, baricitinibe, anakinra, interferon e corticoides (dexametasona e a hidrocortisona) (Scavone *et al.*, 2020; Stasi *et al.*, 2020).

Atualmente, apesar de evidências favoráveis ao tratamento da COVID-19 (Recovery, 2021; Wagner *et al.*, 2022), o uso de corticosteroides deve ser cuidadosamente monitorado com relação aos possíveis efeitos adversos como hiperglicemia, hipertensão e infecções secundárias. Além disso, são substratos do CYP3A4.22, e o uso concomitante com fármacos que inibem o CYP3A4, como os macrolídeos, pode aumentar concentrações plasmáticas de corticosteroides (Nhean *et al.*, 2021).

Os corticoides também são fármacos indutores de CYP3A4, o que pode diminuir a efetividade de outros substratos do CYP3A4, como bloqueadores dos canais de cálcio e estatinas. Nesses casos, as administrações concomitantes devem ser monitoradas, e se necessário, realizar ajustes de doses (Nhean *et al.*, 2021). Em adição, ressalta-se que devem ser evitados na fase viral, em razão de restringir a resposta imune, favorecendo a replicação do vírus e o agravamento da doença (Andreacos; Papadaki; Serhan, 2021).

O tocilizumabe (TCZ) é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-receptor de interleucina-6 (IL-6R). Seu uso em pacientes hospitalizados com risco de progressão da doença foi associado a redução da mortalidade (Abani *et al.*, 2021; Keske *et al.*, 2023) e ao menor risco do uso de ventilação mecânica (Keske *et al.*, 2023).

Assim como os corticoides, o uso de TCZ pode aumentar os riscos de imunossupressão e de infecções, devendo ser evitado em pacientes imunodeprimidos. O medicamento não tem efeitos inibitórios/indutores sobre CYP450. No entanto, a atividade do CYP450 no fígado é regulada negativamente por infecção e estímulos de hiperinflamação. Dessa forma, quando o TCZ inibe IL-6, pode ocorrer aumento das atividades do CYP450, levando ao aumento do metabolismo de fármacos que são substratos dessa enzima (Sheppard *et al.*, 2017).

Embora não direcionados às infecções respiratórias virais, o uso de antibióticos para a COVID-19 também foi comum no início da pandemia. Macrolídeos, como a azitromicina, além das propriedades antibacterianas, apresentam propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias, o que tentou justificar o seu uso na doença. Contudo, não são recomendados para prevenção ou tratamento de pneumonia causada pelo SARS-S-CoV-2, exceto quando há incertezas com relação à etiologia da doença e/ou não se pode excluir a coexistência de infecções bacterianas (Bhimraj *et al.*, 2023; OMS, 2023b). Ainda, nesses casos, os prescritores devem estar atentos ao uso concomitante com medicamentos que também prolongam o intervalo QT (medida do eletrocardiograma) (Paumgarten; De Oliveira, 2020).

A hidroxicloroquina e a cloroquina, utilizadas no tratamento da malária e dos lúpus, foram visadas no tratamento da infecção por SARS-CoV-2, pois havia a hipótese que esses medicamentos inibiam a entrada do vírus nas células, por meio da modificação conformacional do receptor ECA2, impedindo a ligação à proteína S (*spike*) viral (Asselah *et al.*, 2021). Além disso, seu uso foi sugerido por atuarem na supressão de citocinas pró-inflamatórias, e supostamente impedir as complicações da doença (Mishra; Tripathi, 2021). Todavia, como não houve comprovação dessas hipóteses, não há evidências favoráveis da efetividade e segurança desses medicamentos no tratamento da COVID-19 (Axfors *et al.*, 2021), e, portanto, o uso não foi recomendado para a doença (OMS, 2020b).

Fármacos antiparasitários como emetina e ivermectina também foram investigados para o tratamento da COVID-19, pelo fato de atuarem na inibição da síntese de proteínas. Alguns estudos *in vitro* mostraram a eficácia da ivermectina contra o SARS-CoV-2 (Caly *et al.*, 2020). Contudo, a utilização desses agentes terapêuticos não foi recomendada, uma vez que há evidências com grau de certeza muito baixo dos seus efeitos na melhora clínica dos pacientes, na depuração viral e/ou redução da mortalidade, além da possibilidade de reações

adversas e danos hepáticos permanentes pelo uso por tempo prolongado (Reis *et al.*, 2022, OMS, 2021b).

Concomitantemente ao estado hiper-inflamatório, o vírus pode causar a ativação da cascata de coagulação, aumentando o risco de coagulopatias e da formação de microtrombos. Pacientes internados em estado grave estão expostos a um alto risco de embolia pulmonar aguda e tromboembolismo venoso, potencialmente fatais (Buijsers *et al.*, 2020; Fletcher-Sandersjö; Bellander, 2020; Klok *et al.*, 2020). Dessa forma, o uso empírico de terapias antitrombóticas, na ausência de uma indicação clínica específica está sob investigação em pacientes com COVID-19 desde o início da pandemia. Hoje, os benefícios da terapia anticoagulante são controversos em pacientes hospitalizados não críticos, devendo ser considerado o risco-benefício para o paciente. No entanto, a terapia antiplaquetária empírica não pareceu ser benéfica em nenhum estágio da COVID-19 (Connors *et al.*, 2021; Recovery, 2022a).

Cabe ainda argumentar que o uso de antipiréticos e analgésicos para amenizar os sintomas da COVID-19 não é contraindicado, bem como o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), embora não atuem como um tratamento contra o vírus. Constatou-se que, até o momento, não há evidências a respeito de eventos adversos graves, necessidade aguda de cuidados de saúde, sobrevivência a longo prazo ou alterações na qualidade de vida em pacientes com COVID-19 com o uso desses medicamentos (OMS, 2020a; OMS, 2023b). Ademais, ainda não existem critérios oficiais quanto à suplementação de micronutrientes com fins de tratamento ou profilaxia para COVID-19. Contudo, estudos sugerem que a suplementação de micronutrientes como vitaminas A, C, D, zinco, selênio e magnésio pode evitar a progressão da doença, melhorar a resposta clínica e reduzir morbidade em pacientes com COVID-19 (Carvalho *et al.*, 2021; Corrao *et al.*, 2021; DiGuilio *et al.*, 2022).

Dessa maneira, atualmente, há diversos tratamentos farmacológicos disponíveis para o tratamento da COVID-19, os quais incluem medicamentos novos e reposicionados. Entre eles, os mais utilizados são: antivirais que inibem a replicação viral, anticorpos monoclonais que bloqueiam a entrada do vírus nas células hospedeiras e terapias adjuvantes que estão direcionadas a resposta imune, como anti-inflamatórios, imunomoduladores e antitrombóticos (ROBINSON *et al.*, 2022).

Apesar dos avanços terapêuticos para o manejo da COVID-19 na população geral, pacientes imunocomprometidos ou com outras comorbidades são frequentemente excluídos ou subrepresentados em ensaios clínicos. Assim, considerando a possibilidade de alterações farmacocinéticas nesses subgrupos e consequentes alterações na efetividade e segurança dos

fármacos, ressalta-se a importância de mais estudos para entender o impacto de medicamentos novos e reposicionados no tratamento da COVID-19. Ainda, é importante destacar que as incertezas relacionadas às mutações do SARS-CoV-2 ao longo do tempo podem levar à resistência aos medicamentos disponíveis, implicando em um possível desequilíbrio de resultados com os estudos atuais. Dessa forma, futuros ensaios clínicos precisarão ser realizados para variantes emergentes, a fim de confirmar a elegibilidade dos fármacos para os pacientes com a doença.

Outro ponto importante é a definição do momento de início do uso dos medicamentos no tratamento da COVID-19, uma vez que a administração tardia pode levar a uma resposta terapêutica inefetiva, a efeitos deletérios e gastos desnecessários. Além disso, a opção por formas de administração mais cômodas (como as de via oral e os inaladores) pode favorecer a adesão, enquanto o alto custo de alguns medicamentos pode limitar sua aquisição. Considerando ainda os esforços globais para encontrar tratamentos cada vez mais adequados ao manejo da doença, destaca-se a necessidade do desenvolvimento de antivirais orais de amplo espectro direcionados ao hospedeiro, blindados de interferências decorrentes das mutações virais, os quais poderiam ser uma prioridade, até mesmo para prevenção de futuras emergências virais.

O desdobramento de novas terapias para a COVID-19 tem abrangido, entre outras opções, o uso de anticorpos monoclonais (mAbs), que geralmente são desenvolvidos por um grupo específico de células B contra um epítipo de um antígeno e podem ser derivadas do sangue de pacientes convalescentes ou manipulados em laboratório (Niknam *et al.*, 2022). Devido à sua alta especificidade e capacidade de controlar o sistema imunológico, são ferramentas profiláticas e terapêuticas bastante promissoras no combate às infecções virais. Com relação à COVID-19, os mAbs utilizam duas vias: (1) com alvo na glicoproteína de pico do SARS-CoV-2, como o casivimabe+imdevimabe e sotrovimabe; (2) visando citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas envolvidas na infecção por SARS-CoV-2, como o tocilizumabe. No entanto, o alto custo e a baixa disponibilidade limitam o impacto dos mAbs na saúde pública (Panahi *et al.*, 2023).

Os mAbs anti-SARS-CoV-2, como o sotrovimabe, ligam-se ao domínio de ligação do receptor do vírus, a glicoproteína de pico, impedindo a sua entrada nas células hospedeiras. Sendo assim, são investigados e considerados promissores no tratamento de pacientes ambulatoriais com COVID leve a moderada e com risco aumentado de doença grave. Ainda, a sua alta especificidade limita um potencial de toxicidade “fora do alvo”, porém também os torna vulneráveis ao surgimento de variantes virais (Robinson *et al.*, 2022).

2.5.1 Sotrovimabe

O sotrovimabe (Xevudy®), também denominado como VIR7831 ou GSK4182136, é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado anti-SARSCoV-2 projetado para ter sua distribuição aumentada nos pulmões e elevar a meia-vida no organismo. Seu alvo é um epítopo altamente conservado do domínio de ligação da proteína *spike* do SARS-CoV-2, assim, o medicamento atua suprimindo a viremia e acelerando a eliminação de células infectadas, impedindo o agravamento da doença (Heo, 2022).

A autorização do seu uso emergencial foi emitida pela agência sanitária americana, *Food and Drug Administration* (FDA), em 26 de maio de 2021 (FDA, 2021) baseada em resultados preliminares publicados do estudo clínico randomizado de Gupta *et al.* (2021). No Brasil, o medicamento foi aprovado para uso hospitalar pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 08 de setembro de 2021 (ANVISA, 2021c).

A justificativa hipotética para o uso no tratamento da COVID-19 decorreu de estudos pré-clínicos, que demonstraram suas atividades de neutralização viral *in vitro* e *in vivo* (Gorchakov *et al.*, 2021). Notou-se que, quando utilizado como profilático ou terapêutico, o sotrovimabe suprimiu a replicação viral e preveniu agravamentos pulmonares em ratos infectados pelo SARS-CoV-2. Além disso, observou-se que esse mAb também forneceu uma alta barreira contra o escape viral, retendo a atividade antiviral contra variantes mais recentes do SARS-CoV-2, incluindo a Ômicron, as quais estão associadas ao aumento da transmissibilidade e da evasão imunológica (Destras *et al.*, 2022; Heo, 2022).

Contudo, em humanos sua efetividade é controversa, o que pode ser explicado, em parte, pela complexidade de células e elementos do sistema imune que coordenam a resposta efetiva e protetora do hospedeiro durante a infecção pelo SARS-CoV-2, já que não se limita à produção de anticorpos por plasmócitos (Dhand *et al.*, 2022; Totschnig *et al.*, 2022). Deve-se também enfatizar que o cenário de variantes do SARS-CoV-2 diversificou-se dramaticamente com o aparecimento de múltiplas subvariantes da Ômicron que ocorreu no final de 2021, intensificando-se ao longo de 2022. Essas carregam mutações na proteína *spike*, levantando preocupações sobre a eficácia dos anticorpos terapêuticos, consistente com recentes estudos pré-clínicos que mostraram eficácia reduzida do sotrovimabe (Cox *et al.*, 2023; Lee *et al.* 2024), o que representa um desafio para metanálises que apoiam o uso do medicamento (Amani; Amani, 2022; Deng *et al.*, 2023).

Ademais, o alto custo, a probabilidade da indução de resistência e de inefetividade frente a novas cepas do vírus têm sido apontadas como fatores limitantes ao seu uso no manejo da COVID-19 (Destras *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2022; Ogawa *et al.*, 2022; Totschnig *et al.*, 2022). Dessa maneira, observa-se que há na literatura argumentos favoráveis e contrários a essa tecnologia, revelando insuficientes evidências para comprovação da efetividade e da segurança do tratamento em pacientes com COVID-19 (Ao *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2022; Ogawa *et al.*, 2022; Sharif-Askari *et al.*, 2022; Totschnig *et al.*, 2022).

2.6 VACINAS

As estratégias terapêuticas são utilizadas individualmente ou combinadas para diminuir os impactos da COVID-19 e reduzir as taxas de mortalidade. Não obstante, as vacinas são a principal forma de prevenção à propagação de doenças, além de serem mais econômicas que os tratamentos (Ismaila *et al.*, 2021).

Sabe-se que a infecção natural por SARS-CoV-2 não estabelece uma resposta eficiente com anticorpos a fim de prevenir uma reinfecção (Boyton; Altmann, 2021). Assim, a propagação acelerada do vírus e o número crescente de casos exigiram um rápido desenvolvimento de imunizantes (Silveira; Moreira; Mendonça, 2021), o que também foi possível pela semelhança estrutural e genética com outros coronavírus e por prévias experiências com o desenvolvimento de vacinas contra o SARS-CoV em 2003 e/ou contra vírus semelhantes (Gavriatopoulou *et al.*, 2021).

As vacinas desenvolvidas acionam inicialmente a resposta imune inata, a qual, eventualmente, evolui para a adquirida. Portanto, apesar de, atualmente, existirem vacinas com composições diferentes contra a COVID-19, todas apresentam semelhanças, sendo uma delas a essencialidade da imunidade inata. As vacinas que foram disponibilizadas pela Pfizer-BioNTech, Moderna e Cure-Vac são constituídas de RNA mensageiro. Outras, como as Janssen-Johnson & Johnson, Astra-Zeneca, Sputnik-V e CanSino foram produzidas a partir de vetores de adenovírus humanos e primatas. Um terceiro tipo de vacina que foi disponibilizado no mercado foram Bharat Biotech, Sinopharm e Sinovac, produzidas a partir do vírus inativado (Silveira; Moreira; Mendonça, 2021).

Atualmente, no Brasil, após a definição pela OMS da cepa circulante, as empresas que produzem vacinas aprovadas para uso, como a Pfizer e a Moderna têm um prazo de três meses para submeter à Anvisa as atualizações. Essas atualizações têm objetivo de modificar a composição do antígeno do imunizante e melhorar as respostas imunológicas às variantes

circulantes do SARS-CoV-2 (ANVISA, 2024a). Assim, as vacinas disponíveis ainda parecem ser ferramentas seguras e eficazes para prevenir a COVID-19 grave, a hospitalização e a morte, inclusive contra as variantes preocupantes, porém a qualidade das evidências varia muito de acordo com as vacinas consideradas. Então, ainda permanecem muitas dúvidas sobre as doses de reforço, a diminuição e/ou duração da imunidade e a efetividade da vacinação heteróloga (ANVISA, 2024a; Fiolet *et al.*, 2022).

Ressalta-se que os benefícios da vacinação contra a COVID-19 superam os riscos. Entretanto, considerando que parte da população não recebeu vacinas e que algumas pessoas apresentam fatores de risco para o agravamento da doença, há necessidade de intervir com tratamentos farmacológicos efetivos e seguros, especialmente nas fases iniciais da doença, visando evitar o desenvolvimento do estágio hiper-inflamatório (Perico *et al.*, 2023).

Além do que, há incertezas relacionadas às taxas de mutação do SARS-CoV-2 e à evasão imunológica. Mutações na proteína S parecem induzir mudanças conformacionais que podem alterar a antigenicidade e, portanto, afetar a efetividade dos imunizantes e dos tratamentos disponíveis (Silveira; Moreira; Mendonça, 2021). Assim, apesar da existência de vacinas, é imprescindível a busca e o desenvolvimento de novos tratamentos para a COVID-19 (Robinson; Tai; Springer, 2022).

2.7 FARMACOVIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS E VACINAS PARA COVID-19

Em ocasiões de emergência de saúde pública, o desenvolvimento de medicamentos ou vacinas envolve um número restrito de participantes nos estudos clínicos. Sendo assim, os estudos são acompanhados por um período relativamente curto em condições controladas, exigindo uma atuação intensiva da vigilância de eventos adversos a medicamentos (EAM) precoces durante a utilização em grande escala (ANVISA, 2021a). Tais eventos, também são considerados um grave problema de saúde pública e podem contribuir para o agravamento dos casos, aumento do tempo de internação, da morbimortalidade e dos custos para o paciente e sistemas de saúde (Souza *et al.*, 2014).

Durante a pandemia, a Anvisa engendrou o Plano de Monitoramento de Eventos Adversos de Medicamentos e Vacinas Pós-Autorização de Uso Emergencial: Diretrizes e Estratégias de Farmacovigilância para o Enfrentamento da COVID-19, o qual reúne atividades já desenvolvidas pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM) da Agência na sua rotina em cooperação com autoridades reguladoras de vários países, além de estratégias específicas para monitorar os produtos destinados à doença (ANVISA, 2021a).

O plano baseia-se no Sistema de Notificação e Investigação de Produtos em Vigilância Sanitária, no Programa Nacional de Imunização, nas Boas Práticas de Farmacovigilância e nas recomendações de organismos internacionais. Dentre as atividades específicas de monitoramento dos produtos utilizados para a COVID-19, a Anvisa incentivou veementemente o registro de informações sobre as reações adversas nos sistemas oficiais, como o VigiMed. Então, esses eventos seriam avaliados, revisados em sua relação risco-benefício e comunicados ao público oportunamente (ANVISA, 2021a).

Por conseguinte, as decisões relacionadas ao tratamento e prevenção também seriam embasadas nos aspectos observacionais relatados nos bancos de dados de eventos adversos espontâneos. Ademais, a Anvisa reiterou avaliar a qualidade e o grau de disponibilidade de evidências para a tomada de decisão. Essa avaliação baseada em informações de diferentes fontes (ensaios clínicos, relatórios periódicos de segurança, outras agências, alertas internacionais, sistemas de vigilância do país etc.) foi necessária para medicamentos novos e medicamentos registrados com nova indicação, uma vez que um novo uso pode estar relacionado a diferenças no aparecimento, na frequência ou na gravidade de eventos adversos (OPAS, 2020b).

Para o monitoramento de vacinas contra o vírus SARS-CoV-2, há participação do Programa Nacional de Imunizações, tendo em vista que a Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI) é responsável pelo registro, investigação e análise de causalidade dos eventos adversos relatados pela rede pública de saúde. Os requisitos para a coleta, gerenciamento de dados e notificações individuais de suspeitas de reações adversas após vacinação nas salas de imunização foram abordados no Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós-Vacinação (ANVISA, 2021a). Este estabelece que os eventos adversos graves deverão ser comunicados pelos profissionais de saúde dentro das primeiras 24 horas de sua ocorrência, do nível local até o nacional, seguindo o fluxo determinado pelo Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação (Brasil, 2016).

Diante disso, cabe expor que no período pré-pandemia (janeiro de 2019 a março de 2020) foram identificadas 2.977 notificações de suspeitas de EAM no Brasil, o que gerou uma média de 198 notificações por mês. Já no período pós-início da pandemia (abril de 2020 a junho de 2021) foram identificadas 10.113 notificações de EAM, conduzindo uma média de 674 notificações por mês (ANVISA, 2021b). Ressalta-se que a proporção de EAM graves foi maior no período pós-início da pandemia (57,5%) que no pré-pandemia (44,2%), especialmente em pacientes idosos, ou seja, com fator de risco de agravamento da COVID-19 (Souza, *et al.* 2022).

No período pandêmico, os medicamentos e princípios ativos presentes nas principais vacinas disponibilizadas no país contra a COVID-19 estiveram mais envolvidos na descrição dos EAM notificados (ANVISA, 2021b), o que pode estar relacionado às campanhas específicas para as notificações sobre EAM relacionados às vacinas contra a doença e a notoriedade pública sobre o tema (Praxedes, 2023). Com relação às classes terapêuticas, os antineoplásicos, antimicrobianos e anticoagulantes mantiveram-se entre as mais frequentemente envolvidas nas notificações de EAM graves e não graves. Adicionalmente, a cloroquina foi o medicamento suspeito mais envolvido em notificações gerais (ANVISA, 2021b), sendo o sulfato de hidroxicloroquina, o princípio ativo suspeito mais frequentemente implicado em EAM (n = 115; 11,7%) e EAM graves (n = 50; 12,7%) no segundo trimestre de 2020, período que compreende os três primeiros meses da pandemia (Souza, *et al.* 2022).

A descrição dos principais dados relacionados aos EAM nos sistemas de notificações é fundamental para que os responsáveis pelo desenvolvimento de políticas públicas, profissionais e pesquisadores da área da saúde possam traçar estratégias de enfrentamento de um problema de saúde pública. Durante a pandemia, as informações relatadas apresentaram um cenário preocupante, visto que a maioria do EAM foram classificados como graves, e que apesar de a maioria ter sido recuperado ou resolvido, tais eventos estariam diretamente ligados ao aumento de hospitalizações, óbitos e geração de incapacidade nos usuários (Praxedes, 2023).

Entretanto, é importante destacar que limitações como subnotificações e a ausência de denominadores e grupos de controle podem dificultar o estabelecimento de relações causais. Dessa forma, enfatiza-se a necessidade do fortalecimento dos sistemas de notificação, os quais devem ter a segurança do paciente como principal objetivo, com impacto direto na melhoria da qualidade do cuidado em saúde, diminuição de danos aos pacientes e redução de custos na área da saúde. Dentre as táticas para o fortalecimento desses sistemas, se destacam a segurança jurídica para os profissionais, cultura de segurança nas unidades de saúde, mais incentivos e a agilidade de entrega de resultados aos profissionais (Mira *et al.*, 2013).

2.8 O SUS NO CONTEXTO DA PANDEMIA

A implantação do SUS marcou uma mudança no modelo de atenção à saúde no Brasil com a expansão das redes de cuidado, as quais são definidas como um conjunto de ações e serviços organizados em níveis de complexidade crescente, de modo a garantir a integralidade da assistência à saúde (Brasil, 2011, Mendes, 2010). Os serviços oferecidos foram organizados em diferentes níveis de atenção e assistência à saúde, sendo agrupados em atenção primária,

atenção secundária e terciária, de acordo com a necessidade para assumir as demandas da população. Esses níveis de atenção são utilizados para organizar os tratamentos e serviços oferecidos pelo sistema de saúde, a partir de parâmetros determinados pela OMS e tem o objetivo de proteger, restaurar e manter a saúde dos cidadãos, com equidade, qualidade e resolubilidade (Brasil, 2011; Mendes, 2010).

A atenção primária à saúde (APS) é a porta de entrada do usuário no SUS, onde a maioria dos problemas de saúde podem ser resolvidos ou encaminhados para tratamento na rede de atenção especializada (níveis secundário e terciário). As Unidades Básicas de Saúde (UBS), estabelecimentos da APS, realizam ações e atendimentos voltados à prevenção e promoção à saúde. Nas UBS é possível fazer exames e consultas de rotina com vários profissionais especializados em saúde da família. Nesse nível, os profissionais também se articulam para atuar em espaços públicos e em visitas domiciliares. A atenção secundária compreende os serviços de cuidados especializados, englobando atendimento nas especialidades médicas, o apoio diagnóstico e terapêutico. A atenção terciária é o nível de maior densidade tecnológica, que promove o cuidado de urgência, emergência, terapias e procedimentos de elevada especialização (Mendes, 2010).

A expansão do SUS permitiu ao Brasil atender às mudanças nas necessidades de saúde da população, levando a reduções dos níveis de morbimortalidade (Aquino; De Oliveira; Barreto, 2009; Boing *et al.*, 2012). Contudo, apesar de seus sucessos, ressalta-se disparidades na cobertura de serviços de saúde entre renda e grupos geográficos, além de um subfinanciamento de recursos federais (Pinto; Giovanella, 2018). A chegada da pandemia de COVID-19 deu ênfase a esses aspectos, os quais foram concretizados no cotidiano da vida social coletiva, já que não bastava apenas ter um “plano de saúde”. Com a crise sanitária, constatou-se que não haviam alternativas individuais, frente à condição de não se dispor de uma vacina e de opções medicamentosas para o tratamento da doença por meses, além da quantidade insuficiente de leitos para terapia intensiva, tanto em hospitais públicos quanto em particulares (Bousquat, 2021).

Ao deixar mais evidente as desigualdades de acesso, a pandemia pressionou por respostas mais equânimes das políticas sociais e de saúde. Para isso, destaca-se a importância do reconhecimento dos determinantes sociais, os quais indicam a necessidade de redesenhar a prestação de serviços de saúde, com igualdade e justiça social (Metzl; Maybank; Maio, 2020). A ampliação das equipes de APS foi essencial para o enfrentamento da crise sanitária, por seus atributos de orientação comunitária e de vigilância da saúde. Todavia, houve a necessidade de uma reorganização para atender a demanda de pacientes com COVID-19 ou com sequelas da

doença, bem como para manter o acesso de cuidados às condições crônicas, à gestação e à primeira infância (Medina *et al.*, 2020).

A organização de fluxos e protocolos de atendimento nos pontos de atenção da rede foi rapidamente desenvolvida pelo SUS, no sentido da produção das linhas de cuidado em redes de saúde. Contudo, o atendimento de urgência ficou evidenciado no início da pandemia, com a centralização dos prontos atendimentos e a priorização de leitos, o que consequentemente levou a redução dos atendimentos e procedimentos eletivos, gerando outro grande problema para o sistema de saúde brasileiro (Rocco *et al.*, 2022).

Além disso, ressalta-se no cenário das políticas de saúde a necessidade de destinar recursos financeiros, suficientes e seguros para a promoção da saúde. Todavia, por parte do governo, essa não tem sido a prática de financiamento do SUS ao longo de sua história, ficando ainda mais agravada no contexto da pandemia. A chegada da crise sanitária no Brasil foi de encontro a um sistema de saúde enfraquecido e vivenciando os efeitos de recorrentes crises por seu financiamento inadequado. Portanto, o SUS já mostrava fortes sinais de redução da sua sustentabilidade financeira, os quais provavelmente impactariam na efetividade do manejo da COVID-19 e no controle do problema de saúde pública no país (Bousquat *et al.*, 2021).

Assim, diante do aumento relevante de casos da doença e da evidente escassez de recursos em saúde, a imposição de demandas extraordinárias ao sistema de saúde, sobrecarregou e ultrapassou a capacidade de atendimento em todos os níveis de atenção, tanto em relação aos insumos e tecnologias quanto aos recursos humanos capacitados, destacando a urgente necessidade de se avaliarem as melhores práticas para a otimização da utilização dos meios e recursos disponíveis, sobretudo em hospitais, que demandam altos gastos financeiros (Silva *et al.*, 2020).

No contexto global, os países viram-se obrigados a revisar suas políticas de recursos humanos em saúde, enfatizando a importância de eliminar vulnerabilidades, de modo a aumentar a coerência e a eficácia das ações (Denis *et al.*, 2021). Entretanto, no âmbito político brasileiro, a saúde sempre foi tratada como um tema periférico, fragilizando a estrutura de proteção social em um contexto pandêmico de aumento da pobreza e das desigualdades sociais (Henriques; Vasconcelos, 2020).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os aspectos sociodemográficos, clínicos, farmacológicos e econômicos da COVID-19, a relação do tratamento medicamentoso com a morbimortalidade e seu manejo no SUS.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico dos casos de COVID-19 em Alfenas-MG e identificar os fatores associados à hospitalização pela doença;
- b) Identificar os fatores associados aos desfechos de morbimortalidade em pacientes com COVID-19 assistidos pelo SUS, no hospital de referência para tratamento da doença no município;
- c) Conhecer o itinerário terapêutico dos pacientes diagnosticados com a doença na rede municipal de atenção de saúde e verificar a resolubilidade do SUS no tratamento dos casos;
- d) Avaliar os custos diretos da farmacoterapia hospitalar aplicada à COVID-19 em Alfenas-MG;
- e) Analisar evidências na literatura sobre a efetividade e a segurança do sotrovimabe, como opção terapêutica para o tratamento da COVID-19.

4 MÉTODOS

4.1 LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada em Alfenas, município brasileiro situado no sul de Minas Gerais (MG), com população estimada de 80 mil indivíduos. A cidade é referência em saúde para a microrregião onde está localizada e coordena ações em saúde do SUS de outras 24 cidades, sendo sede de uma Superintendência Regional de Saúde. A microrregião é habitada por cerca de 245 mil indivíduos. Em geral, os municípios são de pequeno porte e conservam características semelhantes, incluindo predomínio de adultos, taxa de desemprego baixa, baixo Índice de Desenvolvimento Humano Municipal, baixa renda per capita, baixo percentual de adultos alfabetizados e alto percentual de pessoas vivendo com menos de meio salário mínimo (Silva; Baitelo; Fracoli, 2015). Ademais, possuem outras características epidemiológicas similares, como as causas de morbimortalidade, de internações hospitalares e utilização dos serviços de saúde (Minas Gerais, 2023), o que assegura a representatividade entre as amostras do estudo e a população geral desse território. De acordo com dados da Secretaria Estadual de Saúde (26/10/2024), o município conta com 26.104 casos confirmados e 265 óbitos decorrentes de COVID-19 (Brasil, 2024c), embora haja suspeitas de subnotificação dos casos.

4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO E ANÁLISES DOS DADOS

A pesquisa foi organizada em cinco etapas: A, B, C, D e E.

4.2.1 Etapa A

Trata-se de um estudo analítico transversal, realizado com pessoas que tiveram COVID-19 no município de Alfenas. Essa etapa visou responder o objetivo específico “Caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico dos casos de COVID-19 em Alfenas-MG e identificar os fatores associados à hospitalização pela doença”.

Foram incluídos no estudo, os indivíduos que receberam diagnóstico laboratorial positivo para COVID-19 (teste de antígeno SARS-CoV-2 ou teste sorológico ou RT-PCR, associado com sintomas clínicos) em Alfenas, no período de 22 de julho de 2020 a 04 de agosto de 2021. Destaca-se que esse período reflete um importante momento histórico no Brasil e no mundo, marcado pelo pico de casos e de óbitos decorrentes da COVID-19 (Brasil, 2024d; OMS, 2024a).

Inicialmente, foi realizado um levantamento das informações pessoais dos indivíduos que tiveram a doença no Setor de Vigilância Epidemiológica de Alfenas, sendo eles: nome, idade, endereço, telefone, laboratório de realização do teste, metodologia do teste, data de realização do teste, sinais e sintomas e data de início dos mesmos.

Para assegurar a representatividade do número de pacientes foi realizado um cálculo amostral, por meio do *software* OpenEpi, seguindo a equação (1) (Dean; Sullivan; Soe, 2021).

$$n = \frac{DEFF \times N \times p \times (1 - p)}{\frac{d^2}{Z_{1-\alpha/2}^2} \times (N - 1) + p \times (1 - p)} \quad (1)$$

Considerando-se o efeito do desenho (DEFF) igual a 1, o tamanho populacional (N) de 80 mil indivíduos, a proporção populacional (p) de 50%, o erro amostral (d) de 5% e a pontuação padrão ($Z_{1-\alpha/2}$) de 1,96 em um nível de confiança de 95%, obteve-se um tamanho mínimo amostral (n) de 392 indivíduos, ao qual acrescentou-se 20% em função de possíveis perdas de respostas, desistências ou recusas à participação (n=471). Esses foram selecionados a partir de uma amostragem casual simples (Excel®) dentre os 7.364 acometidos pela COVID-19 no município no período supracitado.

A partir disso, os pacientes selecionados foram recrutados por meio de contato telefônico e convidados a participar da pesquisa, nos termos da Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), nº 13.709/2018 (Brasil, 2018). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice I) foi lido para o paciente e após o aceite, o próprio paciente, ou cuidador (no caso de pacientes impossibilitados de responder, por motivo de incapacidade física ou mental) ou o responsável (para pacientes ≤ 18 anos) respondeu a um formulário eletrônico semiestruturado (elaborado pelos pesquisadores) (Apêndice II), com questões referentes às informações socioeconômicas e clínicas, medicamentos utilizados, sinais e sintomas, cuidados após os sintomas suspeitos de síndrome gripal, local em que obteve atendimento médico e orientações recebidas. A amostra foi classificada em dois grupos: 1, composto por pessoas que não necessitaram de hospitalização; e 2, composto por pessoas que necessitaram de hospitalização.

Antes de iniciar a pesquisa, foi realizado um estudo piloto com cinco pacientes, os quais não foram considerados na análise dos resultados da pesquisa. Isso permitiu diminuir os vieses na coleta e familiarizar os entrevistadores com o formulário, confirmando a consistência do instrumento com relação ao número, complexidade e ordenação das perguntas, não sendo

constatadas alterações necessárias. Algumas respostas dos pacientes, como sinais e sintomas foram comparadas às registradas na notificação dos casos para minimizar os vieses de memória (esquecimento). As entrevistas para coleta de dados foram realizadas entre 23 de agosto de 2021 e 29 de julho de 2022 por três pesquisadores (AFSA, LNS e LGL), os quais foram treinados para uma abordagem padronizada.

As profissões ou ocupações declaradas pelos indivíduos entrevistados foram agrupadas de acordo com a Classificação Brasileira de Ocupações (Brasil, 2010). As doenças crônicas declaradas pelos indivíduos entrevistados foram agrupadas de acordo com a Classificação Internacional de Doenças 11ª Edição (CID 11) (OMS, 2018). Os medicamentos declarados pelos indivíduos entrevistados, por sua vez, foram agrupados de acordo com a Anatomica-Terapêutico-Química (ATC) (OMS, 2023a).

Os dados coletados foram tabulados em planilha eletrônica (Excel®) e analisados por estatística descritiva, utilizando frequências absolutas e relativas, e estatística inferencial por teste qui-quadrado (χ^2), com um nível de significância de 5%. O *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement* foi utilizado para relatar a pesquisa (Von elm *et al.*, 2008).

4.2.2 Etapa B

Foi realizado um estudo analítico transversal no hospital Casa de Caridade Nossa Senhora do Perpétuo Socorro (Santa Casa de Alfenas), um órgão público administrado por uma fundação filantrópica e referência no tratamento da COVID-19 em Alfenas. Nessa etapa, buscou-se responder o objetivo específico “Identificar os fatores associados aos desfechos de morbimortalidade em pacientes com COVID-19 assistidos pelo SUS, no hospital de referência para tratamento da doença no município” (ANEXO A – Artigo publicado referente à etapa B).

Foram incluídos no estudo, pacientes adultos (≥ 18 anos) assistidos pelo SUS na unidade hospitalar, no período de 01 de março de 2020 a 01 de março de 2021, diagnosticados com COVID-19 (teste de antígeno SARS-CoV-2 ou teste sorológico ou RT-PCR, associado com sintomas clínicos). Foram excluídos os pacientes que não apresentaram registros dos desfechos clínicos de interesse, por motivo de desprovimento nos relatórios da instituição e/ou transferência para outras unidades, assim como os casos que, posteriormente, foram descartados de infecção por SARS-CoV-2.

Para assegurar a representatividade do número de pacientes foi realizado um cálculo amostral, por meio do *software* OpenEpi, seguindo a equação (1) (Dean; Sullivan; Soe, 2021).

$$n = \frac{DEFF \times N \times p \times (1 - p)}{\frac{d^2}{Z_{1-\alpha/2}^2} \times (N - 1) + p \times (1 - p)} \quad (1)$$

Considerando-se o efeito do desenho (DEFF) igual a 1, o tamanho populacional (N) de 239 hospitalizados no período preestabelecido para a pesquisa, a proporção populacional (p) de 50%, o erro amostral (d) de 5% e a pontuação padrão ($Z_{1-\alpha/2}$) de 1,96 em um nível de confiança de 95%, obteve-se um tamanho mínimo amostral (n) de 148 indivíduos, ao qual acrescentou-se 20% em função de possíveis perdas de respostas (n=178). A amostra foi organizada em dois grupos: óbito (pacientes que evoluíram para o óbito) e alta (pacientes que receberam alta hospitalar).

Os dados de interesse (indicadores em admissão hospitalar, em internação hospitalar e desfechos) (Apêndice III) foram coletados dos prontuários (eletrônico e/ou manual) dos pacientes, disponíveis na referida unidade de saúde, após o óbito ou alta hospitalar. Os indicadores em admissão hospitalar foram: sexo, idade, raça, estado civil, farmacoterapia pregressa à internação, presença de comorbidades, sinais e sintomas, sinais vitais e tempo de início dos sintomas até a internação. Os indicadores em internação hospitalar foram a evolução clínica, farmacoterapia prescrita durante a internação e parâmetros bioquímicos laboratoriais (coagulograma, função hepática, função renal, hepática, hemograma, gasometria e proteínas plasmáticas de fase aguda), procedimentos diagnósticos complementares (tomografia do tórax), número de dias de internação, número de dias de ventilação mecânica não invasiva (quando utilizada), número de dias de ventilação mecânica invasiva (quando utilizada) e número de dias na UTI (quando admitido em UTI). Os desfechos foram classificados como primário (óbito) e secundários (variáveis sociodemográficas, clínicas, laboratoriais e farmacológicas dos pacientes incluídos, assim como diagnósticos complementares e medidas de suporte).

A coleta dessas informações foi realizada entre 10 de maio de 2021 e 10 de dezembro de 2021 por três pesquisadores (AFSA, MJC e AOS). Antes de iniciar a pesquisa foi realizado um estudo piloto com os prontuários hospitalares de três pacientes, os quais não foram considerados na análise dos resultados da pesquisa. Isso permitiu familiarizar os entrevistadores com o instrumento e confirmar sua consistência com relação ao número, complexidade e ordenação das perguntas, possibilitando diminuir os vieses na coleta.

Os dados coletados foram organizados em planilha eletrônica (Excel® 2010), e em seguida, realizadas as associações das variáveis de exposição com as de desfechos clínicos (óbito e alta hospitalar). As variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e relativas e as variáveis quantitativas como medianas seguidas dos valores mínimo e máximo (VMM). A normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Os cruzamentos em variáveis categóricas foram realizados pelo teste de qui-quadrado (χ^2) ou exato de Fisher e quando envolveu variáveis quantitativas foi utilizado o teste U de Mann-Whitney (teste não paramétrico), com um nível de significância de 5% em todas as comparações.

As análises de correlações entre medicamentos e desfechos clínicos foram obtidas pelo coeficiente de correlação de Spearman. Os coeficientes de correlação foram testados para a hipótese nula de correlação igual a zero, por meio do teste t de Student, com um nível de significância de 5%. Na abordagem multivariada, foi realizada uma Análise de Componentes Principais (ACP) com as doses totais dos fármacos e inserção da variável suplementar referente ao desfecho. Todas as análises foram feitas no *software* R 4.1.2 (R Core Team, 2021), exceto a ACP, que foi realizada pelo *software* FactoMineR (Le; Josse; Husson, 2008).

O checklist *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) *Statement* foi utilizado para reportar os resultados (Von elm *et al.*, 2008).

4.2.3 Etapa C

Foi realizado um estudo descritivo com os pacientes que participaram da etapa B e tiveram alta hospitalar. O intuito dessa etapa da pesquisa foi responder o objetivo específico “Conhecer o itinerário terapêutico dos pacientes diagnosticados com a doença na rede de atenção de saúde e verificar a resolubilidade do SUS no tratamento dos casos”. Para isso, considerou-se o período compreendido entre o início dos sintomas e a internação hospitalar.

Foram incluídos no estudo, os pacientes hospitalizados (≥ 18 anos) assistidos pelo SUS na Santa Casa de Alfenas, no período de 01 de março de 2020 a 01 de março de 2021, com COVID-19 (teste de antígeno SARS-CoV-2 ou teste sorológico ou RT-PCR, associado com sintomas clínicos) e que tiveram como desfecho clínico a alta hospitalar.

Primeiramente, os dados pessoais desses indivíduos foram coletados dos prontuários (eletrônico e/ou manual) da unidade de saúde, após a alta hospitalar, sendo eles: nome, idade, endereço e telefone. Por conveniência, utilizou-se amostragem não probabilística, constituída por todos os pacientes que receberam alta hospitalar no período preestabelecido para a pesquisa.

Os indivíduos foram recrutados por meio de contato telefônico, nos termos da Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), nº 13.709/2018 (Brasil, 2018) e convidados a participar da pesquisa. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice IV) foi lido para o paciente e após o aceite, o próprio paciente, cuidador (no caso dos pacientes impossibilitados de responder, por motivo de incapacidade física ou mental) ou o responsável respondeu a um instrumento semiestruturado (Apêndice V) para o registro e análise de informações complementares à etapa B. As variáveis do estudo foram: idade, escolaridade, profissão, renda familiar mensal, doenças preexistentes, história farmacoterapêutica nos últimos sete dias em relação à data da internação, sinais e sintomas anteriores à internação e evolução dos mesmos e itinerário terapêutico do paciente pelo sistema de saúde [conduta do paciente ou cuidados após os sintomas suspeitos de síndrome gripal (se ligou para o 136 ou procurou assistência diretamente em unidade básica de saúde), onde o paciente procurou assistência, qual foi o manejo clínico adotado na atenção primária à saúde/estratégia da saúde da família (ESF); bem como os possíveis encaminhamentos (guias de referência e contrarreferência na rede de atenção do SUS).

A resolubilidade do atendimento do SUS foi analisada com base no cumprimento dos protocolos e fluxogramas publicados pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2020), tais como: a) Protocolo de manejo clínico do coronavírus (COVID-19) na atenção primária à saúde; b) Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19; c) Protocolo de manejo clínico da COVID-19 na Atenção Especializada; d) Fluxo do manejo clínico na atenção especializada (para pacientes pediátricos, geriátricos, adultos e gestantes); e) Fluxogramas de atendimentos rápidos ao COVID-19 na atenção especializada (i- unidades de urgência não hospitalar; ii- unidades de urgência não hospitalar - containers ou tendas; iii- unidade de urgência hospitalar; iv- unidade de urgência hospitalar- container ou tenda); f) Fluxograma para atendimento e detecção precoce de COVID-19 em pronto atendimento UPA 24 horas e unidade hospitalar não definida como referência; g) Fluxograma para atendimento e detecção precoce de COVID-19 em hospital de referência para indivíduos por demanda espontânea; h) Fluxo de atendimento no hospital de referência para paciente referenciado de outros serviços de saúde; i) Fluxo de atendimento telefônico - SAMU 192.

Antes de iniciar a pesquisa foi realizado um estudo piloto com três pacientes, os quais não foram considerados na análise dos resultados da pesquisa. Isso permitiu familiarizar os entrevistadores com o formulário e confirmar a consistência do instrumento com relação ao número, complexidade e ordenação das perguntas, possibilitando diminuir os vieses na coleta. Algumas respostas dos pacientes, quanto aos sinais e sintomas e utilização de medicamentos

foram comparadas às registradas nos prontuários médicos dos pacientes no período de internação, a fim de minimizar o viés de memória (esquecimento). As entrevistas para coleta de dados foram realizadas entre 13 de dezembro de 2021 e 30 de junho de 2022 por duas pesquisadoras (AFSA e CET), as quais foram treinadas para uma abordagem padronizada aos pacientes

Devido a ampla variabilidade de sintomas declarados pelos indivíduos entrevistados, os mesmos foram agrupados em leves e graves (Brasil, 2021c). Os dados coletados foram processados em planilha eletrônica (Excel® 2010), tratados por estatística descritiva e apresentados como frequências absolutas e relativas. O *checklist The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement* foi utilizado para reportar os resultados (Von elm *et al.*, 2008).

4.2.4 Etapa D

Foi realizado um estudo descritivo na Santa Casa de Alfenas, para responder o objetivo específico “Avaliar os custos diretos da farmacoterapia hospitalar aplicada à COVID-19”, em cenário microrregional, para uma análise temporal de um ano.

Foram incluídos no estudo, os medicamentos prescritos para o tratamento dos pacientes hospitalizados (≥ 18 anos) assistidos pelo SUS na Santa Casa de Alfenas, no período de 01 de março de 2020 a 01 de março de 2021, os quais baseavam-se em experiências com agentes etiológicos análogos e em manuais e protocolos publicados pelo Ministério da Saúde e entidades médicas, uma vez que não existiam medicamentos com comprovação científica de efetividade para a infecção pelo SARS- CoV-2.

Prescrições com expressões “em caso de necessidade” ou “se necessário”, como dipirona, metoclopramida, glicose, insulina, anestésicos e sedativos não foram incluídas por imprecisão de informações medicamentosas para a realização dos cálculos. Neste estudo, também não foram avaliados medicamentos para o tratamento de doenças preexistentes apresentadas pelos pacientes, como diabetes, câncer ou outras enfermidades não relacionadas diretamente à COVID-19, ou seja, a análise restringiu-se ao uso de medicamento para o tratamento da doença. Ainda, avaliações de efetividade e segurança, bem como de reações adversas não foram consideradas.

Inicialmente, foi realizado um levantamento das prescrições farmacológicas dos pacientes incluídos na etapa B, abrangendo: nomes dos medicamentos, formas farmacêuticas, posologia e duração do tratamento. De posse dessas informações foram identificados os custos

médicos diretos: o custo total do tratamento farmacológico dos pacientes e o custo médio por paciente, em reais (R\$), considerando o período médio de internação. O modelo de análise econômica utilizado foi a análise de custo da doença, para análise direta de custos envolvidos no tratamento farmacológico da COVID-19 (Rascati, 2010) na perspectiva do hospital de estudo. Com esse fim, foi realizada a mensuração pela seguinte equação (2):

$$\text{Custo total}^* = \begin{matrix} (\text{unidades de forma farma-} \\ \text{cêutica do medicamento X}) \\ \times (\text{custo unitário do} \\ \text{medicamento X}) \end{matrix} + \begin{matrix} (\text{unidades de forma farma-} \\ \text{cêutica do medicamento Y}) \\ \times (\text{custo unitário do} \\ \text{medicamento Y}) \end{matrix} \quad (2)$$

* Período de 01 de março de 2020 a 01 de março de 2021

As informações das intervenções farmacológicas foram coletadas nos prontuários dos pacientes (eletrônico e/ou manual) na instituição de saúde, no período de 10 de maio de 2021 a 10 de dezembro de 2021. Sequencialmente, foi utilizado a técnica de microcusteio, onde os custos foram valorados no Banco de Preço em Saúde (Brasil, 2024b), levando em consideração os valores do ano de 2020. Os dados coletados foram processados em Excel® 2010, tratados por meio de estatística descritiva e apresentados como frequências absolutas e relativas, média e desvio-padrão (DP).

No ajuste de custos para o ano de 2024 foi considerado o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (INPC), disponível em indicadores econômicos consolidados pelo Banco Central do Brasil (Brasil, 2024a), sendo realizado da seguinte forma: custo final de cada medicamento em 2020 multiplicado por 1,27 (Índice de ajuste de 2020 para 2024). O *checklist The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement* foi utilizado para reportar a pesquisa (Von elm *et al.*, 2008).

Atualmente, o alto custo de medicamentos para evitar a progressão da COVID-19 pode limitar o acesso por parte da população. Assim, quando disponíveis, não devem gerar incertezas quanto ao alcance dos objetivos terapêuticos ou ao surgimento de efeitos não desejados, o que justifica a realização de uma revisão sistemática sobre o uso do sotrovimabe no tratamento da doença.

4.2.5 Etapa E

Trata-se de uma de revisão sistemática (RS) visando responder à pergunta de pesquisa “Qual a efetividade e segurança do sotrovimabe comparado ao controle no tratamento da infecção por SARS-CoV-2?” (ANEXO B – Artigo publicado referente à etapa E). A pergunta de estudo foi estruturada seguindo o acrônimo PICOS (Santos; Pimenta; Nobre, 2007), sendo P (População): pacientes que tiveram resultado positivo de COVID-19, por meio de reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) ou teste de antígeno SARS-CoV-2; I (Intervenção): uso de sotrovimabe em qualquer dose e frequência; C (Controle): placebo ou outro medicamento para COVID-19 em qualquer dose e frequência (incluindo medicamentos *off label*); O (Desfechos): Efetividade - necessidade de hospitalização, admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), necessidade de ventilação mecânica invasiva, mortalidade; Segurança - eventos adversos relacionados à intervenção, descontinuação da intervenção; e S (Tipos de estudos): ensaios clínicos randomizados.

Essa etapa do estudo buscou alcançar o objetivo específico “Analisar evidências na literatura sobre a efetividade e a segurança do sotrovimabe, como opção terapêutica para a COVID-19”. O *Transparent Reporting of Systematic Reviews* foi utilizado para reportar os resultados (Page *et al.*, 2021). O protocolo da pesquisa foi registrado na PROSPERO sob n.º CRD42022355786.

4.2.5.1 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) realizados com pessoas diagnosticadas com COVID-19, sem restrições de idade, gênero, etnia, nível de gravidade ou comorbidade, tanto em ambiente ambulatorial quanto hospitalar, submetidas a tratamento medicamentoso com sotrovimabe isolado ou concomitante a outras terapias. Estudos que não mostraram os desfechos clínicos de interesse foram excluídos.

4.2.5.2 Estratégias de busca

As buscas foram realizadas nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase (via Periódicos Capes), Scopus (via Periódicos Capes), Lilacs (pelo portal BVS) e Cochrane Library em setembro de 2022 e atualizada em julho de 2024.

As estratégias de busca foram elaboradas utilizando o vocabulário controlado *Medical Subject Headings* (MeSH) e palavras-chave específicas, as quais foram adaptadas para as bases de dados conforme as suas peculiaridades (Apêndice VI). Tanto os descritores (*Terms*) quanto

seus sinônimos (*Entry terms*) foram considerados nesse processo. Os operadores booleanos “OR” e “AND” foram utilizados para a combinação intra e intercategorias, respectivamente. Não foram utilizados filtros na busca. Os artigos encontrados foram inicialmente exportados para a plataforma Endnote® para a remoção de duplicatas e, na sequência, para a plataforma Rayyan® (Ouzzani *et al.*, 2016) para nova remoção de duplicatas e seleção dos estudos.

Dois pesquisadores independentes (AFSA e JVMS) procederam às leituras dos títulos e resumos e, entre as referências selecionadas, foram realizadas as leituras na íntegra. Conflitos na tomada de decisões foram resolvidos por consenso com um terceiro pesquisador (TMR). Os estudos excluídos e os motivos de exclusão foram registrados para análise. Para identificar possíveis publicações relevantes, mas não indexadas nas bases de dados, foi feita busca manual nas referências de cada estudo incluído, em literatura cinzenta nas bases OpenGrey, MedRxiv, ClinicalTrials.gov, Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos, Registo de Ensaio Clínicos da União Europeia, Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) e consulta a especialistas, utilizando os termos “COVID-19 AND sotrovimab”.

A concordância entre os responsáveis pela conferência da elegibilidade foi analisada pelo coeficiente de Kappa, considerando adequado o resultado acima de 0,60 (Mchugh, 2012; Landis; Koch, 1977). O cálculo foi realizado pelo *software* estatístico QuickCalcs (GraphPad Prism).

4.2.5.3 Extração de dados, síntese e análise da certeza das evidências

A extração de dados foi realizada de forma independente por dois pesquisadores (AFSA e JVMS) utilizando uma tabela padronizada na qual foram coletadas as seguintes variáveis: i) Características dos estudos incluídos: autores, ano de publicação, país, tipo de estudo (país); ii) Características dos participantes: número total de participantes, faixa etária, sexo, nível de atenção (ambulatorial, hospitalar); nível de severidade; comorbidades; iii) Características da intervenção: dose, frequência e duração do tratamento com sotrovimabe; número de participantes que receberam sotrovimabe; iv) Características do controle: dose, frequência e duração do tratamento com outro fármaco; número de participantes que receberam placebo ou medicamento; v) Características dos desfechos: efetividade (taxas de admissão hospitalar, admissão em UTI, ventilação mecânica invasiva e mortalidade) e segurança (efeitos adversos). Discrepâncias no processo de extração de dados foram resolvidas por consenso entre os pesquisadores.

A avaliação do risco de vieses dos estudos incluídos foi realizada por dois pesquisadores (AFSA e JVMS) empregando a ferramenta RoB 2.0 (*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*) (Sterne *et al.*, 2019).

Os dados foram analisados por meio de síntese qualitativa e quantitativa (metanálise). As metanálises foram realizadas no *software* RStudio Versão 2024.04.2, no qual utilizou-se a abordagem genérica de variância inversa (IV) com método de efeito aleatório, considerando o efeito estimado (TE) e o erro padrão (SE) com intervalo de confiança (IC) de 95%. A magnitude da heterogeneidade foi determinada pelo cálculo do I^2 (0% a 40% pode não ser importante; 30% a 60% pode representar heterogeneidade moderada; 50% a 90% pode representar heterogeneidade substancial; 75% a 100% pode representar heterogeneidade considerável) com um nível de significância de $p < 0,10$ (Higgins *et al.*, 2023). Para efetuar as análises de sensibilidade, o estudo identificado como tendo heterogeneidade substancial a considerável no método *leave-one-out* foi omitido em uma nova metanálise.

O sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) foi utilizado para mensurar a certeza das evidências (Brasil, 2014).

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

Para assegurar direitos e cumprir a portaria N° 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, o projeto da tese foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alfenas (CEP/Unifal-MG) (CAAE: 33543520.8.0000.5142). Ressalta-se que houve dispensa do TCLE nas etapas C e E do estudo, pois contemplavam a utilização de informações disponíveis em prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis no hospital de estudo, nos quais os dados foram analisados de forma anônima e os resultados apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação dos participantes da pesquisa. Assim, para esses casos, foram solicitados e apresentados ao referido CEP, o Termo de Compromisso para Utilização de Dados e Prontuários (TCUD) da Santa Casa de Alfenas e o Termo de Compromisso para Utilização de Dados e Prontuários (TCUD) da Secretaria Regional de Saúde de Alfenas (ANEXO C).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ETAPA A

A partir da amostra de 471 indivíduos que tiveram COVID-19, 431 atenderam às ligações telefônicas e 422 aceitaram participar da pesquisa. Destes, 360 (85,3%) integraram ao Grupo 1 (não necessitaram de hospitalização) e 62 (14,7%) ao Grupo 2 (necessitaram de hospitalização).

Os métodos laboratoriais utilizados para a comprovação do diagnóstico de COVID-19 entre os entrevistados foram o teste rápido de antígeno (90,3%), o teste rápido sorológico (8,1%) e o RT-PCR (1,7%). A maior parte desses testes foi realizada por laboratórios de análises clínicas hospitalar (83,4%) (Tabela 1).

Apesar do RT-PCR ser o método padrão para o diagnóstico da COVID-19, trata-se de uma técnica demorada e a falta de suprimentos de kits desse teste foram comuns em todo o mundo durante a pandemia. Dessa forma, outros métodos mais simples e rápidos foram mais utilizados para fins de triagem. Além disso, a depender do tipo de amostra e do estágio da doença, outros métodos são preferíveis, a fim de alcançar a sensibilidade adequada (Boger *et al.*, 2021).

Tabela 1- Testes diagnósticos para a COVID-19 utilizados em Alfenas-MG

Testes diagnósticos para COVID-19	N (%)
Método realizado	
Teste rápido de antígeno	381(90,2)
Teste rápido sorológico	34(8,1)
RT-PCR	7(1,7)
Estabelecimento de saúde onde o teste foi realizado	
Laboratório de análises clínicas hospitalar	352(83,4)
Drogarias	39(9,3)
Laboratório de análises clínicas ambulatorial	31(7,3)

Fonte: Autor (2022).

Legenda: RT-PCR - reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase.

Os dados sociodemográficos foram apresentados na Tabela 2. Observou-se uma maior expressão porcentual de casos COVID-19 em mulheres (55%), condizente com dados oficiais do município de Alfenas e do estado de Minas Gerais (Minas Gerais, 2022). Ademais, não se

verificou diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1 e 2 ($p=0,505$), sugerindo que o sexo biológico não influenciou na taxa de infecção por SARS- CoV-2 e na hospitalização por agravamento da doença no município. No entanto, alguns estudos apresentaram o sexo masculino como preditor da doença grave, bem como da mortalidade por COVID-19 (Crook *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021; Vasilevskaya *et al.*, 2023).

Tabela 2 - Aspectos sociodemográficos de pessoas acometidas pela COVID-19 no município de Alfenas-MG

Dados sociodemográficos	N%	Grupo 1 n (%)	Grupo 2 n (%)	(continua) valor p
Sexo				0,505
Feminino	232(55,0)	195(54,2)	37(59,7)	
Masculino	190(45,0)	165(45,8)	25(40,3)	
Gestante				0,726
Sim	2(0,9)	1(0,5)	1(2,7)	
Não	230(99,1)	194(99,5)	36(97,3)	
Lactante				0,606
Sim	6(2,6)	6(3,1)	0(0,0)	
Não	226(97,4)	189(96,9)	37(100,0)	
Faixa etária				<0,001
0 a 19 anos	86(20,4)	86(23,9)	0(0,0)	
> 19 a 59 anos	286(67,8)	249(69,1)	37(59,7)	
> 59 a 89 anos	50(11,8)	25(7,0)	25(40,3)	
Estado civil				<0,001
Solteiro(a)	205(48,6)	194(53,9)	11(17,7)	
Casado(a) ou tem companheiro (a)	173(41,0)	134(37,2)	39(62,9)	
Separado(a) ou divorciado(a)	14(3,3)	8(2,2)	6(9,7)	
Viúvo(a)	30(7,1)	24(6,7)	6(9,7)	
Raça/Cor				0,004
Branca	256(60,7)	207(57,5)	49(79,0)	
Parda	129(30,6)	122(33,9)	7(11,3)	
Preta	36(8,5)	30(8,3)	6(9,7)	
Indígena	1(0,2)	1(0,3)	0(0,0)	
Nível de escolaridade				<0,001
Analfabeto total ou funcional	55(13,0)	36(10,0)	19(30,7)	
Ensino fundamental completo	95(22,5)	83(23,1)	12(19,3)	
Ensino médio completo	152(35,0)	130(36,1)	22(35,5)	
Ensino superior ou pós-graduação completo	120(28,4)	111(30,8)	9(14,6)	
Profissão ou ocupação				0,280
Forças Armadas, Policiais e Bombeiros Militares	2(0,5)	2(0,6)	0(0,0)	

Tabela 2 - Aspectos sociodemográficos de pessoas acometidas pela COVID-19 no município de Alfenas-MG

Dados sociodemográficos	N%	Grupo 1 n (%)	Grupo 2 n (%)	(conclusão)
				valor p
Membros Superiores do Poder Público, Dirigentes de Organização de Interesse Público e de Empresa e Gerentes	34(8,0)	31(9,0)	3(4,8)	
Profissionais das Ciências e das Artes	63(14,9)	56(16,3)	7(11,3)	
Técnicos de Nível Médio	31(7,3)	28(8,1)	3(4,8)	
Trabalhadores de Serviços Administrativos	22(5,2)	21(6,1)	1(1,6)	
Trabalhadores dos Serviços, Vendedores do Comércio em Lojas e Mercados	60(14,2)	49(14,2)	11(17,7)	
Trabalhadores Agropecuários, Florestais e da Pesca	5(1,2)	4(1,2)	1(1,6)	
Trabalhadores da Produção de Bens e Serviços Industriais	33(7,8)	30(8,7)	3(4,8)	
Trabalhadores em Serviços de Reparação e Manutenção	7(1,7)	6(1,7)	1(1,6)	
Aposentados, desempregados e estudantes	149(35,3)	117(34,0)	32(51,6)	
Renda familiar mensal				<0,001
Nenhuma renda	17(4,0)	9(2,5)	8(12,9)	
Até 1 salário mínimo	78(18,5)	54(15,0)	24(38,7)	
Mais de 1 a 3 salários mínimos	164(38,9)	151(41,9)	13(21,0)	
Mais de 3 a 6 salários mínimos	79(18,7)	75(20,8)	4(6,5)	
Mais de 6 a 10 salários mínimos	32(7,6)	29(8,1)	3(4,8)	
Mais de 10 salários mínimos	12(2,8)	11(3,1)	1(1,6)	
Não informado	40(9,5)	31(8,6)	9(14,5)	
Quantidade de pessoas que moram com o participante				0,092
Mora sozinho	36(8,5)	31(8,6)	5(8,1)	
De 1 a 3 pessoas	225(53,3)	185(51,4)	40(64,5)	
De 4 a 7 pessoas	159(37,7)	143(39,7)	16(25,8)	
Mais de 7 pessoas	2(0,5)	1(0,3)	1(1,6)	

Fonte: Autora (2022).

Legenda: Grupo 1 - pacientes que não necessitaram de hospitalização; Grupo 2 - pacientes que necessitaram de hospitalização; N: população total do estudo; n: amostra.

Nota: os valores de p foram calculados usando o teste do χ^2 .

Pressupõe-se que exista uma proteção contra a COVID-19 para mulheres, supostamente devido a uma resposta imune mais eficiente frente aos vírus. Sabe-se que alguns hormônios femininos, como estrógenos e progesterona, podem atuar na prevenção de infecções, enquanto que hormônios masculinos, como testosterona, podem agir de forma oposta. Ainda, diversos outros fatores entre os gêneros, como os socioculturais e comportamentais podem afetar os resultados de exposições a infecções. De forma geral, os homens estão mais envolvidos a hábitos de risco, como o uso de tabaco e o consumo de álcool, além de serem mais resistentes a busca por cuidados à saúde e ao cumprimento de medidas de saúde preventivas (Mourosi;

Anwar; Hosen, 2022), tornando-os mais susceptíveis a comorbidades. Assim, os resultados deste estudo podem apenas ter refletido à maior população feminina da amostra populacional, a casos COVID-19 não críticos ou ao maior autocuidado das mulheres, em razão de buscarem com mais frequência pelos serviços de saúde que os homens.

Houve ocorrência de duas gestantes e de seis lactantes durante o período da pesquisa, corroborando com a literatura sobre a aparente inexistência de um risco aumentado de infecção desses grupos em relação à população geral (Wastnedge *et al.*, 2021) ou devido à intensidade de cuidados para evitar exposição ao vírus. A maior parte da amostra pertenceu à faixa etária de maiores de 19 a 59 anos (67,8 %), sendo observadas frequências menores em ambos os extremos de faixas etárias (Tabela 2), perfil condizente com a pirâmide etária do município (IBGE, 2022). Possivelmente, a mais frequente faixa etária esteja relacionada à população economicamente ativa, que exigia, em grande parte dos casos, o seu deslocamento e o consequente aumento da sua exposição ao vírus (Giordani *et al.*, 2021) ou a maior precaução quanto as medidas de isolamento da faixa etária de risco.

Ademais, considerando que esta etapa do estudo não incluiu os indivíduos que foram a óbito, é possível inferir que essas porcentagens representam sobretudo a contagem de casos leves a moderados de COVID-19, ao passo que os casos graves ou críticos devam ser mais frequentes nos extremos superiores de faixa etária, devido à maior vulnerabilidade imunológica e clínica desses grupos (Valiathan; Ashman; Asthana, 2016). A diferença significativa entre os grupos 1 e 2 ($p < 0,001$) (Tabela 2) sugere que a maior faixa etária esteja associada ao agravamento da doença e à consequente necessidade de hospitalização, condizente com outros estudos (Crook *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021; Vasilevskaya *et al.*, 2023).

A maioria dos participantes eram solteiros (48,6%), autodeclararam-se brancos (60,7%), com ensino médio completo (35 %) e renda de até três salários mínimos (61,4%). As ocupações mais frequentes foram de aposentados, desempregados ou estudantes (35,3%) (Tabela 2). Supõe-se que esta etapa da pesquisa superestimou a frequência de solteiros e de pessoas com níveis de escolaridade inferiores, devido a participação significativa de indivíduos de faixas etárias mais jovens, dentre os quais espera-se a ocorrência de pessoas que ainda não iniciaram sua vida afetiva e/ou não encerraram sua formação escolar-acadêmica. Embora essas sejam variáveis de confusão, o desenho da pesquisa inviabiliza sua análise de forma conclusiva.

Observou-se que características como ser solteiro ($p < 0,001$), pardo ($p = 0,004$), com maior nível de escolaridade ($p < 0,001$) e maior renda familiar ($p < 0,001$) tiveram menor associação com a internação hospitalar. O maior percentual de solteiros e com maior

escolaridade no Grupo 1 pode ser justificado pela distribuição etária da amostra, visto que no Grupo 2 não houve entrevistados na faixa etária de 0 a 19 anos (Tabela 2).

No Brasil, a capacidade de enfrentamento da COVID-19 mostrou-se desigual entre os estados, em virtude do maior acesso ao atendimento hospitalar nos estados das regiões Sul e Sudeste, e menor em alguns estados das regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. O acesso aos serviços de saúde também é discrepante dentro dos estados brasileiros e entre as diferentes etnias que existem no país. Supostamente, a população negra seria mais atingida pela pandemia, pois se deparava com a desigualdade racial estrutural do Brasil (Dantas *et al.*, 2022; Silva; Silva, 2020), assim como as populações indígena e quilombola devido a escassez de políticas públicas federais destinadas à sua proteção e ao acesso à saúde (Polidoro *et al.*, 2020).

Boletins epidemiológicos evidenciaram disparidades nas taxas de internações por raça/cor, porém mesmo quando houve predomínio de hospitalizações na população branca foi registrado maior ocorrência de mortes na população negra. Entretanto, alguns sistemas de informação em saúde no país contestam normas que recomendam a obrigatoriedade da presença e do preenchimento do quesito raça/cor nos instrumentos do SUS, o que pode expressar um racismo institucional, do qual a não inclusão desses dados configuram uma barreira ao enfrentamento do racismo e à promoção da equidade em saúde (Araújo *et al.*, 2020)

Neste estudo, a raça/cor branca foi mais associada com a hospitalização ($p=0,004$) (Tabela 2). Contudo, a alta prevalência de subnotificações dessa variável nas bases de dados em saúde no Brasil impossibilita conclusões comparativas, já que caracteriza informações poucos confiáveis (Araújo *et al.*, 2020). Apesar disso, a pesquisa sugere que essa raça possui uma maior susceptibilidade ao agravamento da COVID-19 no município de estudo, que as demais raças podem ter tido acesso limitado aos serviços de saúde especializados ou que os resultados tenham apenas refletido a predominância da população branca na amostra. Reforçando a necessidade e a importância do registro desse determinante social.

No amplo contexto do estudo, o acesso aos serviços de saúde, à qualidade de vida, a uma alimentação saudável e equilibrada estão associados às condições socioeconômicas e influenciam no bom estado de saúde da população, estando também, vinculados às desigualdades sociais. Por conseguinte, é possível inferir que os fatores socioeconômicos, bem como as condições prévias de saúde possam afetar a forma como os quadros de COVID-19 evoluem em determinadas regiões. Indivíduos com mais dificuldades para acessar os serviços de saúde, com menores condições de vida saudável ou ainda com menor grau de instrução e/ou compreensão da importância de cuidados prévios com a saúde e outras medidas preventivas

podem ser mais vulneráveis ao acometimento de quadros mais graves da doença causada pelo coronavírus (Santos *et al.*, 2022).

Além disso, existem hipóteses de que interações genômicas possam esclarecer o comportamento da COVID-19 em determinadas populações. Considerando que o vírus utiliza a célula do hospedeiro para o processo de replicação, o novo envelope viral também pode ser derivado da célula hospedeira infectada. Assim, ao ser transmitido pode gerar incompatibilidades do antígeno leucocitário humano (HLA) do material genético, estando isso diretamente relacionado a maior possibilidade de rejeição aguda e a um quadro imunológico mais grave. Portanto, o grau de correspondência genética (HLA) entre grupos populacionais também pode justificar as divergências do impacto de dados sociodemográficos entre regiões, destacando a importância do conhecimento dessas informações, tanto com relação à COVID-19 como em futuras emergências de saúde pública (Chandrasekar; Cajigas, 2023).

A tabela 3 mostra os aspectos clínicos e os hábitos de vida da população do estudo. Observou-se que o percentual de tabagistas na amostra foi de 10%, abaixo dos valores de 12,8% e 13,2% referentes ao Brasil e a Minas Gerais, respectivamente (IBGE, 2019). Apesar de a aparente menor frequência de fumantes ativos na população COVID-19 estudada, observou-se associação desses com a hospitalização ($p < 0,001$). Na literatura, existem evidências conflitantes sobre a relevância do uso do tabaco no risco de infecção por SARS-CoV-2, bem como no aumento da gravidade da COVID-19 (Clift *et al.*, 2022).

Tabela 3 - Aspectos clínicos e hábitos de vida dos acometidos pela COVID-19 no município de Alfenas-MG

Aspectos clínicos e hábitos de vida	N%	Grupo 1 n%	Grupo 2 n%	(continua)
				valor p
Uso de tabaco				<0,001
Sim	42(10,0)	24(6,7)	18(29,0)	
Não	380(90,0)	336(93,3)	44(71,0)	
Uso de álcool				0,134
Sim	162(38,4)	144(40,0)	18(29,0)	
Não	260(61,6)	216(60,0)	44(71,0)	
Frequência do uso de álcool				0,241
Menos de 1 vez por semana	86(53,1)	74(51,4)	12(66,7)	
De 1 a 3 vezes por semana	67(41,4)	63(43,8)	4(22,2)	
De 4 a 6 vezes por semana	7(4,3)	5(3,5)	2(11,1)	
Uso diário	2(1,2)	2(1,4)	0(0,0)	

Tabela 3 - Aspectos clínicos e hábitos de vida dos acometidos pela COVID-19 no município de Alfenas-MG

Aspectos clínicos e hábitos de vida	N%			(continuação)
		Grupo 1 n%	Grupo 2 n%	valor p
Ocorrência de doença crônica				0,002
Sim	149(35,3)	116(32,2)	33(53,2)	
Não	273(64,7)	244(67,8)	29(46,8)	
Doença crônica				0,214
Doenças do aparelho circulatório	73(34,0)	43(28,3)	30(47,6)	
Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	59(27,4)	39(25,7)	20(31,7)	
Doenças do aparelho respiratório	43(20,0)	34(22,4)	9(14,3)	
Transtornos mentais e comportamentais	11(5,1)	10(6,6)	1(1,6)	
Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	7(3,3)	6(3,9)	1(1,6)	
Doenças da pele e do tecido subcutâneo	4(1,9)	4(2,6)	0(0,0)	
Neoplasia	5(2,3)	4(2,6)	1(1,6)	
Doenças do sistema nervoso	4(1,9)	3(2,0)	1(1,6)	
Doenças do aparelho digestivo	3(1,4)	3(2,0)	0(0,0)	
Sintomas, sinais e achados anormais	2(0,9)	2(1,3)	0(0,0)	
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	2(0,9)	2(1,3)	0(0,0)	
Doenças do ouvido e da apófise mastoide	1(0,5)	1(0,7)	0(0,0)	
Doenças do olho e anexos	1(0,5)	1(0,7)	0(0,0)	
Exposição prévia à dengue				0,885
Sim	88(20,8)	76(21,1)	12(19,4)	
Não	334(79,2)	284(78,9)	50(80,6)	
Exposição prévia à vacina contra a tuberculose				0,207
Sim	385(91,2)	332(92,2)	53(85,5)	
Não	14(3,3)	11(3,1)	3(4,8)	
Não declarado	23(5,5)	17(4,7)	6(9,7)	
Sintomas e sinais				<0,001
Cefaleia	159(12,3)	147(13,2)	12(6,7)	
Mialgia	146(11,3)	120(10,7)	26(14,4)	
Febre	156(12,0)	119(10,7)	37(20,6)	
Alterações no paladar	102(7,9)	95(8,5)	7(3,9)	
Alterações no olfato	88(6,8)	88(7,9)	0(0,0)	
Fadiga	98(7,5)	77(6,9)	21(11,7)	
Tosse	98(7,5)	68(6,1)	30(16,7)	
Dispneia	77(5,9)	63(5,6)	14(7,8)	
Dor de garganta	53(4,1)	45(4,0)	8(4,4)	
Coriza	33(2,5)	33(3,0)	0(0,0)	
Ausência de sintomas	29(2,2)	28(2,5)	1(0,6)	

Tabela 3 - Aspectos clínicos e hábitos de vida dos acometidos pela COVID-19 no município de Alfenas-MG

Aspectos clínicos e hábitos de vida	N%	Grupo 1 n%	Grupo 2 n%	(conclusão)
				valor p
Diarreia	29(2,2)	27(2,4)	2(1,1)	
Congestão nasal	26(2,0)	26(2,3)	0(0,0)	
Mal-estar geral	26(2,0)	25(2,2)	1(0,6)	
Vômito	19(1,5)	18(1,6)	1(0,6)	
Náuseas	15(1,2)	14(1,3)	1(0,6)	
Perda do apetite	21(1,6)	13(1,2)	8(4,4)	
Dor ou pressão torácica	10(0,8)	10(0,9)	0(0,0)	
Anóxia ou hipóxia	6(0,5)	0(0,0)	6(3,3)	
Outros	106(8,2)	101(9,0)	5(2,6)	
Ocorrência de cuidados contra a disseminação viral				p=0,213
Sim	414(98,1)	352(97,8)	62 (100)	
Não	8(1,9)	8(2,2)	0(0)	
Cuidados contra a disseminação viral				p=0,125
Isolamento social	381(44,4)	344(43,4)	37(59,7)	
Higienização frequente das mãos	171(19,9)	171(21,5)	0(0,0)	
Uso de máscaras ao sair de casa	157(18,3)	157(19,7)	0(0,0)	
Uso de máscaras no interior de casa	110(12,8)	110(13,8)	0(0,0)	
Outros	39(4,5)	14(1,7)	25(40,3)	

Fonte: Autora (2022).

Legenda: Grupo 1 - pacientes que não necessitaram de hospitalização; Grupo 2 - pacientes que necessitaram de hospitalização; N: população total do estudo; n: amostra.

Nota: os valores de p foram calculados usando o teste do χ^2 .

O maior porcentual de não tabagistas na população de estudo (90%) (Tabela 3) pode ser fundamentado pela hipótese de que o tabaco seria um possível fator de proteção à COVID-19, uma vez que os receptores nicotínicos de acetilcolina, supostamente, podem atuar como correceptores do SARS-CoV-2. Assim, a nicotina poderia atuar como um inibidor da entrada celular ao competir com o SARS-CoV-2 por esses receptores (Clift *et al.*, 2022; Dormoy *et al.*, 2022). Contudo, discordâncias experimentais não sustentam essa associação e dada a ação prejudicial do tabaco à saúde, isso deve-se ser especulado com cautela (Letsinger *et al.*, 2023; Zheng *et al.*, 2022).

Em contrapartida, metanálises corroboraram os resultados encontrados nesta etapa do estudo, pois mostraram uma relação positiva entre o fumo e o agravamento da COVID-19 (Clift *et al.*, 2022; Guo, 2020; Lo; Lasnier, 2020), a qual poderia ser justificada pelo comprometimento dos sistemas imunológicos inato e adaptativo (Friske; Spanagel, 2023).

Todavia, concluir que o tabagismo aumenta o risco de piora clínica na COVID-19 não é amplamente apoiado pelas evidências disponíveis. Dessa forma, a influência no curso clínico da COVID-19 permanece controversa, podendo até ser confundida por efeitos sinérgicos, a exemplo, fumantes a muitos anos podem, na verdade, ter desenvolvido condições que por si só conduzem a piores prognósticos da infecção por SARS-CoV-2, como DPOC e doenças cardiovasculares (Lippi; Henry; Sanchis-Gomar, 2023).

Quanto ao uso de álcool, o percentual obtido na pesquisa (38,4%) (Tabela 3) superou os valores de 26,4% e 30,3% referentes ao Brasil e a Minas Gerais, respectivamente (IBGE, 2019). Algumas pesquisas ao redor do mundo relataram o aumento do consumo de álcool durante a pandemia (Grossman; Benjamin-Neelon; Sonnenschein, 2020; Queiroga *et al.*, 2021), o que é uma possível explicação para o percentual aparentemente maior obtido na pesquisa. Ressalta-se que o uso de bebidas alcoólicas não oferece proteção contra qualquer infecção, pois também têm um impacto negativo no sistema imunológico. Seu efeito imunossupressor pode facilitar infecções por todos os tipos de vírus (Friske; Spanagel, 2023; Sarkar; Jung; Wang, 2015), porém quando se trata do SARS-CoV-2, estudos revelaram resultados diversos, quanto ao aumento do risco de infecção e da progressão para a doença grave (Friske; Spanagel, 2023).

Cerca de 35% dos entrevistados declararam possuir alguma doença crônica de base, a qual foi associada à hospitalização ($p=0,002$). Notou-se predominância de doenças do aparelho circulatório (34%), seguidas das doenças endócrinas e metabólicas (27%) (Tabela 3). Logo, o estudo condiz com evidências da literatura quanto à associação entre doenças crônicas e um maior risco de agravamento da COVID-19 (Laires *et al.*, 2021). Ainda assim, considerando a exclusão de óbitos nesta etapa da pesquisa, supõe-se que as ocorrências aqui relatadas sejam subestimadas em relação à frequência real para a população de Alfenas.

Verificou-se que a maioria dos participantes não relatou histórico de dengue (79,2%) e foi exposta previamente à vacina contra a tuberculose (91,2%) (Tabela 3). Alguns estudos apontaram a exposição prévia à dengue e/ou à vacina contra a tuberculose como fatores de proteção contra a infecção por SARS-CoV-2 (Anjos *et al.*, 2022; Silvestre *et al.*, 2021). Embora o desenho deste estudo inviabilize a análise conclusiva da relação causal entre essas variáveis, a porcentagem expressiva de pacientes expostos à dengue sugere que a mesma não seria um fator de proteção importante contra a COVID-19 na população em estudo. Em contrapartida, a obrigatoriedade da vacinação contra a tuberculose estabelecida no Brasil, faria com que o possível potencial de proteção do imunizante afetasse quase a totalidade da população, não sendo, portanto, a um grupo mais restrito de indivíduos (Brasil, 1976).

As manifestações sintomáticas estiveram presentes na maioria dos entrevistados (97,8%), sendo a cefaleia (12,3%), a febre (12%) e a dor muscular (11,3%) as mais comuns. Sintomas como cefaleia, alterações no olfato e paladar não foram associados à hospitalização ($p < 0,001$). Quase a totalidade dos entrevistados declararam ter tomado alguma medida preventiva contra a disseminação viral (98,1%), sendo que o isolamento social (44,4%) foi o de maior frequência (Tabela 3).

De acordo com os dados da Tabela 4, a maior parte dos entrevistados relatou fazer uso de algum medicamento contínuo (77,2%), os quais foram associados à hospitalização ($p = 0,004$). Notou-se maiores frequências do uso de medicamentos para o sistema cardiovascular (50,2%), seguidas de medicamentos para trato gastrointestinal e metabolismo (21,9%). O uso de medicamentos sem indicação ou prescrição médica ($p = 0,011$) também foi mais expressivo entre os pacientes que foram hospitalizados (Grupo 2), sugerindo ter sido um importante fator de risco para o agravamento da doença.

Tabela 4 – Uso de medicamentos e dos serviços de saúde por pessoas acometidas pela COVID-19 no município de Alfenas-MG

Uso de medicamentos e do sistema de saúde	N%	Grupo 1 n%	Grupo 2 n%	(continua) valor p
Uso de medicamentos para o tratamento de doenças crônicas				0,004
Sim	115(77,2)	83(71,6)	32(97,0)	
Não	34(22,8)	33(28,4)	1(3,0)	
Medicamentos para o tratamento de doenças crônicas				0,238
Sistema cardiovascular	124(50,2)	77(46,6)	47(58,8)	
Trato gastrointestinal e metabolismo	54(21,9)	37(22,2)	17(21,3)	
Sistema nervoso	22(8,9)	20(12,0)	2(2,5)	
Fármacos hormonais sistêmicos	16(6,5)	13(7,8)	3(3,8)	
Aparelho respiratório	17(6,9)	10(6,0)	7(8,8)	
Órgãos dos sentidos	3(1,2)	3(1,7)	0(0,0)	
Sangue e órgãos hematopoiéticos	3(1,2)	2(1,2)	1(1,3)	
Sistema musculoesquelético	3(1,2)	2(1,2)	1(1,3)	
Agentes neoplásicos e imunomoduladores	2(0,8)	1(0,6)	1(1,3)	
Sistema geniturinário e hormônios sexuais	1(0,4)	1(0,6)	0(0,0)	
Fármacos usados dermatologia	1(0,4)	1(0,6)	0(0,0)	
Anti-infecciosos de uso sistêmico	1(0,4)	0(0,0)	1(1,3)	
Ocorrência de uso de medicamentos sem prescrição				0,011
Sim	83(19,7)	63(17,5)	20(32,3)	
Não	339(80,3)	297(82,5)	42(67,7)	

Tabela 4 – Uso de medicamentos e dos serviços de saúde por pessoas acometidas pela COVID-19 no município de Alfenas-MG

Uso de medicamentos e do sistema de saúde	N%			(continuação)
		Grupo 1 n%	Grupo 2 n%	valor p
Uso de medicamentos sem prescrição				0,608
Sistema nervoso	49(39,5)	30(33,0)	19(57,6)	
Antiparasitários	18(14,5)	15(16,5)	3(9,1)	
Trato gastrointestinal e metabolismo	17(13,7)	14(15,4)	3(9,1)	
Anti-infecciosos de uso sistêmico	11(8,9)	9(9,9)	2(6,1)	
Aparelho respiratório	12(9,7)	9(9,9)	3(9,1)	
Fármacos hormonais sistêmicos	9(7,3)	7(7,7)	2(6,1)	
Sistema musculoesquelético	4(3,2)	3(3,3)	1(3,0)	
Sistema cardiovascular	2(1,6)	2(2,2)	0(0,0)	
Órgãos dos sentidos	1(0,8)	1(1,1)	0(0,0)	
Fármacos usados em dermatologia	1(0,8)	1(1,1)	0(0,0)	
Ocorrência do uso de medicamentos em até 7 dias antes do início dos sintomas				1,000
Sim	41(9,7)	35(9,7)	6(9,7)	
Não	381(90,3)	325(90,3)	56(90,3)	
Uso de medicamentos em até 7 dias antes do início dos sintomas				0,781
Sistema nervoso	6(28,6)	5(27,8)	1(33,4)	
Sistema geniturinário e hormônios sexuais	3(14,3)	3(16,7)	0(0,0)	
Antiparasitários	4(19,0)	3(16,7)	1(33,3)	
Sistema cardiovascular	2(9,5)	2(11,1)	0(0,0)	
Trato gastrointestinal e metabolismo	2(9,5)	2(11,1)	0(0,0)	
Fármacos hormonais sistêmicos	1(4,8)	1(5,6)	0(0,0)	
Aparelho respiratório	2(9,5)	1(5,6)	1(33,3)	
Anti-infecciosos de uso sistêmico	1(4,8)	1(5,6)	0(0,0)	
Primeiro serviço de saúde buscado				<0,001
Hospital	255(60,4)	225(62,5)	30(48,4)	
Unidade básica de saúde	79(18,7)	73(20,3)	6(9,7)	
Laboratório de análises clínicas	20(4,7)	20(5,6)	0(0,0)	
Farmácia	18(4,3)	18(5,0)	0(0,0)	
Unidade de pronto atendimento	41(9,7)	17(4,7)	24(38,7)	
Clínica médica particular	8(1,9)	6(1,7)	2(3,2)	
Secretaria Municipal de Saúde	1(0,2)	1(0,3)	0(0,0)	
Orientação recebidas no serviço de saúde				<0,001
Isolamento social	300(41,1)	286(42,6)	14(24,6)	
Uso dos medicamentos prescritos	294(40,3)	259(38,5)	35(61,4)	
Medidas contra a disseminação viral	67(9,2)	67(10,0)	0(0,0)	
Busca por atendimento especializado	30(4,1)	24(3,5)	6(10,5)	
Hidratação	11(1,5)	11(1,6)	0(0,0)	
Repouso	5(0,7)	5(0,7)	0(0,0)	
Outros	23(3,2)	21(3,1)	2(3,5)	

Tabela 4 – Uso de medicamentos e dos serviços de saúde por pessoas acometidas pela COVID-19 no município de Alfenas-MG

Uso de medicamentos e do sistema de saúde	N%	Grupo 1 n%	Grupo 2 n%	(conclusão)
				valor p
Medicamentos prescritos				0,002
Anti-infecciosos de uso sistêmico	85(25,4)	57(25,0)	28(24,6)	
Sistema nervoso	60(18,0)	52(22,8)	8(7,5)	
Trato gastrointestinal e metabolismo	55(16,5)	43(18,9)	12(11,3)	
Antiparasitários	53(15,9)	27(11,8)	26(24,5)	
Aparelho respiratório	43(12,9)	25(11,0)	18(17,0)	
Fármacos hormonais sistêmicos	31(9,3)	19(8,3)	12(11,3)	
Sistema musculoesquelético	4(1,2)	3(1,3)	1(0,9)	
Sangue e órgãos hematopoiéticos	3(0,9)	2(0,9)	1(0,9)	

Fonte: Autora (2022).

Legenda: Grupo 1 - pacientes que não necessitaram de hospitalização; Grupo 2 - pacientes que necessitaram de hospitalização; N: população total do estudo; n: amostra.

Nota: os valores de p foram calculados usando o teste do χ^2 .

No começo da pandemia, houve uma busca incessante por tratamentos efetivos para a COVID-19. No entanto, ao mesmo tempo, diversas notícias falsas (*fake news*) circularam pelas mídias sociais divulgando alternativas profiláticas e/ou terapêuticas, muito embora ainda não haviam evidências clínicas comprovadas para a doença. No Brasil, ocorreu a disseminação dos chamados “tratamentos precoce da COVID-19” e “kit COVID”, que incluía fármacos como hidroxicloroquina, ivermectina, azitromicina e corticosteroides sistêmicos (Dantas *et al.*, 2023; Okoye *et al.*, 2022), incentivados inclusive por autoridades políticas. Assim, muitas pessoas aderiram à automedicação, sem ter em vista as possíveis consequências, como efeitos colaterais indesejados, interações medicamentosas, além de outros riscos à saúde. No caso da crise sanitária, provavelmente, essa prática teve potencial de complicar o manejo de casos, induzir efeitos tóxicos e aumentar o risco do surgimento de resistência, refletindo na taxa de hospitalização pela doença (Dantas *et al.*, 2023; Okoye *et al.*, 2022).

Neste estudo, os fármacos do sistema nervoso, entre os quais incluem analgésicos como a dipirona e o paracetamol, foram mais frequentemente utilizados sem prescrição médica (39,5%) e em até sete dias antes do início dos sintomas (28,6%), no entanto, não impactaram significativamente de forma isolada no agravamento da doença, sugerindo que interações medicamentosas e /ou outros fatores farmacocinéticos possam ter influenciado na necessidade de hospitalização dos pacientes. Apesar de existirem algumas variações quanto à ocorrência em diferentes estudos, a cefaleia, a febre e as dores musculares têm estado entre as manifestações mais comuns da COVID-19 (Marcolino *et al.*, 2021; Teich *et al.*, 2020; UNASUS, 2023a), o que pode justificar a maior frequência do uso de medicamentos amenizadores

desses sintomas pelos entrevistados (Tabela 4).

Os hospitais foram o serviço de saúde mais procurados pelos entrevistados após o início dos sintomas (60,4%), sendo o isolamento social, a orientação mais fornecida na rede de saúde (41,1%), visto que se trata de uma medida profilática importante no controle de doenças infectocontagiosas, devido a sua capacidade de rompimento da tríade epidemiológica formada por agente patógeno, ambiente favorável à transmissão e hospedeiro suscetível. O impacto significativo dessa variável no desfecho ($p < 0,001$) provavelmente deve-se às condições da população do Grupo 2, nas quais a hospitalização fez com que o isolamento social não fosse uma estratégia aplicável durante o período de internação (Tabela 4).

O uso dos medicamentos prescritos também foi uma importante medida para ambos os grupos (40,3%), havendo predominância no Grupo 2, possivelmente em decorrência do quadro clínico agravado. Percebeu-se maior homogeneidade de classes farmacológicas referidas entre os participantes do Grupo 1, ao passo que entre os participantes do Grupo 2 houve uma ocorrência significativa de antiparasitários ($p = 0,002$) (Tabela 4). A partir disso, entende-se que o uso desses medicamentos estaria associado ao agravamento da doença e à necessidade de hospitalização.

As notáveis prescrições de anti-infecciosos de uso sistêmico e antiparasitários prescritos, entre os quais se destacaram a azitromicina e ivermectina, respectivamente, esteve associada, sobretudo, ao seu uso *off label* decorrente de algumas hipóteses, com evidência científica limitada, quanto à eficácia desses medicamentos como medida profilática à infecção viral ou ao agravamento nos estágios iniciais da doença (Melo *et al.*, 2021). Ademais, o uso de medicamentos que atuam no aparelho respiratório, como acetilcisteína e dexametasona, com ou sem prescrição profissional, estaria embasado na promoção da expectoração e redução da dor inflamatória decorrente dos sintomas decorrentes da doença (Parasher, 2021; Zhou *et al.*, 2021).

Os resultados da pesquisa confirmam a hipótese de que os aspectos sociodemográficos, clínicos e medicamentosos dos infectados pela COVID-19 podem refletir na hospitalização pela doença, podendo ser, portanto, um importante guia para a tomada de decisões no setor de planejamento da saúde e também influenciar no raciocínio e na prática clínica. Ainda, por meio dos dados dos entrevistados será possível contribuir na elaboração e/ou aperfeiçoamento de estratégias para alcançar com mais eficiência o público-alvo, tanto em ações de medicina preventiva quanto no atendimento da atenção primária.

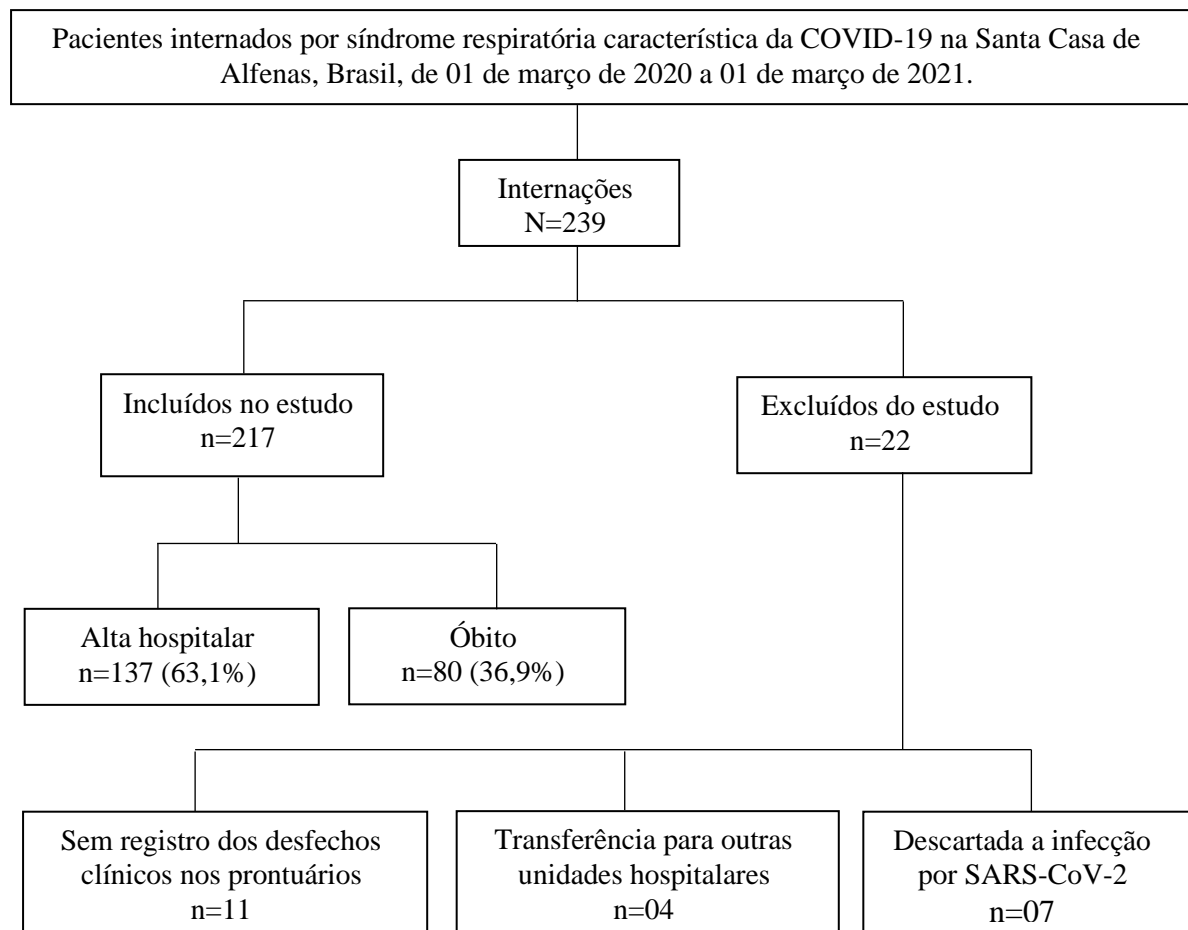
Como limitações do estudo, reconhece-se que o desenvolvimento de estudos transversais não permite estabelecer relações casuais, tampouco acompanham a população ao

longo do tempo, impossibilitando a identificação da contaminação por variantes do vírus que poderiam afetar os resultados, muito embora permitiu gerar hipóteses. Os achados também se limitam ao viés de memória (esquecimento), uma vez que os participantes podem não ter lembranças de todos os eventos ou experiências passadas de forma precisa. Ademais, a pesquisa restringe-se às associações de variáveis isoladas, ou seja, não se avaliou como o sinergismo das características poderiam influenciar no desfecho clínico do paciente. Apesar disso, o desenvolvimento de um estudo transversal foi a estratégia mais adequada para alcançar os objetivos propostos, notabilizando pontos em que há necessidade de intervir e fornecendo bases para comparação em futuras pesquisas.

5.2 ETAPA B

No período estabelecido para a coleta de dados, 239 pessoas estiveram internadas por síndrome respiratória característica de COVID-19 na Santa Casa de Alfenas-MG. Desses pacientes, 22 não preencheram os critérios de inclusão (Figura 3). Logo, a amostra foi composta de 217 pacientes que necessitaram de cuidados hospitalares em decorrência da doença, sendo que 137 (63,1%) receberam alta hospitalar e 80 (36,9%) evoluíram para o óbito.

Figura 3 - Fluxograma de distribuição dos pacientes



Fonte: Autora (2022).

Legenda: N: população total; n: amostra.

As características sociodemográficas e clínicas básicas associadas ao desfecho óbito foram apresentadas na Tabela 5. A mediana de idade de todos os pacientes internados foi de 64 anos (21-97), 56,2% eram do sexo masculino, 82,0% autodeclararam-se brancos e 52,5% eram casados(as) ou tinham companheiros(as). Do total de pacientes admitidos na unidade hospitalar, 160 (74%) apresentaram pelo menos uma doença crônica subjacente, 135 (62,2%) faziam uso prévio de medicamentos para o tratamento dessas doenças e 31 (14,0%) apontaram hábitos de vida não saudáveis. As comorbidades mais comuns foram hipertensão arterial sistêmica (HAS) (55,3%), diabetes mellitus (23%), hipotireoidismo (17,5%) e doenças cardíacas (16,6%).

Tabela 5 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes hospitalizados por COVID-19 em relação ao desfecho óbito

Variáveis categóricas	N (%)	Óbito		Alta		(continua) valor p
		n	%	n	%	
Sexo						
Masculino	122(56,2)	44	55,0	78	56,9	0,782*
Feminino	95(43,8)	36	45,0	59	43,1	
Raça/cor						
Branca	178(82,0)	65	81,2	113	82,5	0,820*
Preta e parda	39(18,0)	15	18,8	24	17,5	
Estado civil						
Casado(a) ou tem companheiro (a)	114(52,5)	38	47,5	76	55,5	0,543*
Solteiro(a)	44(20,3)	16	20,0	28	20,4	
Viúvo (a)	39(18,0)	18	22,5	21	15,3	
Separado (a) ou divorciado(a)	20(9,2)	08	10,0	12	8,8	
Doenças crônicas						
Sim	160(73,7)	67	83,8	93	67,9	0,010*
Não	57(26,3)	13	16,2	44	32,1	
HAS						
Sim	120(55,3)	52	65,0	68	49,6	0,028*
Não	97(44,7)	28	35,0	69	50,4	
Diabetes mellitus						
Sim	50(23,0)	23	28,7	27	19,7	0,127*
Não	167(77)	57	71,2	110	80,3	
Hipotireoidismo						
Sim	38(17,5)	18	22,5	20	14,6	0,140*
Não	179(82,5)	66	77,5	117	85,4	
Doenças cardíacas						
Sim	36(16,6)	20	25	16	11,7	0,011*
Não	181(83,4)	60	75	121	88,3	
Doenças pulmonares						
Sim	25(11,5)	11	13,8	14	10,2	0,432*
Não	192(88,5)	69	86,2	123	89,8	
Doenças neurológicas						
Sim	30(13,8)	14	17,5	16	11,7	0,231*
Não	187(86,2)	66	82,5	121	88,3	
Doenças renais						
Sim	11(5,1)	06	7,5	05	3,6	0,219**
Não	206(94,6)	74	92,5	132	96,4	
Obesidade						
Sim	8(3,7)	03	3,8	05	3,6	0,619**
Não	209(96,3)	77	96,2	132	96,4	

Tabela 5 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes hospitalizados por COVID-19 em relação ao desfecho óbito

Variáveis categóricas	N (%)	(continuação)				valor p
		Óbito		Alta		
		n	%	n	%	
Uso prévio de medicamentos para doenças crônicas						
Sim	135(62,2)	58	72,5	77	56,2	0,017*
Não	82(37,8)	22	27,5	60	43,8	
Hábitos de vida não saudáveis						
Sim	30(13,8)	08	10	22	16,1	0,212*
Não	187(86,2)	72	90	115	83,9	
Tabagismo						
Sim	25(11,5)	07	8,8	18	13,1	0,329*
Não	192(88,5)	73	91,2	119	86,9	
Alcoolismo						
Sim	8(3,7)	02	2,5	06	4,4	0,478*
Não	209(96,3)	78	97,5	131	95,6	
Necessidade de internação em UTI						
Sim	103(47,5)	77	96,2	26	19	<0,001*
Não	114(52,5)	03	3,8	111	81	
Uso de VMNI						
Sim	187(86,2)	76	95	111	81	0,004*
Não	30(13,8)	04	05	26	19	
Uso de VMI						
Sim	75(34,6)	65	81,2	10	7,3	<0,001*
Não	142(65,4)	15	18,8	127	92,7	
Variáveis quantitativas	Mediana (VMM)	Óbito		Alta		valor p
		Mediana(VMM)		Mediana(VMM)		
Idade (anos)	64(21-97)	73(34-97)		57(21-90)		<0,001**
Idade (sexo masculino)	64(21-97)	73(45-97)		53(21-86)		<0,001**
Idade (sexo feminino)	64(26-95)	70(34-95)		63(26-92)		<0,001**
Tempo entre início dos sintomas e internação (dias)	07(01-16)	06(02-15)		07(01-16)		0,298**
Tempo de internação total (dias)	06(01-40)	06(01-40)		04(01-30)		<0,001**

Tabela 5 – Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes hospitalizados por COVID-19 em relação ao desfecho óbito

Variáveis quantitativas	Mediana (VMM)	Óbito		Alta	valor p (conclusão)
		Mediana(VMM)	Mediana(VMM)		
Tempo de internação – UTI (dias)	07(01-39)	09(01-39)	05(01-32)		0,031**
Tempo de VMNI (dias)	03(01-21)	03(01-14)	04(01-21)		0,488**
Tempo de VMI (dias)	08(01-37)	07(01-37)	10(01-20)		0,888**

Fonte: Autora (2021).

Legenda: N: população total do estudo; n: amostra; VMNI: ventilação mecânica não invasiva; VMI: ventilação mecânica invasiva; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; HAS: hipertensão arterial sistêmica; VMM: valores mínimo e máximo.

Nota: os valores de p foram calculados usando o teste do χ^2 (*) ou de Fisher (*) e o teste U de Mann-Whitney (**).

Na Tabela 5, mostrou-se que não houve diferença significativa de gênero, raça e estado civil em relação à mortalidade. Observou-se que os pacientes que foram ao óbito eram mais idosos [73 anos (45-97)] que os pacientes que receberam alta [53 anos (21-86)] ($p < 0,001$). As doenças crônicas estiveram relacionadas ao maior porcentual de óbitos ($p = 0,010$), sendo a HAS e as doenças cardíacas associadas à maior mortalidade. Verificou-se também que o uso prévio de medicamentos para o tratamento dessas comorbidades esteve associado ao desfecho óbito ($p = 0,017$).

A mediana do tempo entre o início dos sintomas e a hospitalização foi de 07 dias (01-16) e do tempo de internação foi de 06 dias (01-40). Não foi observada diferença significativa do tempo de início dos sintomas e a hospitalização dos pacientes que foram ao óbito ($P > 0,05$). Entretanto, notou-se uma maior mediana do tempo de internação desses pacientes ($p < 0,001$). Durante a internação, 47,5% dos pacientes necessitaram de cuidados em UTI, 86,2% utilizaram oxigenoterapia não invasiva e 34,6% utilizaram oxigenoterapia invasiva, com duração mediana de 07 dias (01-39), 03 dias (01-21) e 08 dias (01-31), respectivamente. Observou-se que os pacientes internados em UTI e que receberam ventilação mecânica não invasiva e invasiva mostraram maior relação ao desfecho óbito. A maior mediana do tempo de internação em UTI também esteve associada à mortalidade ($P < 0,05$) (Tabela 5).

Diversos fatores sociodemográficos podem estar associados ao aumento da gravidade e/ou mortalidade da COVID-19. Entre eles, a idade avançada pode ser considerada o fator de risco mais significativo e de pior prognóstico (Marin *et al.*, 2021), corroborando com os resultados das medianas de idade de hospitalizações e de óbitos encontradas neste estudo.

Como já apontado, evidências mostraram que a taxa de mortalidade é maior entre os homens (Ahrenfeldt *et al.*, 2020; Bienvenu *et al.*, 2020), embora alguns estudos sugeriram que o sexo masculino não seja uma variável associada às formas graves da doença (Li *et al.*, 2020b; Marin *et al.*, 2021; Palaiodimos *et al.*, 2020), o que também é coerente com os resultados obtidos (Tabela 5).

Presumivelmente, os estrogênios também podem desempenhar um papel na regulação negativa da expressão de ECA2, sendo essa, outra possível explicação para menor taxa de hospitalização por COVID-19 de mulheres na população em estudo. Ainda, considerando que algumas comorbidades são consideradas fatores de risco para o agravamento da doença, sugere-se que os homens possuem maior predisposição a piores prognósticos, em função de geralmente desenvolver mais doenças crônicas (Mourosi; Anwar; Hosen, 2022), como mencionado anteriormente.

Inferese, dessa forma, que as discrepâncias de óbito por COVID-19 entre os sexos podem variar com a região, com a idade e com comorbidades. Parece que as razões para essas diferenças podem ser multifatoriais e incluem fatores biológicos, ambientais e sociais (Ahrenfeldt *et al.*, 2020). A análise dessas variações de sexo por regiões, bem como das interações entre idades e sexo na morbidade e mortalidade da COVID-19, é importante para direcionar os esforços da política de saúde pública, orientar o atendimento clínico e resolver questões sobre se os homens requerem vigilância adicional, prevenção e intervenção anterior às mulheres em determinado local (Ahrenfeldt *et al.*, 2020).

Com relação aos diferenciais de raça no perfil de internação hospitalar e mortalidade por COVID-19 em Alfenas, observou-se predominância de hospitalizações da população de cor branca, porém não se verificou uma relação significativa da raça com os óbitos (Tabela 5). A construção de indicadores por raça/cor nos municípios também gera impactos significativos na condução das ações em saúde, podendo auxiliar os gestores no planejamento de estratégias, tomadas de decisões, bem como estabelecer mais informações à sociedade. Entretanto, na interpretação das disparidades raciais e étnicas deve ser considerada a predominância das populações para as quais as análises epidemiológicas estão sendo realizadas. Assim, os dados obtidos pelo sistema hospitalar podem apenas ter refletido a maior proporção de habitantes de raça/cor branca na cidade de Alfenas, conforme já argumentado.

De acordo com alguns estudos, a HAS e as doenças cardiovasculares são as principais comorbidades de risco para progressão da COVID-19 (Chang *et al.*, 2021; Trump *et al.*, 2021). O SARS-CoV-2 pode exacerbar essas comorbidades e/ou induzir novas enfermidades, devido a alta carga inflamatória induzida pela doença. Os distúrbios cardiovasculares possuem uma

fisiopatologia relacionada ao sistema renina-angiotensina (SRA), sendo assim, pressupõe-se que alguns inibidores farmacológicos de SRA podem aumentar a disponibilidade de receptores ECA2 (na superfície celular), os quais interagem com a proteína *spike* do vírus, aumentando sua entrada nos pulmões e no coração (Chang *et al.*, 2021), o que pode explicar, em parte, a significativa relação do uso prévio de medicamentos contínuos com hospitalizações e óbitos (Tabela 5).

Pacientes com hiperglicemia crônica também podem apresentar um maior risco para o desenvolvimento das formas graves da COVID-19. A associação entre o diabetes mellitus e o coronavírus inclui a exacerbação do processo inflamatório, alterações no sistema de coagulação e na resposta imune (Lima-Martínez *et al.*, 2020). No entanto, a doença não foi associada ao óbito neste estudo.

Uma das explicações para um maior agravamento de pacientes com hipotireoidismo deve-se a alta expressão de ECA2 na glândula tireoide. Foi sugerido que o SARS-CoV-2 afeta a atividade da glândula, podendo tanto levar às complicações pelo vírus, como causar distúrbios em pessoas não previamente diagnosticadas com a comorbidade (Speer; Somogyi, 2021). De acordo com os resultados obtidos (Tabela 5), a doença não esteve associada aos desfechos de óbito em Alfenas-MG, entretanto, a precisão do impacto do vírus na glândula, a longo prazo, ainda não é bem esclarecida, ressaltando a necessidade de monitorar os pacientes que receberam alta hospitalar, para avaliar possíveis agravamentos ou danos à tireoide.

Apesar de a obesidade também não ter mostrado relação estatística com a mortalidade no município, existem evidências de que pacientes obesos têm maiores chances de desenvolver as formas graves da COVID-19, devido a fisiopatologia da doença. A obesidade é um estado inflamatório associado à ativação crônica do sistema imunológico. Logo, as funções imunológicas afetadas negativamente resultam em altas taxas de complicações por doenças infecciosas (Popkin *et al.*, 2020). Ainda, a baixa frequência de pacientes obesos internados (3,7%) (Tabela 5) pode ter limitado a significância estatística em relação ao óbito neste estudo.

Como observado, não houve influência significativa da doença pulmonar prévia na morbimortalidade (Tabela 5). Embora o SARS-CoV-2 entre primeiro no corpo humano pelas vias aéreas, infectando o pulmão, a alta densidade de receptores ECA2 nos vasos afeta muito o sistema vascular, razão pela qual alguns estudos propuseram que a COVID-19 é potencialmente uma doença mais vascular que uma doença pulmonar (Siddiqi; Libby; Ridker, 2021; Xu *et al.*, 2023).

Os sinais e sintomas da admissão hospitalar associados ao desfecho óbito foram apresentados na Tabela 6. Na admissão, dificuldade de respirar (82%), tosse (51,6%) e febre

(37,3%) foram os sintomas mais comuns, enquanto que os sintomas gastrointestinais, como náusea e/ou vômito e/ou diarreia foram mais raros. Dores no corpo foram relatadas por 29,5% da amostra, sendo esse sintoma associado à sobrevivência dos pacientes (alta hospitalar) ($p=0,003$). O desconforto respiratório apresentado pela maior parte dos pacientes admitidos sugere que na busca por atendimento emergencial, já houvesse um comprometimento da função pulmonar, porém não demonstrou relação estatística significativa com o óbito ($p=0,109$).

TABELA 6 – Sinais e sintomas na admissão hospitalar associados ao desfecho óbito

Variáveis categóricas	N (%)	Óbito		Alta		valor p
		N	%	n	%	
Sinais e sintomas na admissão						
Dispneia						
Sim	178(82,0)	70	87,5	108	78,8	0,109
Não	39(18,0)	10	12,5	29	21,2	
Tosse						
Sim	112(51,6)	35	43,8	77	56,2	0,077
Não	105(48,4)	45	56,2	60	43,8	
Febre						
Sim	81(37,3)	24	30	57	41,6	0,008
Não	136(62,7)	36	70	80	58,4	
Cansaço e/ou fraqueza						
Sim	72(33,2)	26	32,5	46	33,6	0,871
Não	145(66,8)	54	67,5	91	66,4	
Dor no corpo						
Sim	64(29,5)	14	17,5	50	36,5	0,003
Não	153(70,5)	66	82,5	87	63,5	
Perda de paladar e/ou olfato						
Sim	39(18)	13	16,2	26	19	0,614
Não	178(82)	67	83,8	111	81	
Náusea e/ou vômito e/ou diarreia						
Sim	31(14,3)	9	11,2	22	16,1	0,329
Não	183(85,7)	71	88,8	115	83,9	

Fonte: Autora (2021).

Legenda: N: população total do estudo; n: amostra.

Nota: os valores de p foram calculados usando o teste do χ^2 .

Alguns trabalhos relataram a febre e a tosse como os sintomas mais comuns em pacientes atendidos em unidade hospitalar (Guan *et al.*, 2020; Sharp *et al.*, 2021). Essas discrepâncias de identificação dos sinais e sintomas mais frequentes na admissão hospitalar, associados ao risco de complicações por COVID-19, reforçam a necessidade desse estudo no

hospital de referência que foi sede do estudo. Considerando os resultados obtidos e as características clínicas da doença, há possibilidade de predizer um comprometimento pulmonar e auxiliar a equipe de saúde com informações sobre a gravidade dos casos (Sharp *et al.*, 2021).

As medianas dos sinais vitais na admissão hospitalar foram expostas na Tabela 7. Nota-se que houve uma discreta taquipneia [21 mpm (14-89)] e uma diminuição dos níveis de SaO₂ [94% (55-99)], sinais condizentes com a dispneia citada anteriormente. Entretanto, somente o aumento da temperatura corporal esteve associado ao óbito (p=0,005). Sabe-se que o aumento constante da temperatura (causado pela febre) é um fator de ativação da coagulação sanguínea, que também pode comprometer a síntese de hemácias e hemoglobina, intensificando a hipóxia e a diminuição da SaO₂ (Castro; Frishman, 2021).

TABELA 7 – Sinais vitais na admissão hospitalar associados ao desfecho óbito

Variáveis quantitativas	Mediana(VMM)	Óbito		valor p
		Mediana(VMM)	Alta Mediana(VMM)	
Sinais vitais na admissão hospitalar (valores de referência)				
Temperatura (35,4°C a 37,2°C)	37(32-40)	37(34-40)	36(32-39)	0,005
Frequência cardíaca (50-90 bpm)	85(23-180)	103(48-180)	78(23-152)	0,105
Frequência respiratória (16-20 mpm)	21(14-89)	21(12-89)	21(14-36)	0,123
Pressão arterial sistólica (100 e 140 mmHg)	120(54-210)	120(54-210)	120(54-120)	0,407
Pressão arterial diastólica (60 e 90 mmHg)	80(38-150)	80(38-150)	80(51-136)	0,128
SaO ₂ (95-100%)	94(55-99)	94(60-98)	93(55-99)	0,296

Fonte: Autora (2021).

Legenda: VMM: valores mínimo e máximo; SaO₂: saturação de oxigênio.

Nota: os valores de p foram calculados usando o teste U de Mann-Whitney.

Os parâmetros hematológicos e bioquímicos da admissão hospitalar e de antes da alta ou óbito foram apresentados na Tabela 8. Na admissão hospitalar, a maioria dos pacientes apresentou linfopenia, aumento nos tempos de protrombina (TP) e de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e de Proteína C Reativa (PCR). Além disso, 43,4% da amostra apresentou

queda de hemoglobina e 32,7% apresentou leucocitose. No entanto, somente os pacientes que apresentaram aumentos nos níveis de dímero-D, das provas de função renal e de PCR foram relacionados de forma significativa ao desfecho óbito ($P<0,05$) (Tabela 8).

Nos exames realizados antes da alta hospitalar ou do óbito do paciente, observou-se que a manutenção das alterações hematológicas com curso doença, como hemoglobina baixa ($p=0,001$), leucocitose ($p<0,001$) e linfopenia ($p=0,032$) estiveram relacionados à mortalidade hospitalar. Ainda, associados significativamente ao desfecho óbito ($P<0,05$), estiveram a diminuição de plaquetas, do pH e da SaO₂ sanguíneo e as elevações de dímero-D, AST, ureia, creatinina, ácido láctico e de PCR (Tabela 8).

TABELA 8 – Exames laboratoriais da admissão hospitalar e de antes da alta ou óbito associados ao óbito

Variáveis categóricas (valores de referência)	N	n (%)	Óbito		Alta		valor p
			n	%	n	%	
(continua)							
Exames da admissão							
Hemoglobina (H:13,5-17,5 g/dL; M:11,5-15,0 g/dL)	196						
<i>Normal</i>		111(56,0)	36	48,6	75	61,5	0,079
<i>Baixa</i>		85(43,4)	38	51,4	47	38,5	
Leucócitos (4.000-10.000/mm ³)	196						
<i>Normal</i>		116(59,2)	38	51,4	78	63,9	0,174
<i>Baixo</i>		16(8,2)	06	8,1	10	8,2	
<i>Alto</i>		64(32,7)	30	40,5	64	27,9	
Linfócitos (20-30%/ mm ³)	87						
<i>Normal</i>		02(2,3)	00	0,0	02	4,9	0,207
<i>Baixo</i>		84(96,6)	45	97,8	39	46,4	
<i>Alto</i>		01(2,2)	01	2,2	00	0,0	
Plaquetas (150.000-450.000/ mm ³)	195						
<i>Normal</i>		164(84,1)	61	83,6	103	84,4	0,873
<i>Baixa</i>		31(15,9)	12	16,4	19	15,6	
TP (13 segundos)	60						
<i>Normal</i>		04(6,7)	03	6,7	1	6,7	1,000
<i>Alto</i>		56(93,3)	42	93,3	56	93,3	
TTPA (37 segundos)	58						
<i>Normal</i>		26(44,8)	19	42,2	07	53,8	0,458
<i>Alto</i>		32(55,2)	26	57,8	06	46,2	

TABELA 8 – Exames laboratoriais da admissão hospitalar e de antes da alta ou óbito associados ao óbito

Variáveis categóricas (valores de referência)	N	n (%)	(continuação)				valor p
			Óbito		Alta		
			n	%	n	%	
Dímero-D (0,5 ug/mL)	106						
<i>Normal</i>		57(53,8)	19	40,4	38	64,4	0,014
<i>Alto</i>		49(46,2)	28	59,6	21	35,6	
ALT (H: até 58 UI; M: até 40 UI)	125						
<i>Normal</i>		91(72,8)	39	81,2	52	67,5	0,094
<i>Alto</i>		34(27,2)	09	18,8	25	32,5	
AST (H: até 46 UI; M: até 40 UI)	128						
<i>Normal</i>		77(60,2)	29	59,2	48	60,8	0,860
<i>Alto</i>		51(39,8)	20	40,8	31	39,2	
Uréia (10-50 mg/dL)	192						
<i>Normal</i>		127(66,1)	36	48,6	91	77,1	<0,001
<i>Alta</i>		65(33,9)	38	51,4	27	22,9	
Creatinina (0,4-1,3 mg/dL)	112						
<i>Normal</i>		91(81,2)	28	63,6	63	92,6	<0,001
<i>Alta</i>		21(18,8)	16	36,4	05	7,4	
Ácido láctico (0,5-2,2 mmol/L)	109						
<i>Normal</i>		94(86,2)	41	83,7	53	88,3	0,482
<i>Alta</i>		15(13,8)	08	16,3	07	11,7	
PCR (até 5mg/L)	189						
<i>Normal</i>		19(10,1)	01	1,4	18	15,7	0,001
<i>Alta</i>		170(89,9)	73	98,6	97	84,3	
pH (VR: 7,35 a 7,45)	201						
<i>Normal</i>		96(47,8)	42	56,8	54	42,5	<0,001
<i>Baixo</i>		22(10,9)	15	20,3	07	5,5	
<i>Alto</i>		83(41,3)	17	23	66	52	
pO ₂ (VR: 80 a 100 mmHg)	199						
<i>Normal</i>		26(13,1)	13	17,6	13	10,4	0,327
<i>Baixo</i>		148(74,4)	53	71,6	95	76,0	
<i>Alto</i>		25(12,6)	08	10,8	17	13,6	
SaO ₂ (VR: 96 a 100%)	193						
<i>Normal</i>		53(27,5)	16	22,2	37	30,6	0,208
<i>Baixo</i>		140(72,5)	56	77,8	84	69,4	

TABELA 8 – Exames laboratoriais da admissão hospitalar e de antes da alta ou óbito associados ao óbito

Variáveis categóricas (valores de referência)	N	n (%)	(continuação)				valor p
			Óbito		Alta		
			n	%	n	%	
Exames da alta hospitalar ou antes do óbito							
Hemoglobina (H: 13,5-17,5 g/dL; M: 11,5-15,0 g/dL)	167						
<i>Normal</i>		56(33,5)	13	19,1	43	43,4	0,001
<i>Baixa</i>		111(66,5)	55	80,9	56	56,6	
Leucócitos (4.000-10.000/mm ³)	166						
<i>Normal</i>		95(57,2)	23	34,8	72	72,0	<0,001
<i>Alto</i>		71(42,8)	43	65,2	28	28,0	
Linfócitos (20-30%/ mm ³)	80						
<i>Normal</i>		05(6,2)	02	4,3	03	9,1	0,032
<i>Baixo</i>		74(92,5)	45	95,7	29	87,9	
<i>Alto</i>		01(1,2)	00	0,0	01	3,0	
Plaquetas (150.000-450.000/ mm ³)	165						
<i>Normal</i>		130(78,8)	42	63,6	88	88,9	<0,001
<i>Baixa</i>		35(21,2)	24	36,4	11	11,1	
TP (13 segundos)	66						
<i>Normal</i>		06(9,1)	3	5,4	03	30	1,000
<i>Alto</i>		60(90,9)	53	94,6	07	70	
TTPA (37 segundos)	64						
<i>Normal</i>		17(26,6)	12	23,1	05	41,7	0,189
<i>Alto</i>		47(73,4)	40	76,9	07	58,3	
Dímero-D (0,5 ug/mL)	122						
<i>Normal</i>		63(51,6)	19	39,6	44	59,5	0,032
<i>Alto</i>		59(48,4)	29	60,4	30	40,5	
ALT (H: até 58 UI; M: até 40 UI)	125						
<i>Normal</i>		69(55,2)	29	60,4	40	51,9	0,354
<i>Alto</i>		56(44,8)	19	39,6	37	48,1	
AST (H: até 46 UI; M: até 40 UI)	126						
<i>Normal</i>		66(52,4)	19	39,6	47	60,3	0,024
<i>Alto</i>		60(47,6)	29	60,4	31	39,7	

TABELA 8 – Exames laboratoriais da admissão hospitalar e de antes da alta ou óbito associados ao óbito

Variáveis categóricas (valores de referência)	N	n (%)	(conclusão)				valor p
			Óbito		Alta		
			n	%	n	%	
Uréia (10-50 mg/dL)	192						
<i>Normal</i>		101(52,6)	11	14,7	90	76,9	<0,001
<i>Alta</i>		91(47,4)	64	85,3	27	23,1	
Creatinina (0,4-1,3 mg/dL)	186						
<i>Normal</i>		123(6,1)	28	38,9	95	83,3	<0,001
<i>Alta</i>		63(33,9)	44	61,1	19	16,7	
Ácido láctico (0,5-2,2 mmol/L)	120						
<i>Normal</i>		100(83,3)	42	73,7	58	92,1	0,007
<i>Alta</i>		20(16,7)	15	26,3	05	7,9	
PCR (até 5mg/L)	189						
<i>Normal</i>		19(10,1)	01	1,4	18	15,7	0,001
<i>Alta</i>		170(89,9)	73	98,6	97	84,3	
pH (VR: 7,35 a 7,45)	187						
<i>Normal</i>		67(35,8)	15	21,1	52	44,8	<0,001
<i>Baixo</i>		56(29,9)	47	66,2	09	7,8	
<i>Alto</i>		64(34,2)	09	14,1	55	47,4	
pO ₂ (VR: 80 a 100 mmHg)	177						
<i>Normal</i>		40(22,6)	16	23,2	24	22,2	0,191
<i>Baixo</i>		111(62,7)	47	68,1	64	59,3	
<i>Alto</i>		26(14,7)	06	8,7	26	14,7	
SaO ₂ (VR: 96 a 100%)	175						
<i>Normal</i>		59(33,7)	11	15,9	48	45,3	<0,001
<i>Baixo</i>		116(66,3)	58	84,1	58	54,7	

Fonte: Autora (2021).

Legenda: H: Homens; M: Mulheres; N: população total; n: amostra; TP: Tempo de Protrombina; TTPA: Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada; ALT: Alanina Transaminase; AST: Aspartato Transaminase; PCR: Proteína C Reativa; pO₂: pressão de oxigênio; SaO₂: saturação de oxigênio.

Nota: os valores de p foram calculados usando o teste do χ^2 .

Alterações nos parâmetros hematológicos e bioquímicos podem ser utilizadas para prever a infecção pelo SARS-CoV-2, sendo uma importante ferramenta auxiliar de diagnóstico em casos de falhas nos testes para COVID-19. Além disso, existe uma relação dessas variações com a mortalidade, implicando na necessidade do monitoramento cuidadoso desses parâmetros e da intervenção precoce sobre essas alterações (Bilgir *et al.*, 2021; Kermali *et al.*, 2020).

Os resultados observados (Tabela 8) estão intrinsecamente relacionados à patogênese da doença, indicando que no início da infecção, os neutrófilos são poupados e os linfócitos são suprimidos, visto que estes possuem receptores de ECA2 para o coronavírus e podem ser um

alvo da infecção. Geralmente, a intensificação ou manutenção da linfopenia, com a evolução da doença, mostra um prognóstico ruim, o que corrobora com as associações obtidas neste estudo. A leucocitose observada pode indicar uma superinfecção ou alguma coinfeção bacteriana. Nesses casos, poderiam ser avaliados outros marcadores inflamatórios como IL-6 e procalcitonina, além de exames microbiológicos para determinar a infecção causal e o tratamento adequado (Bilgir *et al.*, 2021).

A proteína C reativa (PCR), induzida por diversos mediadores inflamatórios, pode ser utilizada como um biomarcador agudo da COVID-19, já que o aumento dos seus níveis está relacionado ao aumento da gravidade da doença (Kermali *et al.*, 2020). Alguns estudos afirmam que a contagem baixa de linfócitos, elevações de dímero-D e de PCR são parâmetros preditivos da COVID-19 e podem estar associados à mortalidade (Bilgir *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2020b; Qiu *et al.*, 2020). Entretanto, outros autores apresentaram a relação neutrófilos/linfócitos como fator de risco independente para a COVID-19 grave (Lui *et al.*, 2020b). Terpos *et al.* (2020) relataram que trombocitopenia, dímero-D elevado, tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada prolongados (TTPA) resultam em alterações disseminadas na coagulação intravascular, além do aumento nos níveis de PCR, IL-6, lactato e lactato desidrogenase (LDH).

O valor baixo de hemoglobina também desempenhou um papel significativo como fator de prognóstico ruim durante a hospitalização. A anemia relacionada ao desfecho óbito pode ser explicada pela ação direta do vírus na estrutura eritrocitária (estimulando a coagulação intravascular disseminada) e da hemoglobina, retirando o átomo de ferro necessário para o transporte de oxigênio, o que causa a queda abrupta da saturação (SaO₂) e, conseqüentemente o sintoma de dispneia (Benoit *et al.*, 2021; Taneri *et al.*, 2020). Nos casos mais graves, isso leva à hipóxia tecidual, explicando o aumento de lactato (ácido láctico) e LDH. A diminuição do pH e o aumento de CO₂ e lactato no sangue determinam uma intensa hipóxia, prejudicando órgãos, como o fígado e o rim, alterando as concentrações de AST, ALT, ureia e creatinina. Além disso, o uso de alguns medicamentos, durante o período de internação, também pode levar a alterações nos parâmetros laboratoriais, especialmente nos exames de função hepática e renal, intensificando os danos causados pelo vírus (Bergamashi *et al.*, 2021; Malik *et al.*, 2020).

A trombocitopenia é relativamente comum em pacientes com COVID-19 e está associada ao risco aumentado de mortalidade hospitalar. No entanto, muitos pacientes com as formas graves da doença, ainda não apresentam esse achado na admissão hospitalar (Beun *et al.*, 2020; Bikdeli *et al.*, 2020), o que é coerente com os resultados obtidos. A diminuição de

plaquetas pode ser provocada pelo contínuo processo de coagulação, alguns pacientes também podem apresentar trombocitose, visto que as interleucinas IL-1 β e IL-6 estimulam a proliferação plaquetária, porém essa situação paradoxal reflete apenas a fase e não a gravidade da doença (Han *et al.*, 2020)

Correlacionada aos dados clínicos e laboratoriais, a tomografia computadorizada (TC) também é uma importante ferramenta de diagnóstico complementar da COVID-19. O padrão tomográfico de vidro fosco é um frequente achado da infecção, porém não é patognomônico da doença. Diferentes causas, como outras infecções (virais e bacterianas), hemorragia alveolar, edemas, embolia pulmonar e algumas neoplasias não devem ser negligenciadas (Matos *et al.*, 2021). Os dados radiológicos na admissão associados ao desfecho óbito estão resumidos na Tabela 9. Notou-se que cerca de 76% dos pacientes hospitalizados apresentaram opacidades pulmonares do tipo vidro fosco e que alguns pacientes diagnosticados com a COVID-19 (24,4%) mostraram resultados normais de tomografia do tórax, afirmando que a ausência da característica pulmonar nas imagens não pode excluir o diagnóstico da doença.

Com relação ao grau de acometimento pulmonar pelas lesões, percebeu-se que os pacientes que apresentaram nível de comprometimento superior a 25% estiveram mais associados ao óbito (Tabela 9). Tratando-se da infecção pelo SARS-CoV-2, isso ocorre pois o vírus remove íons de ferro dos glóbulos vermelhos, reduzindo a capacidade da hemoglobina de transportar oxigênio, ocasionando danos às células pulmonares e formando imagens semelhantes a um “vidro fosco”. Essa redução da função da hemoglobina, pode conduzir a inflamação pulmonar e falência de outros órgãos, podendo levar à morte do paciente (Matos *et al.*, 2021).

TABELA 9 – Exames de tomografia computadorizada hospitalar do tórax associados ao desfecho óbito

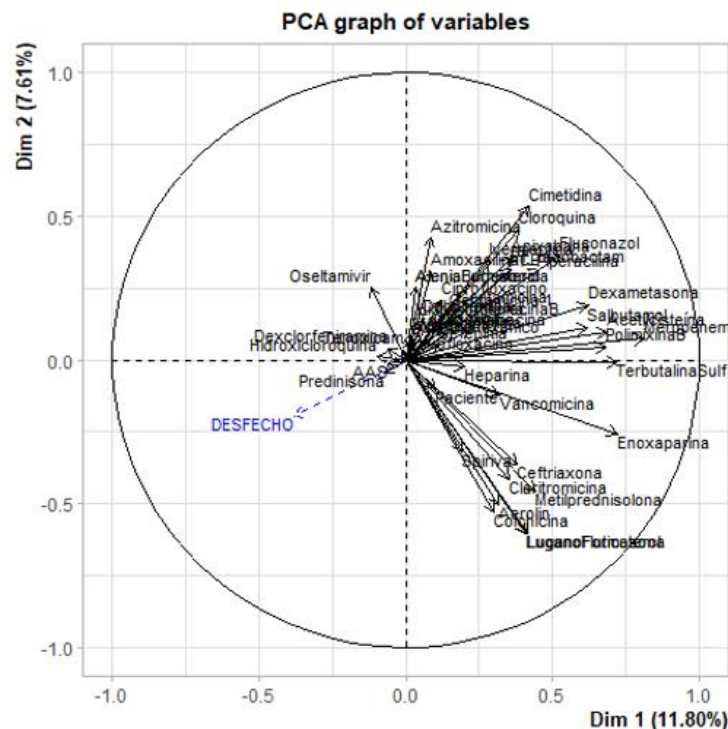
Variáveis categóricas	N (%)	Óbito		Alta		valor p
		n	%	n	%	
Opacidades tipo vidro fosco						
Sim	164(75,6)	60	75	104	75,9	0,880
Não	53(24,4)	20	25	33	24,1	
Comprometimento pulmonar						
Até 25%	55(25,3)	4	5	51	37,2	<0,001
25-50%	72(33,2)	33	41,2	39	28,5	
Mais de 50 %	38(17,5)	23	28,7	15	10,9	
Nenhum	52(24,0)	20	25	32	23,4	

Fonte: Autora (2021).

Legenda: N: população total; n: amostra.

A Figura 4 destaca a relação estatística entre os diversos fármacos utilizados no tratamento da COVID-19 ou das complicações da doença, com os desfechos clínicos (óbito ou alta hospitalar). Nela, cada fármaco foi representado por um vetor, assim como o desfecho, destacado em azul. A direção para onde aponta a seta azul indica alta hospitalar, enquanto que a direção contrária a ela indica óbito. Dessa forma, observou-se que a prednisona e o ácido acetilsalicílico (AAS), por exemplo, estão mais associados à alta hospitalar e uma série de fármacos estão correlacionados ao desfecho óbito, entre os quais: cloroquina, enoxaparina, dexametasona e outros.

Figura 4 - Espaço de variáveis em Análise de Componentes Principais (ACP): tratamentos farmacológicos utilizados em pacientes com COVID-19 *versus* desfechos clínicos



Fonte: Autora (2021), por meio do *software* FactoMineR.

A fim de facilitar o entendimento do gráfico, as correlações (e seus respectivos valores p) entre medicamentos e desfechos foram tabulados. Na tabela 10, notou-se que a maioria dos pacientes (88%) utilizou enoxaparina no período do estudo. Os antibióticos mais prescritos foram azitromicina, claritromicina e ceftriaxona. Os anti-inflamatórios mais usados foram dexametasona, metilprednisona e colchicina. O antiviral osetalmivir foi utilizado por cerca de 37% dos pacientes e o antimalárico cloroquina por 28% dos pacientes. Foram também bastante administrados a ivermectina (73%) e a acetilcisteína (65%) (Tabela 10). Percebeu-se que

fármacos utilizados frequentemente na unidade hospitalar para o tratamento da COVID-19, no período do estudo, como enoxaparina, dexametasona, ivermectina, acetilcisteína, cloroquina e claritromicina, estiveram correlacionados à morbimortalidade no município ($P < 0,05$).

Tabela 10 - Tratamentos farmacológicos hospitalar utilizados e correlações entre medicamentos e desfechos clínicos

Fármacos prescritos	N (%)	Correlações	valor p
(continua)			
ANTIMICROBIANOS			
Antibacterianos			
Amicacina	03(1,4)	-0,1387	0,038
Amoxicilina+clavulanato de potássio	09(4,2)		
Amoxicilina		-0,1174	0,079
clavulanato de potássio		-0,1295	0,081
Ampicilina	01(0,5)	-0,0881	0,189
Azitromicina	111(51)	0,0022	0,974
Cefepima	04(1,8)	-0,1221	0,068
Ceftriaxona	98(45)	-0,1105	0,099
Ciprofloxacina	06(2,7)	-0,1130	0,092
Claritromicina	53(24)	-0,1479	<0,001
Clindamicina	04(1,8)	0,0762	0,2558
Gentamicina	03(1,4)	-0,0984	0,142
Levofloxacina	21(9,7)	-0,0725	0,280
Meropenem	29(13,4)	-0,2643	<0,001
Oxacilina	02(0,9)	-0,0935	0,163
Piperacilina + tazobactam	43(19,8)		
Piperacilina		-0,2672	<0,001
Tazobactam		-0,2897	<0,001
Polimixina	13(5,9)	-0,1973	<0,001
Vancomycin	34(15,7)	-0,0954	0,155
Antivirais			
Aciclovir	03(1,4)	-0,0340	0,613
Oseltamivir	80(37)	0,1189	0,0758
Antiparasitários			
Cloroquina	60(28)	-0,2309	<0,001
Hidroxicloroquina	05(2,3)	0,0995	0,138
Ivermectina	159(73)	-0,1960	0,003
ANTI-INFLAMATÓRIOS			
Dexametasona	174(80)	-0,2568	<0,001
Fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida (Alenia)	06(2,8)		
Fumarato de formoterol di-hidratado		-0,0828	0,217
Budesonida		-0,0828	0,217

Tabela 10 - Tratamentos farmacológicos hospitalar utilizados e correlações entre medicamentos e desfechos clínicos

Fármacos prescritos	N (%)	Correlações	valor p (conclusão)
Fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona (Lugano)	04(1,8)		
Fumarato de formoterol di-hidratado		0,0704	0,294
Propionato de fluticasona		0,0760	0,257
Hidrocortisona	22(10)	0,0328	0,6252
Metilprednisolona	67(30)	-0,1029	0,125
Prednisona	07(3,2)	0,1152	0,085
Tenoxicam	01(0,5)	0,0509	0,449
ANTICOAGULANTES			
Apixabana	01(0,5)	-0,0881	0,189
Enoxaparina	192(88,4)	-0,2372	<0,001
Heparina	22(09)	0,0283	0,674
BRONCODILADORES			
Brometo de tiotrópio (Spiriva)	05(2,3)	0,0569	0,397
Salbutamol (Aerolin)	46(21)	-0,2647	<0,001
Terbutalina	79(36)	-0,3553	<0,001
ANALGÉSICOS			
Ácido acetilsalicílico (AAS)	06(2,8)	0,0865	0,197
DIVERSOS			
Acetilcisteína	140(65,5)	-0,3553	<0,001
Cimetidina	35(14,7)	-0,2360	<0,001
Colchicina	57(26)	-0,1232	0,066
Dexclorfeniramina	01(0,5)	0,0509	0,449
Dobutamina	06(2,8)	-0,1563	0,019
Tocilizumabe	01(0,5)	-0,0881	0,189
Ácido tranexâmico	06(2,8)	-0,1606	0,016

Fonte: Autora (2021).

Nota: correlações (significativas) positivas, indicam correlação com a alta hospitalar e correlações (significativas) negativas indicam correlação com o óbito.

Os diversos fármacos prescritos na unidade hospitalar possuem indicações para tratamentos de outras doenças. Logo, a introdução desses medicamentos na terapia da COVID-19 baseou-se na fisiopatologia da doença e/ou em experiências com vírus semelhantes. Como anteriormente mencionado, a mortalidade por COVID-19 pode estar associada ao aumento de parâmetros pró-trombóticos, particularmente dos níveis de dímero-D. Alterações na coagulação aparecem como resultado do estado inflamatório e também podem desempenhar um papel patogênico direto, por causar a formação de trombos em vários órgãos, reduzindo o fluxo sanguíneo e agravando o quadro clínico do paciente (Benhamou *et al.*, 2020).

Assim, os anticoagulantes foram propostos em doses profiláticas para reduzir a mortalidade por COVID-19 (Benhamou *et al.*, 2020). No entanto, a utilização em pacientes

com dímero-D menor que 1 µg/mL parece não gerar muitos benefícios (Billett *et al.*, 2021). Longe disso, podem causar reações adversas, graves intoxicações e contribuir para o aumento de internações e de morbimortalidade, além de elevar os custos do tratamento para instituições e pacientes (Melo *et al.*, 2021).

Conforme observado neste estudo, outros trabalhos abordaram a utilização profilática de enoxaparina no tratamento da COVID-19 (Ali; Spinler, 2021; Billett *et al.*, 2021; Lopes *et al.*, 2021). Considerando os resultados obtidos e as incertezas acerca da segurança da anticoagulação terapêutica e profilática, sugere-se tratamentos individualizados e avaliação dos parâmetros que indiquem alterações tromboticas, equilibrando o risco-benefício para o paciente (Ali; Spinler, 2021; Lopes *et al.*, 2021; Recovery, 2022a).

Embora nem sempre recomendado em pneumonias virais, o intuito do uso de antibióticos é ajudar a prevenir ou controlar infecções bacterianas secundárias e sepse. Como já argumentado, os macrolídeos, como azitromicina, amicacina e a claritromicina podem ser efetivos na prevenção de infecções bacterianas em pacientes com alguns tipos de pneumonias virais, além de mostrarem um efeito anti-inflamatório significativo nas vias aéreas (Parasher, 2021), o que justificou seu uso no tratamento da COVID-19. Não obstante, neste trabalho verificou-se que o uso de alguns antibióticos esteve correlacionado ao óbito, e com base em outros estudos, não devem ser indicados para prevenção ou tratamento da COVID-19 (Bhimraj *et al.*, 2023; OMS, 2023b).

Geralmente, a prescrição dos anti-inflamatórios esteroidais é indicada para pacientes que apresentam diminuição progressiva da saturação de oxigênio, aumento da ativação da resposta pró-inflamatória e piora do comprometimento pulmonar. Fármacos como metilprednisolona e dexametasona mostraram-se efetivos na diminuição da mortalidade, porém em baixas dosagens, dado que retardam a depuração viral, devido a ação imunossupressora (Huang *et al.*, 2020; Parasher, 2021). Entretanto, constatou-se correlação entre a utilização de dexametasona e o óbito no hospital de referência de Alfenas, o que pode estar ligado à dose e/ou a outros fatores farmacológicos. A inclusão da colchicina no tratamento também foi relacionada às suas potentes propriedades anti-inflamatórias, o medicamento age atenuando várias vias inflamatórias, sendo utilizada com uma alternativa para pacientes que não podiam utilizar corticoides (Reys *et al.*, 2021).

O oseltamivir, utilizado contra surtos de vírus influenza, foi proposto para pacientes com COVID-19, porém não foi observado nenhum benefício adicional de terapia (He; Wang; Li, 2020; Parasher, 2021). Conclusões semelhantes foram obtidas após o uso de ivermectina e cloroquina, que somado a isso, em concentrações mais altas podem induzir QT longo e

aumentar o risco de arritmias ventriculares, além de causar toxicidade cardíaca (Cubeddu *et al.*, 2022).

A acetilcisteína também foi bastante utilizada na unidade de saúde, provavelmente devido às suas propriedades mucolíticas e antioxidantes. Várias lesões de órgãos extrapulmonares na COVID-19 podem estar associadas ao aumento de citocinas e espécies reativas de oxigênio, que contribuem para o agravamento do quadro clínico, sendo este beneficiado pelo uso de agentes antioxidantes (Zhou *et al.*, 2021), porém o fármaco também revelou correlação com o óbito. Dessa forma, ressalta-se que a administração de antioxidantes em excesso pode desativar a resposta fagocitária inata e a transição da resposta imune, por interferir na quantidade de oxidantes liberados por neutrófilos e monócitos, que são essenciais para uma resposta imune adequada aos patógenos (Cerdeira; Chavasco; Brigagão, 2022).

De modo geral, os medicamentos prescritos podem estar relacionados a efeitos adversos que causam mais danos ao organismo, contribuindo para prolongamento do tempo de internação e para um pior prognóstico clínico, com maior risco de óbito. Notavelmente, alguns desses medicamentos foram recomendados apenas para pacientes em estado crítico, sob terapia intensiva. Portanto, é fundamental destacar que as correlações obtidas neste estudo não representam necessariamente causa e efeito. O fármaco pode estar estatisticamente correlacionado com o óbito e não ser a causa desse desfecho. A interpretação desses resultados deve ser limitada ao tamanho da amostra, bem como a fatores não considerados em nossas análises, como as características genéticas e clínicas dos pacientes e as interações medicamentosas que podem alterar o metabolismo dos medicamentos e, conseqüentemente, aumentar sua toxicidade.

Ainda assim, as análises realizadas neste estudo fornecem informações importantes acerca do manejo clínico, pois mostraram a possibilidade de o óbito estar correlacionado com os tratamentos farmacológicos. Isso evidencia a necessidade de maior cautela nas prescrições e o uso racional dos medicamentos, com base na relação risco-benefício, nas características dos pacientes e no monitoramento dos parâmetros laboratoriais e de imagem, a fim de evitar maiores danos à saúde e altas despesas para instituições de saúde.

Como limitações do estudo, reconhece-se que o desenvolvimento de estudos transversais não permite o desenvolvimento de relações causais. Além disso, os resultados dos dados coletados dos prontuários são suscetíveis à qualidade insuficiente dos registros. No entanto, a realização do estudo de acordo com o desenho informado ratifica a hipótese da associação da morbimortalidade a fatores sociodemográficos, clínicos e farmacológicos.

Ademais, a opção pela coleta de dados em um hospital de referência no tratamento da COVID-19 minimizou o risco de viés nos resultados.

5.3 ETAPA C

Os 137 pacientes que participaram da etapa B e tiveram alta hospitalar foram contactados para participar da Etapa D. Do total de pacientes estipulados, 78 atenderam às ligações e 62 aceitaram participar da pesquisa. De acordo com os dados da Tabela 11, a idade dos entrevistados variou de 29 a 96 anos de idade, sendo a maioria do sexo feminino (59,7%) e de estado civil casado(a) (62,9%). A raça/cor autorreferida predominante foi a branca (79%), a maioria não tinha o ensino fundamental completo (37,1%) e apresentava renda familiar de até um salário mínimo (38,7%). Também é interessante destacar que a maioria dos pacientes trabalhava fora de casa e não morava sozinho (Tabela 11), refletindo uma condição favorável para a propagação do vírus.

TABELA 11 - Distribuição das variáveis socioeconômicas dos pacientes hospitalizados por COVID-19 e que receberam alta hospitalar
(continua)

Dados socioeconômicos	N (%)
Sexo	
Feminino	37(59,7)
Masculino	25(40,3)
Faixa etária	
Até 29 anos	02(3,2)
> 29 a 39 anos	08(12,9)
> 39 a 49 anos	10(16,1)
> 49 a 59 anos	17(27,4)
> 59 a 69 anos	14(22,6)
> 69 a 79 anos	06(9,7)
> 79 a 89 anos	04(6,5)
> 89 a 96 anos	01(1,6)
Estado civil	
Solteiro(a)	11(17,7)
Casado(a) ou tem companheiro(a)	36(62,9)
Viúvo(a)	06(9,7)
Separado(a) ou divorciado(a)	06(9,7)
Raça/cor	
Branca	49(79,0)
Preta	06(9,7)
Parda	07(11,3)

TABELA 11 - Distribuição das variáveis socioeconômicas dos pacientes hospitalizados por COVID-19 e que receberam alta hospitalar (conclusão)

Dados socioeconômicos	N (%)
Nível de escolaridade	
Analfabeto total ou funcional	05(8,1)
Fundamental completo	03(4,8)
Fundamental incompleto	23(37,1)
Ensino médio completo	16(25,8)
Ensino médio incompleto	06(9,7)
Superior completo	05(8,1)
Pós-Graduação	04(6,4)
Profissão ou ocupação	
Desempregado(a)	06(9,7)
Trabalhador(a)	38(61,3)
Aposentado(a)	17(27,4)
Não informado	01(1,6)
Renda familiar mensal	
Nenhuma renda (dependente)	08(12,9)
Até 1 salário mínimo	24(38,7)
Mais de 1 a 3 salários mínimo	13(21,0)
Mais de 3 a 6 salários mínimo	03(4,8)
Mais de 6 a 10 salários mínimo	04(6,5)
Mais de 10 salários mínimo	01(1,6)
Não informado	09(14,5)
Quantidade pessoas que moram com o participante	
Mora sozinho	05(8,1)
1 a 3 pessoas	40(64,5)
4 a 7 pessoas	16(25,8)
Mais de 10 pessoas	01(1,6)

Fonte: Autora (2021).

As variáveis clínicas progressas à internação foram apresentadas na Tabela 12. Observou-se que a maioria dos entrevistados apresentava problemas de saúde crônicos (53,2%), sendo mais prevalentes a HAS (72,7%) e o diabetes mellitus (42,4%). Desses pacientes, 97% utilizavam medicamentos para o tratamento das comorbidades.

TABELA 12 - Dados clínicos progressos à internação por COVID-19

Dados clínicos	N (%)
Ocorrência de doença crônica	
Sim	33(53,2)
Não	29(46,8)
Medicamentos para tratar doença crônica	
Sim	32(97,0)
Não	01(3,0)

TABELA 12 - Dados clínicos progressos à internação por COVID-19

Dados clínicos	(continuação) N (%)
Tabagista	
Sim	18(29,0)
Não	44(71,0)
Uso de bebida alcoólica	
Sim	18(29,0)
Não	44(71,0)
Tempo que levou para procurar ajuda médica	
De 1 a 5 dias	47(75,8)
De 6 a 10 dias	13(21,0)
De 11 a 15 dias	02(3,2)
Sintomas que apresentaram	
Leves	35 (56,5%)
Graves	27 (43,5%)
Ocorrência de uso de medicamento sem prescrição	
Sim	19(30,6)
Não	42(67,7)
Não informado	01(1,6)
Ocorrência de uso de medicamentos* nos últimos sete dias antes da internação	
Sim	08(12,9%)
Não	54(87,1%)
Primeiro local que buscou atendimento	
Pronto-socorro hospitalar	53(85,5)
UBS	06(9,7)
Rede privada	03(4,8)
Orientações recebidas em cada local de atendimento em relação à gravidade dos sintomas	
UBS – sintomas leves com comorbidades	
Ir para casa e ficar em isolamento	01(25%)
Ir para a casa, ficar em isolamento e utilizar os medicamentos prescritos	03(75%)
UBS – sintomas graves	
Ir para a casa, ficar em isolamento e utilizar os medicamentos prescritos	01 (50%)
Procurar o hospital de referência	01 (50%)
Particular – sintomas leves	
Ir para casa, ficar em isolamento e utilizar os medicamentos prescritos	02(66,7%)
Particular – sintomas graves	01(33,3%)
Ir para casa, ficar em isolamento e utilizar os medicamentos prescritos	

TABELA 12 - Dados clínicos progressos à internação por COVID-19

Dados clínicos	N (%)
(conclusão)	
Pronto-socorro hospitalar – sintomas leves	
Ir para a casa, ficar em isolamento e utilizar os medicamentos prescritos	20(69%)
Necessidade de internação	07(24,1%)
Procurar o hospital de referência	02(6,9%)
Pronto-socorro hospitalar – sintomas graves	
Necessidade de internação	12(50%)
Ir para a casa, ficar em isolamento e utilizar os medicamentos prescritos	09(37,5%)
Procurar o hospital de referência	03(12,5%)
Medicamentos mais prescritos	
Azitromicina	29(82,8%)
Ivermectina	26(74,3%)
Acetilcisteína	15(42,9%)
Dexametasona	08(22,8%)
Analgésicos	08(22,8%)

Fonte: Autora (2021).

Nota: *medicamentos diferentes dos habituais para o tratamento das comorbidades e/ou para amenizar os sintomas gripais (analgésicos/antigripais).

Como anteriormente constatado na etapa B, a HAS e as doenças cardíacas foram as comorbidades mais associados ao óbito por COVID-19 no município sede do estudo. Notou-se que a maioria dos pacientes que receberam alta hospitalar apresentavam HAS e diabetes mellitus, corroborando com outros estudos que afirmaram que essas doenças estão associadas tanto à gravidade dos sintomas e necessidade de hospitalização quanto à mortalidade (Clark *et al.*, 2020; Kluge *et al.*, 2020; Lancet, 2020; Mesenburg *et al.*, 2021; Richardson *et al.*, 2020).

Diante do exposto, ressalta-se a importância do monitoramento e do tratamento constante desses pacientes, por meio de ações integrais de assistência à saúde. A atuação da atenção primária, frente ao distanciamento social e a outras consequências da pandemia, foi fundamental, para que não houvesse interrupção no tratamento de pacientes com doenças crônicas, o que poderia torná-los mais vulneráveis à COVID-19 (Daumas *et al.*, 2020; Malta *et al.*, 2021; Santos; Lopes, 2021; Van Den Broucke, 2020).

No que se refere aos hábitos de vida dos pacientes, a maioria era não fumante (71%) (Tabela 12), o que pode ter sido favorável à sobrevivência dos pacientes (alta hospitalar), dado que o tabagismo pode estar associado aos piores desfechos clínicos por COVID-19, haja vista a relação de tabagistas com a hospitalização observada na Etapa A. Como já mencionado, os fumantes podem apresentar uma maior suscetibilidade ao agravamento da doença em relação às pessoas que não fumam, visto que o tabaco causa vários tipos de processos inflamatórios, bem como interfere nos mecanismos de defesa do organismo, aumentando o risco de outras

infecções e de sintomas graves da COVID-19 (Da Costa *et al.*, 2020; Silva; Moreira; Martins, 2020; BRASIL, 2021d).

Acerca dos pacientes que consumiam bebidas alcoólicas, a menor parte fazia uso frequente (29,0%) (Tabela 12), podendo neste caso, ser considerado um precedente de menor risco ao agravamento da COVID-19, apesar dos diversos malefícios que o álcool também ocasiona à saúde. Segundo a OMS, não há uma quantidade segura para o consumo de álcool e os danos à saúde elevam-se com o aumento do uso. Reforça-se que a ingestão do álcool de forma crônica e/ou em grandes proporções podem debilitar algumas funções orgânicas e o sistema imunológico, favorecendo diversas infecções, inclusive pelo vírus SARS-CoV-2 (Garcia; Sanchez, 2020; Pereira, 2020).

A maioria dos entrevistados (75,8%) procurou ajuda médica entre um a cinco dias de sintomas, com sintomas leves (56,5%) e graves (43,5%). Cerca de 30% utilizaram medicamentos sem prescrição clínica ao manifestarem sintomas gripais (Tabela 12). Dentre os leves, os que mais apareceram foram febre, dor no corpo, tosse, dor de cabeça, perda de paladar e cansaço e os sintomas graves foram: falta de ar ou dificuldade para respirar, com $\text{SaO}_2 < 95\%$ em ar ambiente. Tais sintomas foram comumente relatados na literatura, não obstante, a maioria das pessoas infectadas pelo vírus evoluem com poucos sintomas ou são assintomáticas, não necessitando de cuidados hospitalares, exceção aos casos que apresentam manifestações graves e podem levar o indivíduo ao óbito (Arruda *et al.*, 2020; BRASIL, 2020a; BRASIL, 2020d).

Com relação ao itinerário terapêutico dos pacientes COVID-19 pelo SUS, verificou-se que o primeiro local de procura por atendimento foi o Pronto Socorro (PS) hospitalar (85,5%) e que uma menor parte dos pacientes (9,7%) buscou assistência nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) (Tabela 12). Notou-se, portanto, uma possível falha do acesso à rede de saúde na cidade, já que é recomendado que os pacientes com sintomas de COVID-19 procurem primeiramente a UBS, considerada a porta de entrada do usuário no SUS e que se encontra dentro do primeiro nível de atenção à saúde. No entanto, várias razões podem ter contribuído para isso, como o excesso de demanda na APS, o desconhecimento da gravidade dos sintomas pelos pacientes e porque a resposta do país frente à pandemia, principalmente no início, foi a centralização da Rede de Urgência e Emergência e da Atenção Hospitalar com a criação de novos leitos, unidades hospitalares e preparação de hospitais de campanha (Brasil, 2020b; Brasil, 2020d; Fernandez *et al.*, 2020). Portanto, pode apenas ter refletido à situação emergencial do momento do estudo, não significando, necessariamente, uma conduta desvantajosa para os pacientes e/ou sistema de saúde.

De acordo com o Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na APS

(Brasil, 2020d), os pacientes que apresentam casos leves devem ser atendidos e tratados pela unidade e os casos graves ou casos leves com condições clínicas de risco devem ser encaminhados aos centros de referência/atenção especializada (Brasil, 2020b; Brasil, 2021b). Não coerente com o protocolo, quatro pacientes com sintomas leves e comorbidades foram orientados a ir para casa, ficar em isolamento e utilizar os medicamentos prescritos. Somente um, dos dois pacientes que apresentavam sintomas graves, foi encaminhado ao hospital de referência do município (Tabela 12).

Conforme o Protocolo de Manejo Clínico da COVID-19 na Atenção Especializada (Brasil, 2020c), a avaliação dos pacientes que buscam por esse atendimento deve ser realizada por meio da observação dos sinais e sintomas. Como ocorre, por exemplo, no caso de Serviço de Atendimento de Urgência (UPA 24h, emergências hospitalares e não hospitalares) que atende as pessoas com sinais mais graves, preferencialmente encaminhadas pela atenção primária ou que vão ao serviço por busca espontânea (Brasil, 2020c). Dos 53 pacientes que procuraram primeiramente a Atenção Especializada, 24(45,3%) apresentaram sinais de maior gravidade. Desses, 12(50,0%) foram submetidos à internação direta, 09(37,5%) foram orientados a irem para casa, ficar em isolamento e utilizar os medicamentos prescritos e 03(12,5%) foram orientados a procurar o hospital de referência. Dos 29(54,7%) pacientes que buscaram o PS hospitalar e não apresentaram sintomas graves, 20(69,0%) foram orientados a irem para casa, ficar em isolamento e utilizar os medicamentos prescritos, 07(24,1%) foram internados, supostamente por persistência e/ou piora dos sintomas e 02(6,9%) orientados a procurar o hospital de referência (Tabela 12).

A conduta de orientar pacientes com sintomas graves a irem para casa (ficar em isolamento e utilizar os medicamentos prescritos) não foi adequada à situação clínica, segundo o Protocolo de Manejo Clínico da COVID-19 na Atenção Especializada e o Fluxograma de Manejo clínico do adulto e idoso na Atenção Especializada. Os pacientes que apresentam sinais de gravidade como dispneia, desconforto respiratório, SaO₂ menor que 95% e/ou piora nas condições clínicas de doença preexistente deveriam ter sido internados imediatamente (Brasil, 2020c; Brasil, 2020 g). Todavia, observou-se coerência dos procedimentos em relação aos pacientes que não apresentaram sintomas graves.

Os participantes que inicialmente foram orientados a irem para casa e utilizarem os medicamentos prescritos, provavelmente, tiveram os sintomas agravados, procuraram ajuda médica novamente e foram hospitalizados, bem como os que foram orientados a buscar o hospital de referência. Dentre os medicamentos mais prescritos, pregressos à hospitalização, destacaram-se: azitromicina (82,8%), ivermectina (74,3%), acetilcisteína (42,9%), dexametasona (22,8%) e analgésicos (22,8%) (Tabela 15), os quais estavam descritos nas

diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19 no período da pesquisa (Brasil, 2020a).

Analisando outros fluxogramas rápidos, elaborados para uma melhor organização dos serviços na atenção especializada de pacientes com sintomas respiratórios, percebeu-se que o Fluxograma de Manejo Clínico de Gestantes na Atenção Especializada (Brasil, 2020e) foi seguido corretamente. Entretanto, apenas uma das pacientes entrevistadas estava gestante no período de internação, limitando quaisquer conclusões relacionadas à resolubilidade do serviço. Com relação ao Fluxograma de Manejo Clínico Pediátrico na Atenção Especializada (Brasil, 2020f), também não foi possível estabelecer avaliações do serviço, já que não foram realizadas entrevistas com crianças ou com seus responsáveis nesta Etapa da pesquisa.

Dessa forma, a análise do itinerário terapêutico permitiu conhecer de forma geral o caminho percorrido pelos pacientes na rede de atenção à saúde, conhecendo suas preferências às instituições e seu tratamento, de modo a tentarem solucionar o seu problema de saúde (Demétrio; Santana; Pereira-Santos, 2019). O conhecimento dos fluxogramas existentes para o atendimento de pacientes com COVID-19 ou outras doenças pode desempenhar um papel importante na compreensão dos obstáculos na rede de atenção à saúde, por meio de avaliações do seguimento das exigências protocoladas pelo Ministério da Saúde. Assim, a análise do itinerário terapêutico permitiu identificar falhas potencialmente evitáveis nas redes de cuidado, podendo refletir a resolubilidade apresentada pelos serviços procurados, bem como contribuir na atuação dos profissionais envolvidos na assistência, já que revela a necessidade de mais treinamento para ampliar a qualidade dos cuidados (Barreto *et al.*, 2022).

Como limitações da pesquisa, aponta-se que a mesma retrata a realidade de pacientes COVID-19 atendidos em apenas uma instituição de saúde, implicando em uma amostra pequena. Assim sugere-se realização de novos estudos, inclusive em outras regiões do país para ampliar a discussão. Além disso, o estudo restringe-se ao viés de memória (esquecimento), uma vez que os participantes podem não ter lembranças de todos os eventos ou experiências passadas de forma precisa. Ainda assim, o estudo permitiu gerar a hipótese de que falhas no atendimento dos serviços de saúde possam causar mais danos à saúde dos pacientes.

5.4 ETAPA D

Dos 217 prontuários analisados foram encontrados 39 diferentes tipos de fármacos, divididos em, pelo menos, seis classes terapêuticas distintas. O custo médio com medicamentos por paciente foi de R\$ 791,00 (DP=672,03), para um tempo médio de internação de 6 dias

(DP=5). Logo, o gasto médio diário foi de R\$132,00 por paciente. Notou-se que os protocolo clínico adotado pelo hospital sede do estudo previa o uso de antivirais, antimicrobianos, anti-inflamatórios, broncodilatadores e anticoagulantes, muito embora outras classes foram utilizadas a critério clínico. A Tabela 13 mostra os medicamentos prescritos para o tratamento da COVID-19, o preço unitário, a quantidade utilizada e o custo total de cada medicamento, inferindo um custo total do tratamento farmacológico de R\$ 236.502,50, no período do estudo.

Tabela 13 – Custos envolvidos no tratamento farmacológico hospitalar da COVID-19, no período de 01 de março de 2020 a 01 de março de 2021, com ajustes para o ano de 2024

(continua)					
Medicamentos prescritos (M)	Unidades utilizadas	Preço unitário R\$ (Ano 2020)	Custo total R\$ (Ano 2020)	Preço unitário R\$ (Ano 2024)	Custo total R\$ (Ano 2024)
ANTIMICROBIANOS					
Antibacterianos					
Amicacina EV 250mg/mL (amp. de 2ml)	64	1,68	107,52	2,13	136,02
Amoxicilina +clavulanato de Potássio VO 500+125mg (comp.)	4	2,84	11,36	3,59	14,37
Amoxicilina +clavulanato de PotássioEV 1g+200mg (frasco amp.)	56	11,63	651,28	14,71	823,93
Ampicilina EV 1g (frasco amp.)	17	9,88	167,96	12,50	212,48
Azitromicina VO 500mg (comp.)	386	0,72	277,92	0,91	351,59
Cefepima EV 1g (frasco amp.)	12	45,00	540	56,93	683,15
Ceftriaxona EV 1g (frasco amp.)	991	9,91	9.820,81	12,54	12.424,23
Ciprofloxacina VO 500mg (comp.)	4	0,29	1,16	0,37	1,47
Ciprofloxacina EV 2mg/mL (bolsa de 200 mL)	52	31,93	1.660,36	40,39	2.100,51
Claritromicina EV 500 mg (frasco amp.)	584	69,38	40.517,92	87,77	51.258,89
Clindamicina VO 300 mg (cápsulas)	14	1,90	26,6	2,40	33,65
Clindamicina EV 150 mg/ mL (amp. de 4 mL)	92	3,54	325,68	4,48	412,02
Gentamicina EV 40mg/mL (amp.de 2 mL)	27	0,78	21,06	0,99	26,64
Levofloxacino VO 500 mg (comp.)	55	0,82	45,1	1,04	57,06
Levofloxacino VO 750 mg (comp.)	6	7,67	46,02	9,70	58,22
Levofloxacino EV 5mg/mL (bolsa de 100 mL)	41	18,66	765,06	23,61	967,87
Levofloxacino EV 5mg/mL (bolsa de 150 mL)	86	23,89	2.054,54	30,22	2.599,18
Meropenem EV 1g (frasco amp.)	587	25,32	14.862,84	32,03	18.802,86
Oxacilina EV 500 mg (frasco amp.)	17	2,07	35,19	2,62	44,52

Tabela 13 – Custos envolvidos no tratamento farmacológico hospitalar da COVID-19, no período de 01 de março de 2020 a 01 de março de 2021, com ajustes para o ano de 2024

Medicamentos prescritos (M)	Unidades utilizadas	Preço unitário R\$ (Ano 2020)	Custo total R\$ (Ano 2020)	(continuação)	
				Preço unitário R\$ (Ano 2024)	Custo total R\$ (Ano 2024)
Piperacilina + tazobactam EV 4 g+500mg (frasco amp.)	723	22,95	16.592,85	29,03	20.991,48
Polimixina B EV 500.000 UI (frasco amp.)	20	27,80	556	35,17	703,39
Vancomicina EV 500 mg (frasco amp.)	621	9,18	5.700,78	11,61	7.212,01
Custo total			94.788,01		119.915,53
Antivirais					
Aciclovir EV 250 mg (frasco amp.)	65	10,55	685,75	12,98	843,47
Oseltamivir VO 75 mg (cápsulas)	503	22,14	11.136,42	27,23	13.697,80
Custo total			11.822,17		14.541,27
Antiparasitários					
Cloroquina VO 150 mg (comp.)	840	0,48	403,2	0,59	495,94
Cloroquina VO 250 mg (comp.)	63	0,48	30,24	0,59	37,20
Hidroxicloroquina VO 400 mg (comp.)	15	3,17	47,55	3,90	58,49
Ivermectina VO 6 mg (comp.)	1.037	1,29	1.337,73	1,59	1.645,41
Custo total			1.818,72		2.237,03
ANTI-INFLAMATÓRIOS					
Dexametasona VO 4 mg (comp.)	1.210	0,22	266,2	0,27	327,43
Dexametasona EV 4 mg/ml (amp.de 2,5 mL)	3.344	6,22	20.799,68	7,65	25.583,61
Fumarato de formoterol di-hidratado + budesonida (Alenia) VO 12mcg + 400 mcg (cápsulas para inalação)	58	46,42	2.692,36	57,10	3.311,60
Fumarato de formoterol di-hidratado + propionato de fluticasona (Lugano) VO 12mcg + 250 mcg (cápsulas para inalação)	110	51,14	5.625,4	62,90	6.919,24

Tabela 13 – Custos envolvidos no tratamento farmacológico hospitalar da COVID-19, no período de 01 de março de 2020 a 01 de março de 2021, com ajustes para o ano de 2024

Medicamentos prescritos (M)	Unidades utilizadas	Preço unitário R\$ (Ano 2020)	Custo total R\$ (Ano 2020)	(continuação)	
				Preço unitário R\$ (Ano 2024)	Custo total R\$ (Ano 2024)
Hidrocortisona EV 100 mg (frasco amp.)	6	3,11	18,66	3,83	22,95
Hidrocortisona EV 500 mg (frasco amp.)	59	5,71	336,89	7,02	414,37
Metilprednisolona EV 500 mg (frasco amp.)	394	21,64	8.526,16	26,62	10.487,18
Prednisona VO 20 mg (comp.)	13	0,16	2,08	0,20	2,56
Tenoxicam EV 20 mg (frasco amp.)	1	8,58	8,58	10,55	10,55
Custo total			38.276,01		47.079,49
ANTICOAGULANTES					
Apixabana VO 2,5mg (comp.)	28	27,79	778,12	34,18	957,09
Enoxaparina EV ou SC 100 mg/mL (seringa de 0,2 mL)	2.510	24,74	62.097,4	30,43	76.379,80
Heparina SC 5.000UI/mL (amp. de 5 mL)	590	4,70	2.773,0	5,78	3410,79
Custo total			65.648,52		80.747,68
BRONCODILATADORES					
Brometo de tiotrópio (Spiriva) AO 2,5 mcg/dose (solução para inalação/60 doses)	2	287,11	574,22	353,15	706,29
Salbutamol (Aerolin) VO 100 mcg/dose (spray inalatório/ 200 doses)	2	15,64	31,28	19,24	38,47
Salbutamol (Aerolin) VO 0,4mg/ mL (xarope 120 mL)	1.311	1,30	1.704,3	1,60	2.096,29
Terbutalina EV 0,5 mg/mL (amp. de 1 mL)	736	1,45	1.067,2	1,78	1.312,66
Custo total			3.377,0		4.153,71
DIVERSOS					
Ácido acetilsalicílico (AAS) VO 100 mg (comp.)	64	0,03	1,92	0,04	2,36

Tabela 13 – Custos envolvidos no tratamento farmacológico hospitalar da COVID-19, no período de 01 de março de 2020 a 01 de março de 2021, com ajustes para o ano de 2024

Medicamentos prescritos (M)	Unidades utilizadas	Preço unitário R\$ (Ano 2020)	Custo total R\$ (Ano 2020)	(conclusão)	
				Preço unitário R\$ (Ano 2024)	Custo total R\$ (Ano 2024)
Acetilcisteína VO 600 mg (envelope de 5g)	3.090	1,90	5.871,0	2,34	7.221,33
Acetilcisteína EV 100 mg/mL (amp. de 3 mL)	4.600	3,18	14.628,0	3,91	17.992,44
Colchicina VO 0,5 mg (comp.)	534	0,50	267	0,62	328,41
Dexclorfeniramina VO 2mg (comp.)	3	1,37	4,11	1,69	5,06
Custo total			20.772,03		25.549,60
Custo total dos tratamentos medicamentosos			236.502,46		294.224,30

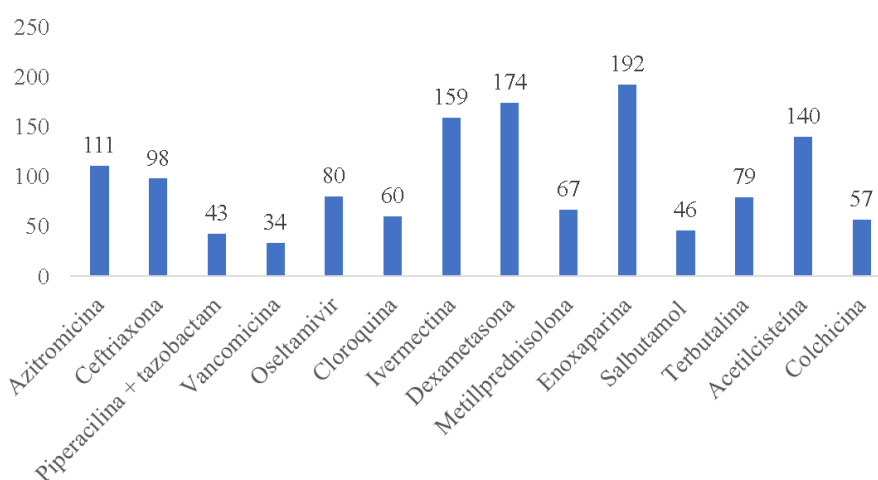
Fonte: Autora (2024).

Legenda: VO: via oral; EV: endovenosa; SC: subcutânea; amp.: ampola; cáps.: cápsula; comp.: comprimido.

Nota: valores ajustados conforme Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (INPC). Índice de ajuste de 2020 para 2024: 1,27.

Diante do exposto, financeiramente, a classe dos antibacterianos correspondeu à maior parte do custo das terapias medicamentosas aplicadas aos 217 pacientes (40%), seguida dos anticoagulantes (27,8%) (Tabela 13). A análise dos medicamentos que mais receberam prescrições revelou uma diversidade do arsenal terapêutico. Entre os fármacos mais frequentemente utilizados destacaram-se enoxaparina (88%), dexametasona (80%), ivermectina (73%), acetilcisteína (65,5%) e azitromicina (51%) (Figura 5).

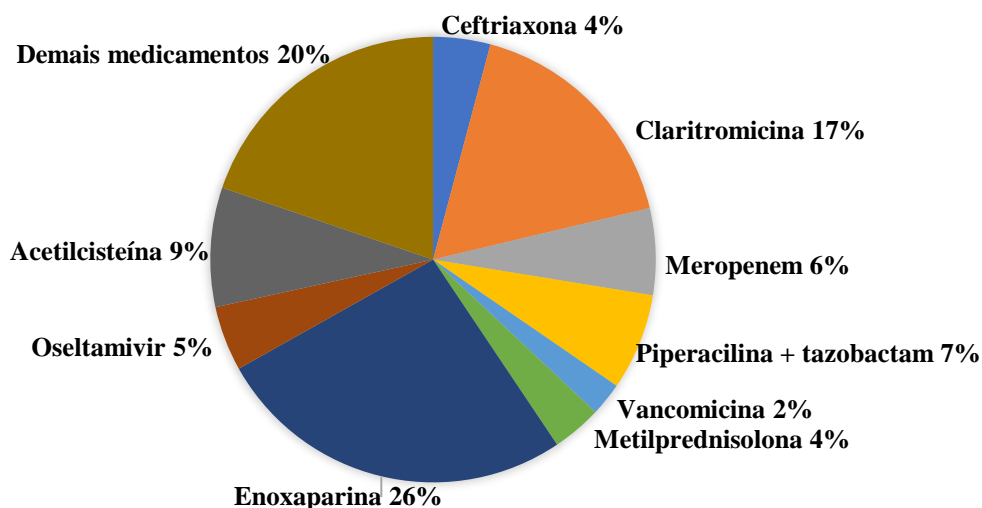
Figura 5 – Frequência dos fármacos mais prescritos aos pacientes hospitalizados por COVID-19, no período de 01 de março de 2020 a 01 de março de 2021



Fonte: Autora (2024).

As frações dos medicamentos de maior relevância orçamentária frente ao custo total do tratamento dos pacientes pode ser observada na Figura 6. Estes nove medicamentos juntos corresponderam a 80% do custo total da farmacoterapia aplicada aos pacientes acometidos pela COVID-19.

Figura 6 – Fármacos com maior relevância financeira em relação ao custo total do tratamento aplicado aos pacientes hospitalizados por COVID-19, no período de 01 de março de 2020 a 01 de março de 2021



Fonte: Autora (2024).

Observou-se que em relação aos anticoagulantes, a enoxaparina foi o fármaco mais prescrito, consumindo um total de R\$ 62.097,40, o que representou 26% do gasto total em medicamentos e 95% do custo relativo à classe. A azitromicina foi o antibiótico mais utilizado, porém a claritromicina ocupou o maior custo relativo ao seu grupo terapêutico (42%). Os anti-inflamatórios consumiram 16% do gasto total, sendo que a dexametasona foi anti-inflamatório mais frequentemente prescrito e responsável pelo maior gasto dentro os medicamentos da classe (R\$ 20.802,34), seguido da metilprednisolona (R\$ 8.526,16). Devido ao uso em maior escala, a acetilcisteína ganhou espaço do ponto de vista financeiro, representando 9% do custo total. Os antiparasitários foram os medicamentos que menos impactaram os gastos, representando cerca de 1% (R\$ 1.818,72) do custo total do tratamento para a COVID-19 na instituição de saúde (Tabela 13) (Figura 5 e 6).

No início da pandemia, uma das cruciais preocupações para os gestores foi o gasto público que a COVID-19 poderia ocasionar aos sistemas de saúde ao redor do mundo. A emergência de saúde pública suscitou a uma procura urgente de intervenções farmacológicas eficazes, porém a um escasso levantamento sobre o impacto do valor monetário desses tratamentos (Rezapour *et al.*, 2021). Assim, como um número elevado de pessoas necessitaram de hospitalizações pela doença, as avaliações farmacoeconômicas em perspectivas hospitalares são rele-

vantes, já que compreendem uma parte importante do impacto da pandemia no sistema de saúde. Um estudo americano, por exemplo, mostrou que apenas um caso sintomático de COVID-19 poderia demandar em um custo direto médio de US\$ 3.045, considerando somente a fase ativa da doença (Bartsch, *et al.*, 2020).

Àquela época, no Brasil, o Ministério da Saúde publicou a Portaria Nº 245, de 24 de março de 2020, incluindo o procedimento “03.03.01.022-3 - Tratamento de infecção pelo novo coronavírus - COVID 19” na tabela unificada do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do SUS (SIGTAP), por meio da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Logo, na perspectiva do SUS, o valor total previsto para um serviço hospitalar correspondia à quantia de R\$ 1.500,00 para um período médio de internação de cinco dias, efetuando assim o valor diário médio de R\$ 300,00 para custear o tratamento da infecção por SARS-CoV-2 de um paciente (Brasil, 2020h).

Porém, alguns estudos mostraram que esse valor não seria suficiente para o manejo hospitalar dos casos de COVID-19. Santos *et al.* (2021) revelaram que o valor médio diário gasto para o tratamento clínico hospitalar da infecção pelo coronavírus no Brasil foi de R\$ 608,00 em 2020. Um estudo realizado com 12 hospitais brasileiros destinados ao atendimento de pacientes COVID-19, no período de abril a maio de 2020, identificou um alto custo hospitalar, podendo ser calculado em R\$ 2.262,77 por paciente, aproximadamente 51% a mais do valor previsto pelo SUS. A alocação de custos considerou custos assistenciais diretos necessários um leito hospitalar, tais como: custos com equipes médica e enfermagem, materiais, medicamentos, Equipamentos de Proteção, entre outros (Carnielo, 2020). Outro estudo brasileiro mostrou que o custo hospitalar do tratamento de um paciente COVID-19 em 2020 foi cerca de 10 vezes maior que o valor pretendido pelo SUS, sendo que os medicamentos consumiram 2,5% do gasto total do manejo e os recursos humanos foi o maior direcionador de custos (58%) (Xavier *et al.*, 2022).

Na perspectiva deste estudo, 44% (R\$ 132,00) do valor diário prenunciado pelo SUS, por paciente, estava direcionado aos custos diretos com o manejo farmacológico da doença. Todavia, não abrangeu outros custos diretos com a internação, como com recursos humanos, exames de imagem e laboratório, higienização, alimentação, materiais hospitalares entre outros, tampouco custos indiretos. Ainda, ressalta-se que outros fármacos também podem ter sido utilizados, em caso de necessidade ou a depender do estado clínico do paciente, como dipirona, metoclopramida, omeprazol, insulina regular e medicamentos para sedação/intubação, os quais, evidentemente, agregariam mais gastos a terapia farmacológica. Dessa maneira, considerando a necessidade de destinar recursos financeiros a outras demandas da hospitalização por COVID-

19, o gasto com o protocolo medicamentoso da instituição de estudo pareceu bastante oneroso frente ao financiamento pretendido pelo sistema de saúde.

Atualmente, embora a realidade de hospitalizações e de tratamentos farmacológicos para a COVID-19 seja diferente, ao ajustar os valores dos medicamentos utilizados em 2020 para o ano de 2024, haveria um acréscimo de 24,4 % no custo total do tratamento (Tabela 13). Porém, o cenário seria ainda mais preocupante, se considerado o valor de R\$ 157,99 previsto no SIGTAP para o tratamento de doenças respiratórias causadas por vírus, em um período médio de internação de cinco dias (Brasil, 2024e). Isso porque, a Portaria N° 245/2020 que incluía o procedimento “03.03.01.022-3 - Tratamento de infecção pelo novo coronavírus - COVID 19” na tabela do SIGTAP (Brasil, 2020h) foi revogada em 2022 (Brasil, 2024e).

Todavia, em 2020, no horizonte do hospital de estudo, é preciso lembrar que a maior parte dos medicamentos prescritos no período analisado foram *off label*, podendo alguns ser apontados como custos evitáveis do ponto de vista farmacológico e das evidências clínicas abordadas neste estudo. Ademais, o uso de determinados fármacos pode ter gerado custos secundários, associados a eventos adversos, intoxicações, inefetividade, falhas terapêuticas, entre outros (Bigueti *et al.*, 2020; Love *et al.*, 2020). Considerando o impacto disso em gastos públicos com a COVID-19, os danos poderiam ser ainda maiores em razão do subfinanciamento das medidas de contenção necessárias para mitigar a transmissão do vírus SARS-CoV-2 (Bresser-Pereira, 2020).

Dentre alguns fármacos utilizados, que não apresentaram benefícios clínicos efetivamente comprovados para a COVID-19, citam-se: cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina e antibióticos como azitromicina, claritromicina e ceftriaxona. Como mencionado anteriormente, o uso de antibióticos para a COVID-19 foi comum, embora não sejam efetivos para prevenção ou tratamento da doença, sendo recomendados apenas para infecções bacterianas secundárias confirmadas, ou com forte suspeita clínica (OMS, 2023b; Paumgarten; De Oliveira, 2020), tendo em conta o envolvimento com frequentes notificações de reações adversas, aumento de resistências antimicrobianas e possibilidade de correlação com óbitos, já discutidos neste trabalho. Logo, de acordo com os resultados obtidos, os antibióticos consumiram a maior parte do custo total com medicamentos no hospital de estudo (Tabela 13 e Figura 6), os quais poderiam ter sido economizados e/ou direcionados para outros gastos com a doença.

Apesar da menor relevância financeira em relação ao custo total do tratamento aplicado aos pacientes COVID-19, o uso de fármacos como a cloroquina também pode ter gerado outros danos, especialmente em relação à saúde dos pacientes, haja vista que um estudo realizado na

mesma instituição de saúde mostrou correlação do uso do medicamento com o óbito (Silva Amorim *et al.*, 2023). Outro estudo estimou que o uso da hidroxicloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 na primeira onda da pandemia poderia estar relacionado a cerca de 17 mil mortes em seis países (Pradelle *et al.*, 2024), refletindo um prejuízo para além do econômico.

Assim, há de se equacionar e refletir que as prescrições sem arcabouço científico analisadas neste estudo representaram um gasto desnecessário, que também podem ter contribuído para o aumento da permanência hospitalar e da morbimortalidade. Logo, as consequências da utilização de fármacos administrados para condições crônicas em situações agudas, sem dados precisos, deixam um alerta dos riscos para futuras emergências de saúde pública.

Por outro lado, o gasto com a utilização da dexametasona e da metilprednisolona - anti-inflamatórios mais frequentemente utilizados no hospital de estudo (Figura 5) - possivelmente evitou mais danos ou até mesmo mortes por consequências da COVID-19, uma vez que, posteriormente, várias evidências de efetividade validaram o uso desses fármacos em determinados estágios da doença (Andreakos; Papadaki; Serhan, 2021; Covid Steroid 2, 2021; Jamaati *et al.*, 2021; Recovery, 2021; Tomazini *et al.*, 2020; Wagner *et al.*, 2022). Embora tenha sido observada uma paradoxal correlação do uso da dexametasona com o óbito, sugerindo que essa, possivelmente, ocorreu pela dose do medicamento e/ou por alterações farmacocinéticas (Silva Amorim *et al.*, 2023), ou ainda, como já argumentado neste estudo, pelo momento de início do tratamento em relação ao início dos sintomas e à gravidade da doença.

Os anticoagulantes também foram utilizados com frequência na instituição de saúde, especialmente a enoxaparina, que mobilizou grande parte (26%) do gasto total com medicamentos para a COVID-19 (Figura 6). Não obstante, assim como os anti-inflamatórios, pressupõe-se um gasto justificável, posto que, a fisiopatologia subjacente ao estado pró-trombótico, desencadeada pela doença, descreve possíveis mecanismos protetores da terapia antitrombótica (Heerstermans *et al.*, 2022). Ainda, várias evidências sugerem que a anticoagulação profilática e terapêutica empírica pode ser considerada em pacientes COVID-19 hospitalizados não críticos, particularmente naqueles com alto risco de trombose e baixo risco de sangramento (Barco *et al.*, 2022; Lopes *et al.*, 2021; Rauniyar *et al.*, 2023; Sholzberg *et al.*, 2021; Spyropoulos *et al.*, 2021; Tang *et al.*, 2020a; Tang *et al.*, 2020b).

Contudo, enfatiza-se que o uso de anticoagulantes deve ser guiado pelo contexto clínico do paciente e pela gravidade da doença (Godino *et al.*, 2021), visto que também já se observou uma correlação do uso da enoxaparina com o óbito (Silva Amorim *et al.*, 2023). Considerando

isso e as limitadas informações sobre a segurança das dosagens, reforça-se a necessidade de tratamentos individualizados (Ali; Spinler, 2021; Lopes *et al.*, 2021).

Embora as internações por COVID-19 financiadas pelo SUS não representem a totalidade dos casos que caracterizam a evolução progressiva da doença, e que conseqüentemente necessitam de grande cobertura assistencial, o desdobramento de muitos quadros clínicos de infectados podem conferir altos custos, pelo maior tempo de internação e recursos que precisam ser destinados a esses pacientes. A gestão de custos hospitalares sempre foi um grande desafio e no complexo cenário da pandemia elencou uma série de agravantes, como aumento dos preços de insumos e serviços utilizados; captação de recursos prejudicada pelo baixo faturamento, devido à suspensão de atividades eletivas e defasagem da tabela que remunera os serviços realizados no âmbito do SUS, posto que o fornecimento de verbas financeiras não acompanharam a alta de valores dos suprimentos no mercado, e do crescimento real no consumo dos produtos, em especial dos medicamentos (Siqueira, 2020).

Considerando que o tratamento farmacológico hospitalar da COVID-19 representou um imponente gasto financeiro para o hospital de estudo, o qual impactou diretamente no valor total disponibilizado pelo SUS, faz-se necessário uma otimização, de forma que o gerenciamento dos gastos com medicamentos seja uma realidade baseada em informações científicas de qualidade sobre efetividade, segurança e melhores custos-benefícios, a fim de aperfeiçoar as estratégias de tratamento. Como discutido, no período analisado, a inclusão de fármacos anti-inflamatórios e anticoagulantes no manejo hospitalar mostrou-se essencial e bem embasada, podendo ser considerada um gasto justificável, desde que o tratamento abrangesse fases adequadas da doença e doses seguras para os pacientes.

Ademais, após evidências clínicas favoráveis, esses e outros medicamentos *off label* foram introduzidos ao tratamento da COVID-19, sendo aprovados para o uso em um amplo espectro de gravidade da doença. Dentre os quais, medicamentos que inibem a replicação viral (como os antivirais remdesivir e molnupiravir) (Singh *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2020c) e que visam a resposta imune do hospedeiro frente ao SARS-CoV-2 (como a dexametasona e o tocilizumabe) (Andreacos; Papadaki; Serhan, 2021; Galván-Román *et al.*, 2021; Guaraldi *et al.*, 2020), os quais têm tido um papel fundamental na prevenção do agravamento da doença e de mortes.

Todavia, o alto custo dos medicamentos disponíveis para a doença e a baixa disponibilidade de alguns deles, limitam o uso na saúde pública, podendo representar um aporte importante de recursos em caso de novos surtos de hospitalizações por agravamento da doença. Tendo em vista que os custos com o uso de antivirais e anti-inflamatórios (remdesivir; dexametasona;

tocilizumabe) podem ser estimados a R\$ 20.000,00 (ANVISA, 2024b) para o tratamento de cinco dias, considerando um protocolo hospitalar atual para um paciente com COVID-19 grave (SCHI, 2023).

Dessa forma, o estudo destaca a importância do uso racional de medicamentos, a necessidade da busca de fármacos mais acessíveis para a COVID-19 e de estudos farmacoeconômicos dos tratamentos atuais, de modo que novas versões de protocolos farmacológicos para a doença também sejam adequadas com relação ao custo-benefício, tanto para os pacientes, quanto para o sistema de saúde, haja vista o evidente subfinanciamento no manejo de casos.

Como limitações, além da pequena mostra, este estudo não incluiu medicamentos com gastos dispendiosos como sedativos e medicamentos para intubação, além de outros, como os de uso contínuo dos pacientes, que impactariam ainda mais no valor previsto pelo SUS da internação por COVID-19. Apesar disso, o estudo apresentou importantes gastos com medicamentos na infecção pelo SARS-CoV-2, os quais permitiram visualizar o equivalente percentual do custo da farmacoterapia hospitalar utilizada em relação ao valor destinado pelo SUS. Além disso, possibilitou análises dos custos dos medicamentos mais relevantes em relação ao custo total do tratamento farmacológico e de evidências que justificaram a necessidade dos gastos, podendo subsidiar políticas públicas que conduzam a um planejamento de respostas mais eficazes e equitativas do ponto de vista da distribuição de recursos financeiros.

Destaca-se que a busca por evidências robustas quanto a efetividade e segurança dos medicamentos para o tratamento da COVID-19 é fundamental para garantir prescrições que conduzam aos melhores resultados clínicos e evitar a ocorrência de mais danos aos pacientes e de gastos desnecessários, como os já observados nesta etapa do trabalho. Supracitado, entre os medicamentos desenvolvidos e recomendados para a doença, encontra-se também o antiviral sotrovimabe. No entanto, as controvérsias quanto aos seus benefícios na COVID-19 e seu alto custo têm limitado o uso, reforçando a necessidade de uma síntese de evidências robustas que auxilie na tomada de decisões clínicas do manejo da doença, sobremaneira na escolha do sotrovimabe como opção terapêutica.

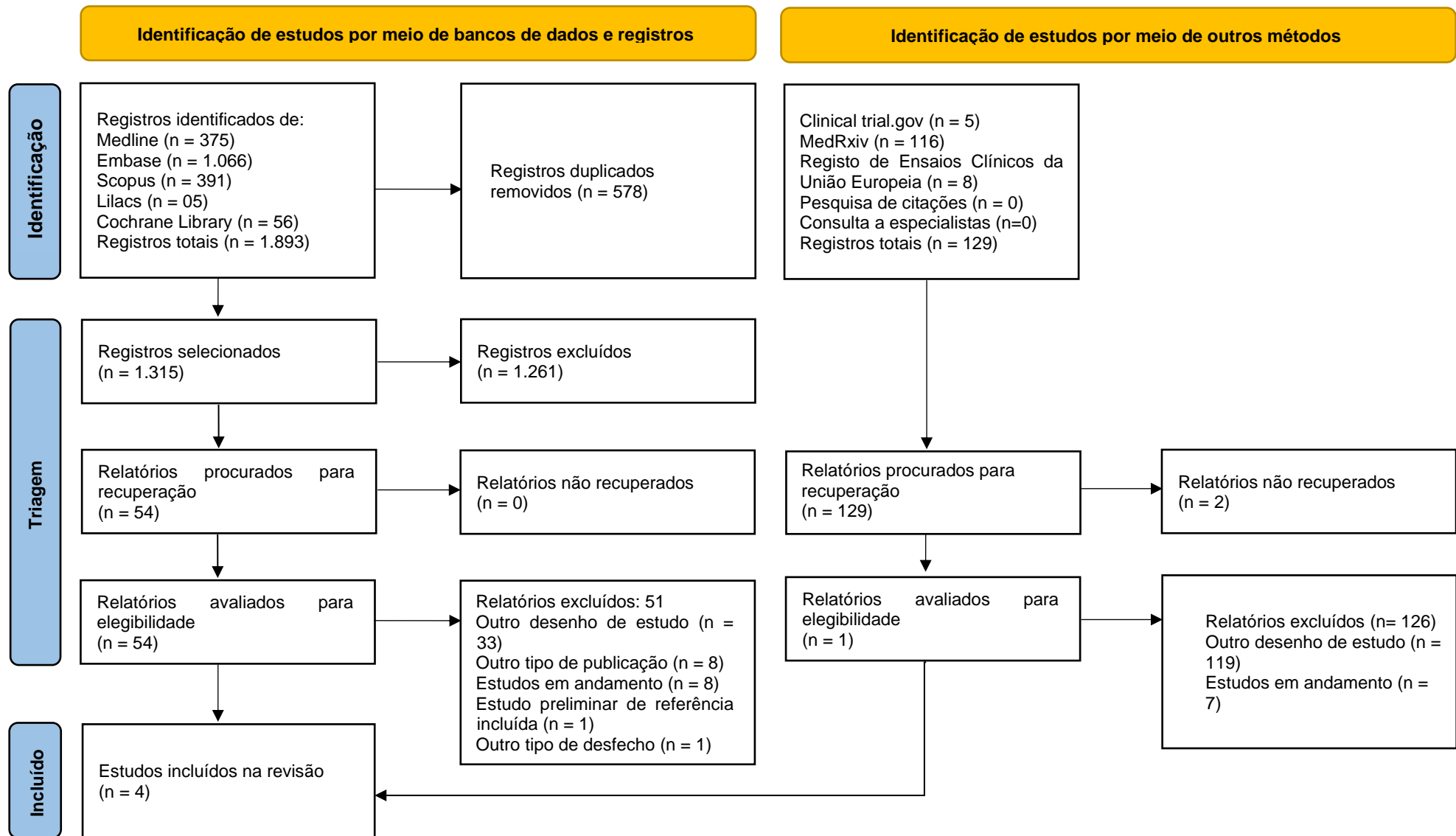
5.5 ETAPA E

5.5.1 Seleção dos estudos incluídos

Foram identificados 1893 estudos nas bases consultadas. Após a remoção de duplicatas, permaneceram 1315 referências. Destas, pela triagem de títulos e resumos, foram selecionadas

54. Após a análise dos textos na íntegra, foram selecionadas três, de acordo com os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Os estudos excluídos e os motivos de exclusão foram descritos no Apêndice VII. A concordância entre os pesquisadores foi de 0,647 (Apêndice VIII). Na literatura cinzenta, uma referência preencheu os critérios de inclusão. Assim, foram identificadas quatro referências relevantes para a pesquisa (Figura 7) (Page *et al.*, 2021).

Figura 7 – Fluxograma PRISMA do processo de seleção dos estudos



Fonte: Autora (2023), adaptado de Page *et al.*, 2021.

5.5.2 Descrição qualitativa dos estudos incluídos

As características dos estudos clínicos incluídos e da população foram resumidas na Tabela 14. Entre esses estudos, um foi realizado nos Estados Unidos (Huang *et al.*, 2022), um na Itália (Mazzaferri *et al.*, 2022) e dois foram multinacionais, envolvendo Estados Unidos, Brasil, Espanha, Canadá, Peru (Gupta *et al.*, 2022) e EUA, Dinamarca, Suíça e Polônia (Activ-3, 2022). Em um dos estudos, além do randomizado, também foi realizado um estudo paralelo de coorte observacional prospectivo (Huang *et al.*, 2022).

Tabela 14 – Características dos estudos incluídos e dos participantes

(continua)								
Autor, ano	País	Tipo de estudo	População (N)	Variante COVID-19	Sexo: M/F ^c	Média ou mediana de idade	Nível de cuidado/Gravidade	Comorbidades ^c
Activ-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group, 2022a	Mulinacional ^a	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	536	NA	N: 308 (57)/228 (43) <i>Intervenção:</i> 107 (59)/ 75 (41) <i>Controle 1:</i> 103 (58)/ 75 (42) <i>Controle 2:</i> 98 (56)/ 78 (44)	Mediana N: 60 <i>Intervenção:</i> 61 <i>Controle 1:</i> 60 <i>Controle 2:</i> 61	Pacientes adultos hospitalizados com sintomas moderados ou graves de COVID-19 por até 12 dias (sem falência de órgãos)	<i>Intervenção/ Controle 1/ Controle 2</i> IMC \geq 30: 102 (56)/ 99 (56)/ 90 (51); IMC \geq 40: 31 (17)/ 26 (15)/ 25 (14); hipertensão: 103 (57)/ 97 (55)/ 104 (58); <i>diabetes:</i> 71 (39)/ 59 (3)/ 62 (35); insuficiência renal: 27 (15)/ 13 (7)/ 19 (11); asma: 19 (10)/ 23 (13)/ 17 (10); insuficiência cardíaca: 13 (7)/ 15 (9)/ 8 (4)
Gupta <i>et al.</i> , 2022	Multinacional ^b	Fase 3, ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	1057	NA	N: 485 (46)/572 (54) <i>Intervenção:</i> 229 (43)/ 299 (57) <i>Controle:</i> 256 (48)/ 273 (52)	Mediana N: 53 <i>Intervenção:</i> 53 <i>Controle:</i> 53	Pacientes adultos não hospitalizados com sintomas leves a moderados de COVID-19 por até 5 dias (com risco de progressão da doença)	<i>Intervenção/Controle</i> IMC >30: 330 (63)/ 341 (64); <i>diabetes:</i> 119 (23)/ 109 (21); asma moderada a grave: 90 (17)/88 (17); doença pulmonar obstrutiva crônica: 34 (6)/ 27 (5); doença renal crônica: 5 (<1)/8 (2); insuficiência cardíaca congestiva: 4 (<1)/ 3 (<1)
Huang <i>et al.</i> , 2022	Estados Unidos	(1) Estudo de coorte pareado por pontuação de propensão de tratamento com mAb <i>versus</i> tratamento sem mAb (2) Estudo de eficácia comparativa randomizado de casirivimabe-imdevimabe e sotrovimabe	3558	Delta	N: 1639 (46)/1919(54) <i>Intervenção:</i> 505 (46)/599 (54) <i>Controle:</i> 1134 (46)/1320 (54)	Média N:53 <i>Intervenção:</i> 53 <i>Controle:</i> 54	Pacientes não hospitalizados com sintomas leves a moderados	<i>Intervenção/Controle</i> IMC >25: 639 (58)/1453 (59); doença renal crônica: 46 (4)/ 120 (5); <i>diabetes:</i> 153 (14)/ 281 (11); Síndrome de Down: 2 (0)/ 1 (0). *doença ou tratamento imunossupressor: 169 (15)/ 383 (19) anemia falciforme: 0 (0)/ 4 (0) doença cardiovascular: 181 (16)/ 378 (15); hipertensão: 341 (31)/ 732 (30) condição respiratória: 243 (22)/ 536 (22)

Tabela 14 – Características dos estudos incluídos e dos participantes

(conclusão)								
Autor, ano	País	Tipo de estudo	População (N)	Variante COVID-19	Sexo: M/F ^c	Média ou mediana de idade	Nível de cuidado/Gravidade	Comorbidades ^c
Mazzaferri <i>et al.</i> , 2022	Itália	Ensaio clínico simples cego, pragmático, randomizado, de não inferioridade, grupo paralelo, multicêntrico, e controlado	319	<u>Delta</u> (n=141) <u>Ômicron</u> (n=170) NA (n=8)	<u>Delta</u> N: 69 (49) /72 (51) <i>Intervenção:</i> 22 (51)/21 (49) <i>Controle 1:</i> 21 (44) / 27 (56) <i>Controle 2:</i> 26 (52)/ 24 (48) <u>Ômicron</u> N: 101 (59) /69 (41) <i>Intervenção:</i> 36 (59)/ 25 (41) <i>Controle 1:</i> 30 (53)/ 27 (47) <i>Controle 2:</i> 35 (67)/ 17 (33)	Mediana <u>Delta</u> <i>Intervenção:</i> 65,8 <i>Controle 1:</i> 68,6 <i>Controle 2:</i> 63,2 <u>Ômicron</u> <i>Intervenção:</i> 64,2 <i>Controle 1:</i> 64,8 <i>Controle 2:</i> 65,3	Pacientes ambulatoriais com ≥ 50 com sintomas leves a moderados de COVID-19 sintomas por até 4 dias após o início	<u>Delta/Ômicron</u> ^d Fumantes: 8 (5,67)/ 24 (14,12); IMC ≥ 30 : 40 (28,37)/ 38 (22,35); <i>diabetes</i> : 3 (2,13) 6 (3,53); doença cardiovascular: 56 (39,72)/ 61 (35,88); doença renal crônica: 7 (4,96)/ 9 (5,29); doença hepática crônica: 3 (2,13)/ 12 (7,06); doença pulmonar crônica: 16 (11,35) 33/ (19,41); condições imunocomprometidas: 17 (12,06)/ 35 (20,59)

Fonte: Autora (2023).

Legenda: N - população total; mAb – anticorpo monoclonal; M - masculino; F – feminino; NR – não relatado; NA – não aplicável.

Nota: ^a EUA, Dinamarca, Suíça e Polônia; ^b Estados Unidos, Brasil, Espanha, Canadá e Peru.

^c dados expressos como número e porcentagem: n (*doença ou tratamento imunossupressor foi definido como história de HIV, câncer, transplante (órgão sólido, célula-tronco ou medula óssea), tratamento quimioterápico, lúpus, artrite reumatoide ou doença hepática.

^d os autores dividiram os participantes de acordo com a variante do SARS-CoV-2: Delta (n=141) / Ômicron (n=170).

No total, 5470 pacientes com COVID-19 participaram dos estudos, incluindo 1921 (35%) no grupo sotrovimabe e 3549 (65%) no grupo controle. Os pacientes que compuseram a população tinham idade ≥ 18 anos (Activ-3, 2022; Gupta *et al.*, 2022), ≥ 50 anos (Mazzaferri *et al.*, 2022), teste positivo para COVID-19, confirmado por RT-PCR ou teste antígeno (Activ-3, 2022; Gupta *et al.*, 2022, Mazzaferri *et al.*, 2022) e haviam iniciado os sintomas a quatro dias (Mazzaferri *et al.*, 2022), cinco dias (Gupta *et al.*, 2022) e 12 dias (Activ-3, 2022), respectivamente. Destaca-se que a maior parte dos participantes de um dos estudos tinham idade ≥ 18 anos, porém trinta e dois pacientes (1%) tinham entre 12 e 17 anos, todos com teste positivo para COVID-19, confirmado por RT-PCR ou teste antígeno, específico para a variante Delta (Huang *et al.*, 2022).

Os participantes COVID-19 do estudo de Mazzaferri *et al.* (2022) eram positivos para as variantes Delta e Ômicron. No estudo de Gupta *et al.* (2022) foi definido que tivessem pelo menos um dos fatores de risco: idade ≥ 55 anos, diabetes, obesidade (massa corporal índice $> 30\text{kg/m}^2$) doença renal crônica (taxa de filtração glomerular estimada $< 60\text{ mL/min/1,73 m}^2$), insuficiência cardíaca (classe II-IV da *New York Heart Association*), doença pulmonar obstrutiva crônica moderada a grave (Gupta *et al.*, 2022). As características basais dos pacientes dos outros estudos também revelaram essas e outras comorbidades, no entanto, não foram requisitos para participação nos estudos (Activ-3, 2022; Huang *et al.*, 2022; Mazzaferri *et al.*, 2022).

Em relação à gravidade da doença, os estudos incluíram pacientes com sintomas leves a moderados (Gupta *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2022; Mazzaferri *et al.*, 2022), não hospitalizados (Gupta *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2022; Mazzaferri *et al.*, 2022) e hospitalizados com sintomas moderados a graves (Activ-3, 2022). Foram excluídos das pesquisas os pacientes que apresentavam sintomas graves, como falta de ar, $\text{SaO}_2 < 94\%$ ou necessidade de oxigênio suplementar (Gupta *et al.*, 2022; Mazzaferri *et al.*, 2022), necessidade de ventilação mecânica invasiva ou falência de órgãos decorrente da COVID-19 (Activ-3, 2022).

As características da intervenção, dos controles e dos desfechos foram resumidas na Tabela 15. Nos estudos incluídos, a randomização foi feita com uma dose única de sotrovimabe 500 mg, administrado por infusão intravenosa (IV) durante uma hora (Activ-3, 2022; Gupta *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2022; Mazzaferri *et al.*, 2022). Quanto aos controles, dois estudos utilizaram placebo, administrados de forma similar à intervenção (Activ-3, 2022; Gupta *et al.*, 2022). No estudo de Huang *et al.* (2022) foi utilizado casirivimabe 1200 mg + imdevimabe 1200 mg administrado em dose única por via IV e em Activ-3 (2022), além do placebo também foi utilizado BR11-196 1000 mg + BR11-198 1000 mg em dose única por via IV durante uma

hora. Em Mazzaferi *et al.* (2022) foram utilizados bamlanivimabe 700 mg + etesevimabe 1400 mg ou casirivimabe 600 mg + imdevimabe 600 mg como controles, em dose única administrado por IV durante uma hora.

Tabela 15 – Características da intervenção, do controle e desfechos

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos ^a		Tempo de seguimento
			Eficácia	Segurança ^b	
Activ-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group, 2022a	Sotrovimabe dose única de 500 mg, administrado como infusão IV de 60 min., (n=182).	1-Placebo: solução de NaCl 0,9%, administração similar a intervenção, (n=178). 2-BRII-196 1000 mg + BRII-198 1000 mg, administrado como infusão IV de 60 min., (n=176).	<i>Intervenção/ Controle 1/ Controle 2:</i> - Ventilação invasiva, ECMO, suporte circulatório mecânico: 4 (2)/ 3 (2)/ 4 (2); - Óbito: 14 (8)/ 13 (7)/ 15(9).	<i>Intervenção/Controle 1/Controle 2:</i> - Até o dia 5: 36 (20)/ 44 (25)/ 46 (26); - Até o dia 28: 51 (28)/ 57 (63)/ 58 (33); - Até dia 90: 42 (23)/ 48 (27)/ 45 (26); - Reação à infusão: 18 (10)/ 14 (8)/ 23 (13).	90 dias
Gupta <i>et al.</i> , 2022	Sotrovimabe dose única de 500 mg, administrado como infusão IV de 60 min., (n=528).	Placebo: solução de NaCl 0,9%, administração similar a intervenção. (n=529)	<i>Intervenção/ Controle:</i> - Necessidade de hospitalização > 24 h: 6 (1)/ 30 (6); - Necessidade de UTI: 0(0)/ 10(2); - Uso de ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea (crítico): 0 (0)/ 4 (<1); - Mortalidade por todas as causas em 29 dias: 0 (0)/ 2 (<1).	<i>Intervenção/ Controle:</i> - Qualquer evento adverso: 114 (22)/ 123 (23); - Relacionado ao tratamento do estudo: 8 (2)/ 9 (2); - Levando à descontinuação permanente do tratamento do estudo: 0 (0)/ 0 (0); - Levando à interrupção ou atraso da dose: 2 (<1)/ 0 (0); - Qualquer reação sistêmica relacionada à infusão: 6 (1)/ 6 (1); Relacionado ao tratamento do estudo: 0 (0)/ 3 (<1); Levando à descontinuação permanente do tratamento do estudo: 0 (0)/ 0 (0); Levando à interrupção ou atraso da dose: 0 (0)/ 0 (0); - Qualquer evento adverso de grau 3 ou 4: 15 (3)/ 3(7); - Qualquer evento adverso grave: 11 (2)/ 32(6); Relacionado ao tratamento do estudo: 0 (0)/ 2 (<1); - Fatal: 0 (0)/ 4 (<1); Relacionado ao tratamento do estudo: 0 (0)/ 0 (0); Eventos adversos mais comuns (≥1% dos pacientes em ambos os grupos): - Diarreia: 8 (2)/ 4 (<1); - Pneumonia por COVID-19: 5 (<1)/ 22 (4); - Náusea: 5 (<1)/ 9 (2); - Dor de cabeça: 4 (<1)/ 11 (2).	29 dias

(continua)

Tabela 15 – Características da intervenção, do controle e desfechos

Autor, ano	Intervenção	Controle	Desfechos ^a		(conclusão)
			Eficácia	Segurança ^b	Tempo de seguimento
Huang <i>et al.</i> , 2022	Sotrovimabe dose única de 500 mg, administrado como infusão IV de 60 min. (n=1104)	casirivimabe + imdevimabe dose única de 1200mg/cada administrado em dose única como infusão IV, dentro de 10 dias após o início dos sintomas de COVID-19, (n=2454)	<i>Intervenção/Controle:</i> - Necessidade de hospitalização: 140 (13)/ 291 (12); - Óbito: 7 (1)/ 12 (1).	<i>Intervenção/Controle:</i> Eventos adversos: 6 (<1%)/ 17 (<1%) Eventos adversos graves: 4 (<1%)/ 7 (<1%)	28 dias
Mazzaferri <i>et al.</i> , 2022	Sotrovimabe dose única de 500 mg, administrado como infusão IV de 60 min.(n=107)	1-bamlanivimabe 700 mg + etesevimabe 1400 mg, dose única administrada como infusão IV de 60 min., (n=106). 2-casirivimabe 600mg + imdevimabe 600mg, dose única administrada como infusão IV de 60 min., (n=106)	<u>Delta - Ômicron</u> <i>Intervenção/ Controle 1/ Controle 2:</i> °Resultados primários - Hospitalização: 0/ 0/ 0 - 0/ 2 (3,51)/ 0; - Morte por qualquer causa até o dia 14: 0/ 0/ 0 - 0/ 1 (1,75)/ 0; Resultados secundários - Mortalidade por todas as causas até o dia 28: 0/ 0/ 0 - 0/ 2 (3,51)/ 0.	NR	30dias

Fonte: Autora (2023).

Legenda: n- amostra; IV- intravenosa; UTI – unidade de terapia intensiva; ECMO - oxigenação por membrana extracorpórea, NR – não relatado.

Nota: ^a dados expressos como número e porcentagem- n (%); ^b os resultados de segurança foram verificados no dia 5, dia 28 e dia 90. Nos dias 5 e 28, o composto incluiu morte por todas as causas, eventos adversos graves, eventos adversos de grau 3 ou 4, incidente de falência de órgãos e coinfeção grave. No dia 90, o composto incluiu todos os resultados nos dias 5 e 28, exceto eventos adversos de grau 3 e 4. Os eventos adversos foram categorizados de acordo com os códigos do *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; versão 23.1) e agrupados por *System Organ Class*; ^c o desfecho primário composto foi a progressão da COVID-19, definida como hospitalização, necessidade de oxigenoterapia suplementar ou morte por qualquer causa até o dia 14.

Em um dos estudos, no qual foi relatado tratamento com anticorpos monoclonais, incluindo o sotrovimabe e BR11-196 plus BR11-198 (Activ-3, 2022), o desfecho primário foi o tempo de recuperação clínica sustentada, definido como alta hospitalar e permanecendo em casa por 14 dias consecutivos, até o dia 90 após a randomização. O desfecho de segurança foi a mortalidade, eventos adversos graves, falência de órgãos e coinfeção grave até o dia 90 após a randomização. Observou-se que no quinto dia após a intervenção, nem o grupo sotrovimabe nem o grupo BR11-196 mais BR11-198 tiveram maiores chances de resultados mais favoráveis que o grupo placebo na escala pulmonar ou na escala de complicações pulmonares.

No dia 90, foi observada recuperação clínica sustentada em 151 (85%) pacientes do grupo placebo, 160 (88%) pacientes do grupo sotrovimabe e 155 (88%) no grupo BR11-196 mais BR11-198. O desfecho de segurança, até o dia 90, foi alcançado por 48 (27%) pacientes do grupo placebo, 42 (23%) do grupo sotrovimabe e 45 (26%) no grupo BR11-196 mais BR11-198. Com relação a mortalidade, 13 (7%) pacientes no grupo placebo, 14 (8%) no grupo sotrovimabe, e 15 (9%) no grupo BR11-196 mais BR11-198 foram ao óbito até o dia 90. Portanto, o estudo mostrou que nenhum dos mAbs foram efetivos na melhoria dos resultados clínicos entre adultos hospitalizados com COVID-19. Embora não tenha sido observado benefícios do tratamento com sotrovimabe, o medicamento também não esteve associado a piores desfechos quando administrado a pacientes hospitalizados (Activ-3, 2022), o que contraria a literatura (FDA, 2021).

No estudo de Gupta *et al.* (2022), a frequência de pacientes que necessitaram de internação para o controle da doença por um período maior que 24 horas ou foram a óbito até o dia 29 foi de 1% (6 pacientes) no grupo sotrovimabe (n=528) e de 6% (30 pacientes) no grupo placebo (n=529), com 0 e 14 pacientes nos respectivos grupos necessitando de suporte de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica. Nenhum paciente do grupo sotrovimabe necessitou de internação em UTI enquanto hospitalizados, enquanto que 10 pacientes (2%) no grupo placebo que necessitaram de terapia intensiva. Durante o estudo, até o dia 29 e no período de acompanhamento, nenhum paciente foi ao óbito no grupo sotrovimabe, quando quatro morreram no grupo placebo, devido à pneumonia por COVID-19 (Gupta *et al.*, 2022).

A porcentagem de eventos adversos no grupo sotrovimabe (n = 523) foi de 22% (114 pacientes) e no grupo placebo (n = 526) foi de 23% (123 pacientes). Os eventos mais comuns foram diarreia com o uso do sotrovimabe (n = 8; 2%) e pneumonia por COVID-19 com placebo (n = 22; 4%). Houve baixa incidência de reações sistêmicas devido à IV (incluindo reações de hipersensibilidade), sendo de 1% em ambos os grupos de tratamento, sendo todas as reações

de grau 1 ou 2 (febre, calafrios, tontura, dispneia, prurido e/ou erupção cutânea) (Gupta *et al.*, 2022).

No estudo de Huang *et al.* (2022), realizado com pacientes COVID-19 que receberam casirivimabe+imdevimabe (n = 2454) ou sotrovimabe (n= 1104), a mediana do tempo sem necessidade de hospitalização foi de 28 dias para ambos os tratamentos com mAbs. A taxa de mortalidade em 28 dias foi inferior a 1% (n = 12) para o grupo casirivimabe+imdevimabe e para o grupo sotrovimabe (n = 7) e a taxa de hospitalização no dia 28 foi de 12% (n = 291) para casirivimabe-imdevimabe e 13% (n = 140) para sotrovimabe. Portanto, ambos os tratamentos foram associados a um risco reduzido de hospitalização ou morte em pacientes não hospitalizados com COVID-19 leve a moderado causado pela variante Delta. A eficácia desses mAbs contra a variante Delta parece ser semelhante, embora critérios pré-especificados para inferioridade ou equivalência estatística não foram realizados (Huang *et al.*, 2022).

No estudo de Mazzaferri *et al.* (2022), nenhum paciente com a variante Delta necessitou de hospitalização nos grupos sotrovimabe, bamlanivimabe + etesevimabe e casirivimabe-imdevimabe. No entanto, 2 (3,51%) pacientes com a variante Ômicron necessitaram de internação e de ventilação mecânica invasiva no grupo bamlanivimabe+ etesevimabe. Com relação à mortalidade, não houve óbitos de paciente com a variante Delta nos grupos sotrovimabe, bamlanivimabe+etesevimabe e casirivimabe-imdevimabe, porém 1 (1,75 %) paciente com a variante Ômicron no grupo bamlanivimabe + etesevimabe foi ao óbito até o dia 14 e após 30 dias de randomização. Dessa forma, percebeu-se que mais estudos são necessários para determinar a efetividade do sotrovimabe na prevenção da progressão de COVID-19 devido a infecção pela variante Ômicron (Mazzaferri *et al.*, 2022).

5.5.3 Risco de viés dos estudos incluídos

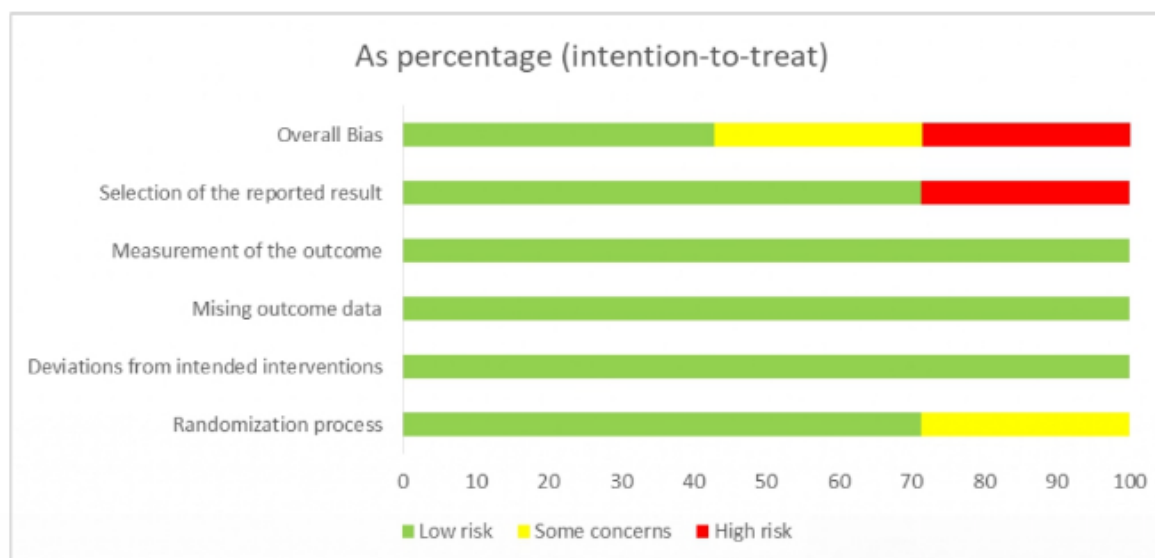
Na avaliação do risco geral de viés, três estudos (Activ-3, 2022; Gupta *et al.*, 2022; Mazzaferri *et al.*, 2022) apresentaram baixo risco e um (Huang *et al.*, 2022) mostrou alto risco para o desfecho de efetividade. Dos estudos que avaliaram eventos adversos como desfecho de segurança (Activ-3, 2022; Gupta *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2022) todos apresentaram alto risco (Figura 8).

Figura 8 - Risco de viés dos estudos incluídos

<u>Study ID</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparator</u>	<u>Outcome</u>	<u>Weight</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
Activ3 2022	sotrovimab	placebo; BR11-196 plus BR11-198	effectiveness	1	+	+	+	+	+	+
Activ3 2022	sotrovimab	placebo; BR11-196 plus BR11-198	safety	1	+	+	+	+	-	-
Gupta 2022	sotrovimab	placebo	effectiveness	1	+	+	+	+	+	+
Gupta 2022	sotrovimab	placebo	safety	1	+	+	+	+	-	-
Huang 2022	sotrovimab	casirivimb-imdevimab	effectiveness	1	-	+	!	+	+	-
Huang 2022	sotrovimab	casirivimab-imdevimab	safety	1	-	+	!	+	+	-
Mazzaferri 2022	sotrovimab	bamlanivimab-etesevirab; casirivimab-imdevimab	effectiveness	1	+	+	+	+	+	+



- D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result



Fonte: Autora (2024), obtidos por meio da ferramenta RoB2 (Sterne *et al.*, 2019).

5.5.4 Metanálise e avaliação da certeza das evidências

O desfecho de hospitalização foi observado em três estudos incluídos (Gupta *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2022; Mazzaferri *et al.*, 2022) com um total de 4.800 participantes, dos quais foi observado que 8,5% do grupo sotrovimab e 10,5% do grupo controle necessitaram de hospitalização. Os resultados não mostraram diferença estatística entre os grupos sotrovimabe e controle em termos de hospitalização (IC 95%: -2,10-0,51; $p < 0,01$) (Figura 9A).

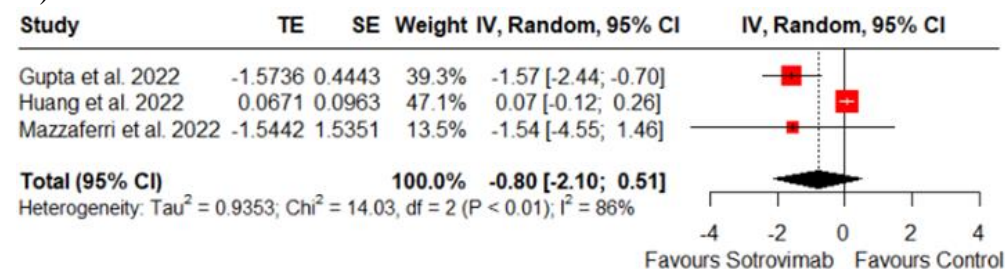
Um dos estudos (Gupta *et al.*, 2022) com um total de 1.057 participantes avaliou a necessidade de internação em UTI. Nenhum paciente no grupo sotrovimabe, enquanto 2% no grupo controle necessitaram de cuidados intensivos.

Dois estudos (Activ-3, 2022; Gupta *et al.*, 2022) com um total de 1.770 participantes avaliaram o resultado do uso de ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea, com 1,3% e 2,2% dos grupos sotrovimabe e controle, respectivamente, necessitaram da oxigenoterapia. No entanto, não foi observada diferença estatística entre os grupos sotrovimabe e controle (IC 95%: -2,78-0,65; $p = 0,35$) (Figura 9B).

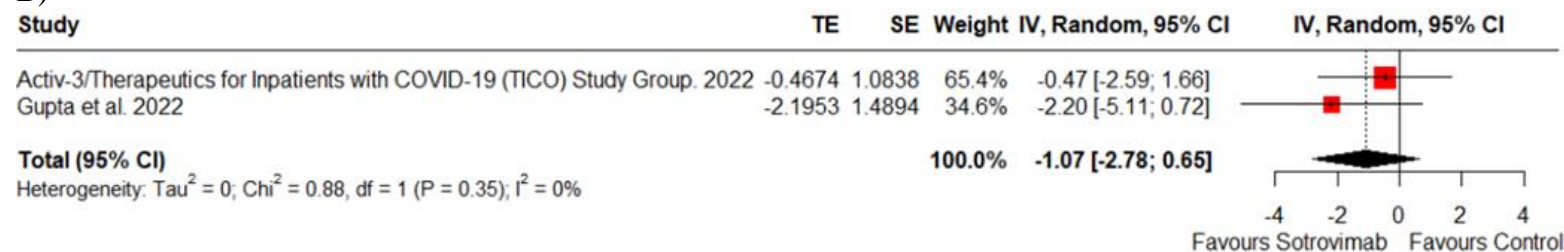
Quatro estudos incluídos avaliaram o desfecho mortalidade (Activ-3, 2022; Gupta *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2022; Mazzaferri *et al.*, 2022) com um total de 5.513 participantes. Observou-se que o grupo sotrovimabe apresentou menor percentual de mortalidade em comparação aos grupos controles (1,7% *versus* 1,4%) e não houve diferença estatística entre os grupos (IC 95%: -0,92-0,59; $p = 0,39$) (Figura 9C).

Figura 9 – Gráficos em floresta do sotrovimabe *versus* placebo ou outro tratamento para os desfechos: hospitalização (A); necessidade de ventilação mecânica invasiva (B); mortalidade (C).

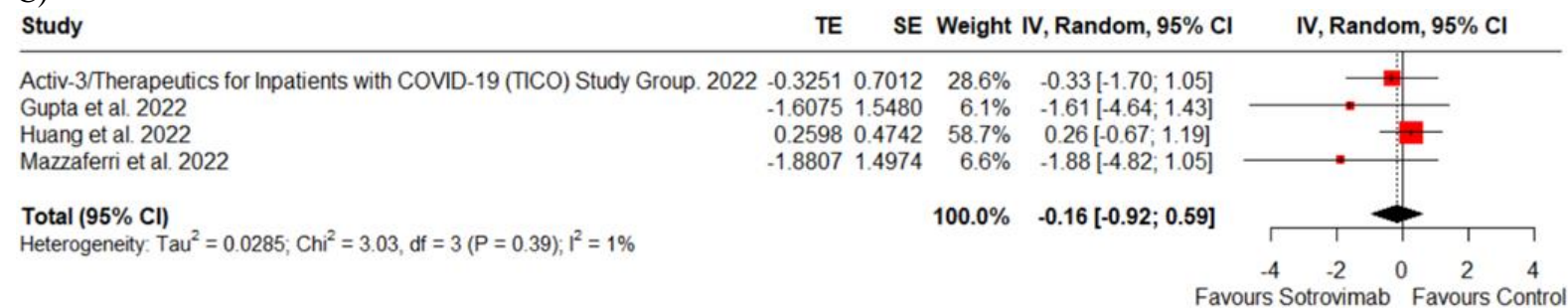
A)



B)



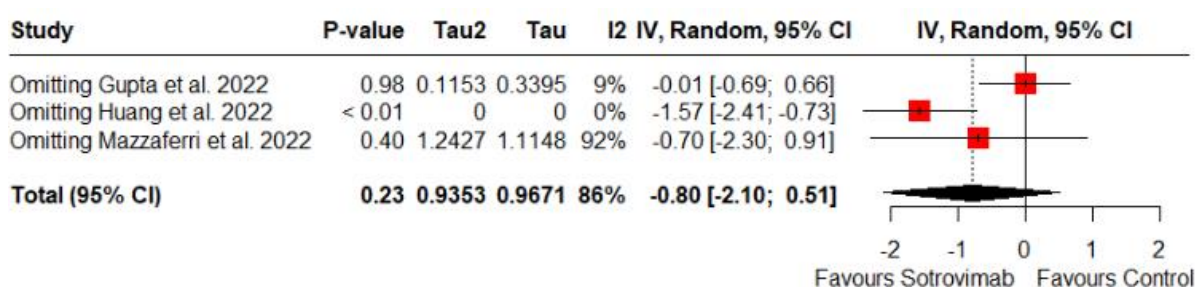
C)



Fonte: Autora (2024), obtidos por meio do *software* RStudio Versão 2024.04.2.

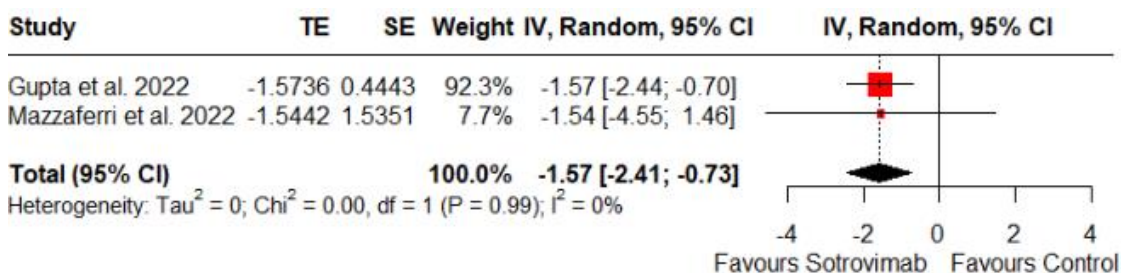
Uma análise de sensibilidade quanto à efetividade do sotrovimabe comparado ao controle para o desfecho taxa de internação mostrou que o estudo de Huang *et al.* (2022) foi o principal contribuinte para a heterogeneidade identificada e que a sua omissão na análise poderia resultar em $I^2 = 0\%$ (Figura 10). Uma nova metanálise foi realizada com a omissão desse estudo e mostrou uma diferença média ponderada agrupada de -1,57 (IC 95%: -2,41 a -0,73) nas taxas de hospitalização, favorecendo o grupo de tratamento com sotrovimabe (Figura 11). A certeza das evidências foi avaliada como moderada (Tabela 16).

Figura 10 - Análise de sensibilidade *leave-one-out* para o desfecho de hospitalização



Fonte: Autora (2024), obtidos por meio do *software* RStudio Versão 2024.04.2.

Figura 11 - Gráfico em floresta do sotrovimabe *versus* controle para o desfecho hospitalização considerando a análise de sensibilidade



Fonte: Autora (2024), obtidos por meio do *software* RStudio Versão 2024.04.2.

Três estudos, com 5.151 participantes, avaliaram a incidência de eventos adversos (Activ-3, 2022; Gupta *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2022), em dois (Gupta *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2022) o sotrovimabe reduziu o risco de eventos adversos quando comparado aos controles. Contudo, devido à heterogeneidade clínica dos eventos adversos relatados nos estudos incluídos, não foi possível realizar a metanálise de segurança do medicamento.

O sotrovimabe, entre outros mAbs, foi desenvolvido para prevenir a progressão da COVID-19, com ação direta contra o SARS-CoV-2 para evitar o agravamento da doença. Todavia, a falta de informações sobre o potencial terapêutico dos mAbs tem gerado incertezas quanto ao seu uso. Os achados deste estudo mostraram que o medicamento apresentou

Tabela 16 - Análise GRADE do sotrovimabe comparado ao placebo ou outro tratamento em pacientes com COVID-19

Avaliação de certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	sotrovimabe	controle	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
hospitalização (seguimento: variação 1 dias para 29 dias; avaliado com: taxa de hospitalização)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^{a,b}	não grave	não grave	nenhum	146/1720 (8.5%)	322/3080 (10.5%)	RR -0.80 (-2.10 a 0.51)	188 a menos por 1.000 (de 324 a menos para 51 a menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
necessidade de ventilação mecânica invasiva (seguimento: variação 1 dias para 90 dias; avaliado com: taxa de uso de ventilação mecânica invasiva)												
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b}	grave ^{a,b}	não grave	não grave	nenhum	12/890 (1.3%)	19/880 (2.2%)	RR -1.70 (-2.78 a 0.65)	58 a menos por 1.000 (de 82 a menos para 8 a menos)	⊕⊕○○ baixa	IMPORTANTE
mortalidade (seguimento: variação 1 dias para 90 dias; avaliado com: taxa de mortalidade)												
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b}	não grave	não grave	não grave	nenhum	35/2082 (1.7%)	49/3431 (1.4%)	RR -0.16 (-0.92 a 0.59)	17 a menos por 1.000 (de 27 a menos para 6 a menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Fonte: Autora (2024), elaborado por meio do sistema GRADE.

Legenda: IC-intervalo de confiança; RR – razão de risco.

Nota: ^a houve variações da população em relação às características basais (alguns pacientes vacinados outros não vacinados contra COVID-19); ^b houve variação da população com relação ao nível de gravidade da doença.

desfecho de efetividade significativo para a redução da taxa de hospitalização quando comparado ao controle, semelhante ao observado em outros estudos realizados com mAbs (Chilimuri *et al.*, 2022; Siemieniuk *et al.*, 2021; Vora *et al.*, 2023). Os achados também foram consistentes com os apresentados em uma carta ao editor, que mostrou por meio de metanálise de ECRs e de estudos observacionais que o medicamento não trouxe benefícios significativos nas taxas de mortalidade (Ao *et al.*, 2022).

Outra metanálise também corroborou os resultados obtidos em termos de redução da necessidade de ventilação mecânica invasiva e redução da taxa de internação com uso do medicamento (Deng *et al.* 2023). Resultados conflitantes foram observados em outra metanálise, que mostrou impacto significativo na mortalidade, necessidade de UTI e ventilação mecânica invasiva, embora concordasse com os efeitos do medicamento na redução da taxa de internação (Amani; Amani, 2022). Assim, o presente estudo destaca-se por ratificar o efeito do sotrovimabe na taxa de internação e solucionar divergências identificadas na literatura por meio da síntese de evidências de ECRs sobre o tema publicados até o momento, considerados superiores aos estudos observacionais na pirâmide de níveis de evidência de dados científicos.

O estudo de Huang *et al.* (2022), principal responsável pela heterogeneidade entre os estudos incluídos que avaliaram as taxas de internação, provavelmente influenciou o resultado da síntese quantitativa pela diferença no TE, pelo pequeno SE e pela utilização de um controle diferente. Huang *et al.* (2022) apresentaram efeito estimado positivo (0,0671), enquanto os demais estudos apresentaram efeitos negativos significativos (aproximadamente -1,57), indicando redução na necessidade de internação no tratamento com sotrovimabe. Essa discrepância sugere que Huang *et al.* (2022) não encontraram o mesmo benefício do tratamento que os outros estudos, o que contribui para a heterogeneidade. O estudo apresentou erro padrão menor (0,0963) em comparação aos demais estudos. Isso significa que sua estimativa de efeito foi considerada mais precisa.

Contudo, a combinação de uma estimativa próxima de zero com um pequeno erro padrão pode aumentar a heterogeneidade, pois contrasta fortemente com os resultados mais consistentes e significativos dos outros estudos. Além disso, deve-se considerar que a variação na gravidade dos sintomas pode ser maior, uma vez que alguns pacientes receberam o medicamento no Pronto Socorro (PS) e outros em centros de infusão com consulta pré-agendada, sugerindo maior gravidade nos pacientes que procuraram o PS. Assim, a gravidade da doença poderia ser o determinante do curso subsequente da doença e não o anticorpo monoclonal recebido. Ainda, Huang *et al.* (2022) afirmaram que os resultados obtidos quanto à redução do risco de hospitalização ou morte com o uso de sotrovimabe seriam específicos

para a variante Delta, com base na informação de que era a cepa dominante até julho de 2021. Porém, enfatiza que a velocidade com que surgem novas variantes pode exceder as suas análises investigativas, limitando a sua relevância clínica. Todos esses fatos em conjunto podem ter introduzido variabilidade nos resultados, contribuindo para a heterogeneidade.

Os tratamentos para a COVID-19 variam de acordo com os diferentes estágios da doença, em função desta ser caracterizada por um amplo espectro de gravidade dos sintomas. Pacientes com manifestações leves a moderadas em ambiente ambulatorial têm a oportunidade de prevenir a doença grave e complicações em longo prazo. Esses sintomas iniciais refletem individualmente uma resposta à infecção viral. Dessa forma, estrategicamente, são utilizados medicamentos antivirais que inibem a replicação do vírus e anti-inflamatórios, especialmente os AINEs. No entanto, essas terapias nem sempre são bem-sucedidas, sendo necessário buscar outras alternativas de tratamento, entre as quais destacam-se anticorpos terapêuticos, como o sotrovimabe (Perico *et al.*, 2023).

O FDA recomendou que o medicamento fosse administrado em dose única de 500 mg, imediatamente após teste positivo para SARS-CoV-2 e em até 10 dias após o início dos sintomas (FDA, 2021). Logo, limitando o uso a pacientes adultos ou pediátricos, com idade igual ou superior a 12 anos, pesando no mínimo 40 Kg, apresentando sintomas leves a moderados e com alto risco de agravamento da doença ou necessidade de hospitalização. Não sendo recomendado a pacientes hospitalizados com quadros críticos, dado que não há evidências de benefícios do tratamento nesses casos (ANVISA, 2021c; FDA, 2021).

Ademais, os anticorpos monoclonais direcionados ao SARS-CoV-2 podem estar associados a piores desfechos clínicos quando administrados a pacientes hospitalizados com COVID-19, que necessitam de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica (FDA, 2021). Nesta revisão sistemática observou-se que a maioria dos estudos incluídos seguiram a recomendação, exceto o estudo Activ-3 (2022), no qual os pacientes que compunham a população estavam hospitalizados e apresentavam sintomas moderados a graves. Nesse estudo, embora não tenha sido observada efetividade do tratamento com sotrovimabe em relação ao controle, o medicamento também não foi associado a piores desfechos quando administrado em pacientes hospitalizados, contradizendo a literatura (FDA, 2021).

Geralmente, pacientes hospitalizados com COVID-19 têm sintomas mais intensos e de duração mais longa que pacientes ambulatoriais e as terapias com mAbs podem não fornecer benefício adicional acima das terapias de base com outros antivirais e corticosteroides, o que pode justificar sua efetividade reduzida no curso da doença (Gupta *et al.*, 2021). Em adição, alguns estudos mostraram que o benefício clínico dos mAbs foi amplamente restrito a pacientes

soronegativos, ou seja, aqueles que não possuem anticorpos endógenos para SARS-CoV-2 (Dong *et al.*, 2022; Recovery, 2022b), corroborando os resultados obtidos com Activ-3 (2022), o qual não mostrou benefícios em pacientes soropositivos.

Contudo, no contexto atual da pandemia, outras informações, como estado clínico, tempo desde o início dos sintomas, doenças subjacentes do paciente e a variante circulante dominante possam ser mais relevantes que o estado sorológico para predizer o tratamento com mAbs, sendo que se pode considerar pacientes soropositivos endógenos para uma variante anterior, não implicando neutralização contra variantes emergentes (Raffi; Gottlieb, 2023). Além disso, como outros medicamentos, os mAbs, quando usados como agentes antivirais, são propensos a desenvolver resistência devido a alterações causadas no genoma viral que podem modificar o potencial patogênico do vírus, resultando em cepas resistentes a um mAb específico (Cox *et al.*, 2023).

Em alguns estudos pré-clínicos, observou-se que o sotrovimabe manteve sua capacidade neutralizante contra Ômicron BA.1 (Cox *et al.*, 2023; Mader *et al.*, 2022), mas mostrou eficácia reduzida contra as sublinhagens BA.2, BA.4, BA.5 e BA.2.12.1 (Cox *et al.*, 2023). Outros revelaram que o medicamento causou persistência do vírus e mutações genéticas na proteína *spike* em algumas sublinhagens da Ômicron (FDA, 2022; Rockett *et al.*, 2022), levando a contestações quanto ao seu potencial terapêutico e à suspensão da aprovação do uso pelo FDA (FDA, 2022), o que poderia ser reforçado, em parte, pelos resultados desta metanálise. Ainda, isso destaca a necessidade de mais estudos clínicos para avaliar a efetividade do medicamento contra o SARS-CoV-2, especialmente sobre as variantes emergentes.

Como limitações deste estudo, enfatiza-se o uso de diferentes controles entre os estudos incluídos, além das diferenças na população, quanto à variante predominante, vacinação e comorbidades. Ainda, um reduzido número de estudos, sendo que alguns não relataram o tipo de variante predominante nos pacientes COVID-19, levando a imprecisão dos resultados. Todavia, a revisão sistemática forneceu evidências que intensificam questionamentos acerca da efetividade e da segurança do uso do sotrovimabe no tratamento de pacientes com COVID-19, quando comparado ao controle.

6 CONCLUSÕES

A caracterização clínico-epidemiológica revelou que a maioria dos acometidos pela COVID-19 no município de Alfenas eram do sexo feminino, adultos(as), solteiros(as), brancos(as), com ensino médio e baixa renda. A hospitalização pela doença foi associada a fatores como: raça/cor branca, maior faixa etária de idade, menor renda e nível de escolaridade, bem como a ocorrência de doenças crônicas, o tabagismo e os uso de medicamentos.

Revelaram-se fatores associados à morbimortalidade por COVID-19, as condições prévias à admissão hospitalar, como idade avançada, HAS e as doenças cardíacas, além do uso de medicamentos para o tratamento das comorbidades. Da mesma forma, a manutenção das alterações nos exames laboratoriais, ao longo do curso da doença. Ainda, os medicamentos utilizados com frequência na unidade hospitalar para o tratamento da COVID-19 foram correlacionados ao óbito.

Na análise do itinerário terapêutico foram detectadas condutas inadequadas quanto ao seguimento de protocolos (Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde e o Protocolo de Manejo Clínico da COVID-19 na Atenção Especializada), em relação aos pacientes que apresentaram sintomas graves e sintomas leves com condições clínicas de risco.

O custo da farmacoterapia hospitalar da COVID-19 pareceu oneroso frente ao valor previsto pelo SUS para o manejo da doença. O uso de alguns anti-inflamatórios e anticoagulantes mostrou-se justificável, do ponto de vista econômico, uma vez que diversas evidências corroboraram a efetividade desses fármacos em determinados estágios da doença. Contudo, grande parte das prescrições no período analisado puderam ser consideradas custos evitáveis.

O uso do sotrovimabe no tratamento de pacientes com COVID-19 não mostrou impacto significativo na mortalidade e na necessidade de ventilação mecânica, tampouco pareceu ser mais seguro em comparação aos controles. No entanto, houve evidência de efetividade do medicamento na redução da taxa de hospitalização, embora a certeza da evidência seja moderada e o risco de viés seja elevado.

Dessa forma, o estudo mostrou que os diferentes desfechos da COVID-19 podem ser influenciados por aspectos sociais, econômicos e educacionais, bem como por fatores clínicos e hábitos de vida. No entanto, as intervenções farmacológicas também impactaram os desfechos de hospitalização e de óbito dos pacientes, sugerindo estudos posteriores que avaliem os determinantes dessa relação para identificar e, posteriormente, tentar evitar a

possível ocorrência de eventos adversos, interações e toxicidade dos medicamentos. Ademais, a visualização de falhas no manejo dos pacientes assistidos pelo SUS suscita a possibilidade de inferência de outros danos à saúde e de gastos desnecessários, fornecendo informações relevantes, inclusive para planejamento de respostas a futuras emergências de saúde pública. Por fim, a pesquisa reforça a necessidade de ações preventivas com alvo nas características que podem afetar a vulnerabilidade e a evolução da doença, além de protocolos de medicamentos adequados quanto à efetividade, segurança e custos, a fim de otimizar o manejo da COVID-19 no sistema de saúde.

REFERÊNCIAS

ABANI, O. *et al.* Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **Lancet**, London, United Kingdom, v.1, n. 397, p.1637-1645, 2021.

ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 Study Group. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BII-196 plus BII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. **The Lancet Infectious Diseases**, London, United Kingdom, v. 22, n. 5, p. 622-635, 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Anvisa aprova consulta pública sobre atualização das vacinas contra Covid-19.** ANVISA, 2024a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-aprova-consulta-publica-sobre-atualizacao-das-vacinas-contr-covid-19>. Acessado em 17 out. 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Plano de Monitoramento de Eventos Adversos de Medicamentos e Vacinas Pós-Autorização de Uso Emergencial: Diretrizes e Estratégias de Farmacovigilância para o enfrentamento da COVID- da COVID-19.** ANVISA, 2021a. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/farmacovigilancia/plano-de-monitoramento-de-eapv-_diretrizes-e-estrategias-de-farmacovigilancia-para-o-enfrentamento-da-covid-19.pdf. Acessado em: 29 ago. 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Notificações de farmacovigilância.** ANVISA, 2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia>. Acessado em: 02 set. 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Preços máximos de medicamentos por princípio ativo.** CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. ANVISA, 2024b Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. Acessado em: 28 out. 2024.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Sotrovimabe.** ANVISA, 2021c. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos/sotrovimabe#:~:text=Uso%20emergencial%20aprovado%20em%2008,sua%20entrada%20nas%20c%3%A9lulas%20humanas>. Acessado em: 21 nov. 2022.

AHRENFELDT, L. J. *et al.* Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe. **Wiener klinische Wochenschrift**, Stuttgart, Germany, v. 133, p. 393-398, 2021.

ALEEM, A.; SAMAD, A. B. A.; SLENKER, A. K. Emerging Variants of SARS-CoV-2 and Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>. Acessado em: 21 mai. 2023.

ALI, K. *et al.* Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. **Canadian Medical Association Journal**, Canada, United States, v. 194, n. 7, p. 242–251, 2022.

ALI, M. A. M.; SPINLER, S. A. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. **Trends in Cardiovascular Medicine**, Canadá, Estados Unidos, v. 31, n. 3, p. 143-160, 2021.

AMANI, B.; AMANI, B. Efficacy and safety of sotrovimab in patients with COVID-19: A rapid review and meta-analysis. **Reviews in Medical Virology**, London, United Kingdom, v. 32, n. 6, p. e2402, 2022.

ANDREAKOS, E.; PAPADAKI, M.; SERHAN, C. N. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Porto, Portugal, v. 76, n. 3, p. 626-628, 2021.

ANGAMO, M. T.; MOHAMMED, M. A.; PETERSON, G. M. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **Infection**, Philadelphia, United States, v. 50, n. 1, p. 27-41, 2022.

ANJOS, L. R. B. *et al.* Efficacy and Safety of BCG Revaccination with *M. bovis* BCG Moscow to Prevent COVID-19 Infection in Health Care Workers: A Randomized Phase II Clinical Trial. **Frontiers in Immunology**, Lousane, Suíça, v. 13, n. 1, p. 841868, 2022.

ANKA, A. U. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. **Scandinavian Journal of Immunology**, Oxford, Inglaterra, p. 1-14, 2020.

AO, G. *et al.* Lack of efficacy for sotrovimab use in patients with COVID-19: A meta-analysis. **Journal of Infection**, New York, United States, v. 85, n. 1, p. e10–e12, 2022.

AQUINO, R.; DE OLIVEIRA, N. F.; BARRETO, M. L. Impact of the family health program on infant mortality in Brazilian municipalities. **American journal of public health**, Washington, United States, v. 99, n. 1, p.87-93, 2009.

ARAÚJO, E. M. *et al.* Covid-19 morbimortality by race/skin color/ethnicity: the Brazilian and the North American experiences. **Saúde debate**, Rio de Janeiro, Brasil, v. 44, n. 4, p. 191-205, 2020.

ARRIBAS, J. R. *et al.* Randomized Trial of Molnupiravir or Placebo in Patients Hospitalized with Covid-19. **NEJM Evidence**, Massachusetts, United States, v. 1, n. 2, 2022.

ARRUDA, D. E. G. *et al.* Prognóstico de pacientes com COVID-19 e doenças crônicas: uma revisão sistemática. **Comunicação em Ciências da Saúde**, Distrito Federal, Brasil, v. 31, n. 3, p. 79-88, 2020.

ASRANI, P. *et al.* Clinical features and mechanistic insights into drug repurposing for combating COVID-19. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, Amsterdam, Netherlands, v. 142, n. 106114, 2022.

ASSELAH, T. *et al.* COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. association should have been endorsed. **Journal of public health**, London, United Kingdom, v. 42, n. 3, p. 653-654, 2021.

AXFORS, C. *et al.* Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. **Nature Communications**, London, United Kingdom, v. 12, n. 1, 2021.

BARBOSA, C.; MATOS, M. F. Prescrição *off-label*, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrônico no direito português. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário**, Brasília, Brasil, v. 5, n. 3, p. 157–179, 2016.

BARCO, S. *et al.* Enoxaparin for primary thromboprophylaxis in symptomatic outpatients with COVID-19 (OVID): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. **The Lancet Haematology**, New York, United States, v. 9, n. 8, p. e585–e593, 2022.

BARRETO, R. G. A. P. *et al.* Therapeutic itinerary of patients with Diabetes mellitus in the basic network. **Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental**, Rio de Janeiro, Brasil, v. 14, p. e11464, 2022.

BARTSCH, S. M. *et al.* The Potential Health Care Costs and Resource Use Associated With COVID-19 In the United States. **Health Affairs**, Washington, United States, v. 39, n. 6, p. 927–935, 2020.

BEIGEL, J. H. *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, United States, v. 383, n. 19, p. 1813–1826, 2020.

BELOUZARD, S. *et al.* Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein. **Viruses**, Switzerland, Suíça, v. 4, p. 1011-1033, 2012.

BENHAMOU, D. *et al.* Coagulation changes and thromboembolic risk in COVID-19 obstetric patients. **Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine**, Baltimore, United States, v. 39, n. 3, p. 351–353, 2020.

BENOIT, J. L. *et al.* Anemia and COVID-19: A prospective perspective. **Journal of medical virology**, New York, United States, v. 93, n. 2, p. 708-711, 2020.

BERGAMASHI, G. *et al.* Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. **Clinical and experimental medicine**, New York, United States, v. 21, n. 2, p. 239-246, 2021.

BEUN, R. *et al.* Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. **International Journal of Laboratory Hematology**, Canada, United States, v. 42, n. 1, p.19-20, 2020.

BHIMRAJ, A. *et al.* Infectious Diseases Society of America. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 (2023) Disponível em; www.idsociety.org/COVID19guidelines. Acessado em: 28 abr. 2024.

BIENVENU, L. A. *et al.* Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. **Cardiovascular research**, Massachusetts, United States, v. 116, n. 14, p. 2197-2206, 2020.

BIGUETTI C, *et al.* Primum non nocere - Are chloroquine and hydroxychloroquine safe prophylactic/treatment options for SARS-CoV-2 (covid-19)? **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, Brasil, v. 54, n. 68, 2020.

BIKDELI, B. *et al.* COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. **Journal of the American College of Cardiology**, Washington, United States. v. 75, n. 23, p. 2950-2973, 2020.

BILGIR, F. Roles of certain biochemical and hematological parameters in predicting mortality and ICU admission in COVID-19 patients. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, Brasil, v. 67, p. 67-73, 2021.

BILLETT, H. H. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. **Thrombosis and haemostasis**, Stuttgart, Germany, v. 120, n.12, p. 1691–1699, 2020.

BOECHAT, J. L. *et al.* The immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 immunopathology - Current perspectives. **Pulmonology**, Lisboa, Portugal, v. 27, n. 5, p. 423-437, 2021.

BOGER, B. *et al.* Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. **American journal of infection control**, New York, United States, v. 49, n. 1, p. 21-29, 2021.

BOING, A. F. *et al.* Redução das internações por condições sensíveis à atenção primária no Brasil entre 1998-2009. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, Brasil, v. 46, n. 2, p. 359-366, 2012.

BOUSQUAT, A. *et al.* Pandemia de covid-19: o SUS mais necessário do que nunca. **Revista USP**, São Paulo, Brasil, n. 128, p. 13-26, 2021.

BOYTON, R. J.; ALTMANN, D. M. Risk of SARS-CoV-2 reinfection after natural infection. **Lancet**, London, United Kingdom, v. 397, n. 10280, p. 1161–1163, 2021.

BRASIL. Banco Central do Brasil. **Indicadores econômicos consolidados**. Brasília, 2024a. Disponível em: <http://www.bcb.gov.br/?INDECO>. Acesso em: 20 set. 2024.

BRASIL. Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Regulamentação, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação Inter federativa, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 28 jun. 2011. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7508.htm. Acessado em: 27 ago. 2023.

BRASIL. Decreto nº 78.231, de 12 de agosto de 1976. Dispõe sobre a organização das ações de Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de Imunizações, estabelece normas relativas à notificação compulsória de doenças e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 12 ago. 1976. Disponível em: <https://legis.senado.leg.br/norma/500871/publicacao/15705399>. Acessado em: 10 dez. 2022.

BRASIL. Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018. **Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD)**. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2018/lei/113709.htm. Acessado em: 17 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de Preço em Saúde**. Brasília, 2024b. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/SEIDIGI_DEMAS_BPS/SEIDIGI_DEMAS_BPS.html. Acessado em: 20 set. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **COVID-19 no Brasil**. Brasília, 2024c. Disponível em: https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html/. Acessado em: 17 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Coronavírus Brasil**. Brasília, 2024d. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acessado em: 17 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Coronavírus: saiba quando procurar uma unidade de saúde e fazer o exame**. Brasília, 2020b. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2020/03/coronavirus-saiba-quando-procurar-uma-unidade-de-saude-e-fazer-o-exame>. Acessado em: 14 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE**. Brasília, 2014. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf. Acessado em: 04 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19**. Brasília, 2020a. Disponível em: <https://pncq.org.br/uploads/2020-1/Diretriz-Covid19-v4-07-05.20h05m.pdf>. Acessado em: 14 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Fluxo de Manejo Clínico de Gestantes na Atenção Especializada**. Brasília, 2020e. Disponível em: <https://www.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2020/03/Fluxo-de-manejo-clinico-de-gestantes.pdf>. Acessado em: 14 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Fluxo de Manejo Clínico do Adulto e Idoso na Atenção Especializada**. Brasília, 2020g. Disponível em: <https://www.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2020/03/Fluxo-de-Manejo-clinico-do-adulto-e-idoso.pdf>. Acessado em: 04 jun. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Fluxo de Manejo Clínico Pediátrico na Atenção Especializada**. Brasília, 2020f. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/controlcancer/resource/pt/biblio-1087602>. Acessado em: 16 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações para manejo de pacientes com COVID-19**. Brasília, 2021b. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/recomendacoes/orientacoes-para-manejo-de-pacientes-com-covid-19/view>. Acessado em: 14 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Saúde Suplementar para o enfrentamento da pandemia da Covid 19**. Brasília, 2021a. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021-1/setembro/governo-federal-aprova-politica-nacional-de-enfrentamento-a-covid-19-para-planos-de-saude>. Acessado em: 14 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 205, de 17 de fevereiro de 2016. Define a lista nacional de doenças e agravos, na forma do anexo, a serem monitorados por meio da estratégia de vigilância em unidades sentinelas e suas diretrizes. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 18 fev. 2016. Disponível em: <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/109217982/dou-secao-1-18-02-2016-pg24#:~:text=PORTARIA%20N%20205%2C%20DE%2017,unidades%20sentinelas%20e%20suas%20diretrizes>. Acessado em: 29 ago. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de manejo clínico da Covid-19 na Atenção Especializada**. Brasília: 2020c. Disponível em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2020/04/manejo_clinico_covid-19_atencao_especializada.pdf. Acessado em: 14 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária a Saúde**. Secretaria de Atenção Primária à Saúde- Brasília, 2020d. Disponível em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2020/05/20200504_ProtocoloManejo_ver09.pdf. Acessado em: 14 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sintomas da COVID-19**. Brasília, 2021c. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/covid-19/sintomas>. Acessado em: 12 mai. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)**. Brasília, 2024e. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acessado em: 23 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tabagismo e coronavírus (Covid-19)**. INCA (Instituto Nacional de Câncer). Brasília, 2021d. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/programa-nacional-de-controle-do-tabagismo/tabagismo-e-coronavirus>. Acessado em: 15 jan. 2022.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. **Classificação Brasileira de Ocupações**. 3º ed. Brasília, 2010. Disponível em: https://portalfat.mte.gov.br/wp-content/uploads/2016/04/CBO2002_Liv3.pdf. Acessado em: 25 jun. 2023.

BRASIL. Portaria Nº 245, de 24 de março 2020. Inclui procedimento na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do Sistema Único de Saúde (SUS), para atendimento exclusivo de pacientes com diagnóstico de infecção pelo COVID-19. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 26 mar. 2020h. Disponível em: <https://legislacao.presidencia.gov.br/atos/?tipo=PRT&numero=245&ano=2020&ato=618MTRE5EMZpWT321>. Acessado em: 20 jan. 2023.

BRESSER-PEREIRA, L. C. Financiamento da Covid-19, inflação e restrição fiscal. **Brazilian Journal of Political Economy**, Campinas, São Paulo, v. 40, n. 4, p. 604-621, 2020.

BUIJSERS, B. *et al.* Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. **EBioMedicine**, London, United Kingdom, v. 59, n. 102969, p. 1-6, 2020.

CALY, L. *et al.* The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Research**, Utah, United States, v. 178, n. 104787, 2020.

CARABELLI, A. M. *et al.* COVID-19 Genomics UK Consortium; PEACOCK, S. J. *et al.* SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. **Nature reviews Microbiology**, New York, United States, v. 21, n. 3, p.162–177, 2023.

CARNIELO, M. Custo hospitalar de infectados da Covid é de R\$ 3,1 bilhões. *Revista Medicina*, 2020. Disponível em: <https://medicinasa.com.br/planisa-drg-custos/>. Acessado em 10 dez. 2023.

CARVALHO, J. S. *et al.* Vitamina D e COVID-19: Uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, Macapa, Brasil, v. 10, n. 9, p. e42110918058, 2021.

CASTRO, R. A.; FRISHMAN, W. H. Thrombotic Complications of COVID-19 Infection: A Review. **Cardiology in Review**, New York, United States, v. 29, n.1, p. 43-47, 2021.

CEBAN, F. *et al.* Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Brain, behavior, and immunity**, San Diego, California, v. 101, p. 93-135, 2022.

CERDEIRA, C. D.; CHAVASCO, J. K.; BRIGAGÃO, M. R. P. L. TEMPOL decreases the levels of reactive oxygen species in human neutrophils and impairs their response to *Mycobacterium tuberculosis*. **Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas**, Bogotá, Colombia, v. 51, n.1, p. 122-150, 2022.

CEVIK, M. *et al.* SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Microbe**, New York, United States, v. 2, n. 1, p. e13–e22, 2021.

CHAIMAYO, C. *et al.* Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. **Virology Journal**, New York, United States, v. 17, n. 177, 2020.

CHAMS, N. *et al.* COVID-19: A Multidisciplinary Review. **Frontiers in Public Health**, Switzerland, Suíça, v. 8, n. 383, 2020.

CHANDRASEKAR, N. R.; CAJIGAS, H. COVID-19, HLA, and race common link: A novel hypothesis. **Transplant immunology**, Canada, United States, v. 79, n. 101859, 2023.

CHANG, W. T. *et al.* Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review. **The American Journal of the Medical Sciences**, Philadelphia, United States, v. 361, n.1, p. 14-22, 2021.

CHILIMURI, S. *et al.* Implementation and outcomes of monoclonal antibody infusion for COVID-19 in an inner-city safety net hospital: A South-Bronx experience. **Journal of the National Medical Association**, Atlanta, United States, v. 113, n. 6, p. 701-705, 2022.

CHOWDHURY, M. A. *et al.* Immune response in COVID-19: A review. **Journal of Infection and Public Health**, Amsterdam, Netherlands, v. 13, p. 1619–1629, 2020.

CLARK, A. *et al.* Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. **The Lancet Global Health**, New York, United States, v. 8, n. 8, p. 1003-1017, 2020.

CLIFT, A. K. *et al.* Smoking and COVID-19 outcomes: an observational and Mendelian randomisation study using the UK Biobank cohort. **Thorax**, London, United Kingdom, v. 77, p. 65–73, 2022.

CONNORS, J. M. *et al.* Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients with Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, United States, v. 326, n. 17, p. 1703–1712, 2021.

COVID STEROID 2 Trial Group. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, United States, v. 326, n. 18, p. 1807-1817, 2021.

COX, M. *et al.* SARS-CoV-2 variant evasion of monoclonal antibodies based on in vitro studies. **Nature Reviews Microbiology**, New York, United States, v. 21, n. 2, p. 112-124, 2023.

CORRAO, S. *et al.* Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc. **Nutrients**, Switzerland, Suíça, v. 13, n. 4, p. 1261, 2021.

CROOK, H. *et al.* Long covid—mechanisms, risk factors, and management. **British medical journal**, London, United Kingdom, v. 374, n. 1648, 2021.

CUBEDDU, L.X. *et al.* Antiviral and anti-inflammatory drugs to combat COVID-19: Effects on cardiac ion channels and risk of ventricular arrhythmias. **Bioimpacts**, Iran, v. 12, n. 1, p. 9-20, 2022.

DA COSTA, R. E. A. R. *et al.* Principais correlações do tabagismo com a COVID-19. **Research, Society and Development**, São Paulo, Brasil, v. 9, n. 9, p. e84996981, 2020.

DANTAS, F. S. E. *et al.* Automedicação no contexto de COVID-19, os perigos da prática e fatores associados. **Research, Society and Development**, São Paulo, Brasil, v. 12, n. 6,

e11912642039, 2023.

DANTAS, M. N. P. *et al.* Reflections on the COVID-19 mortality among the Black population and racial inequality in Brazil. **Saúde e sociedade**, São Paulo, Brasil, v.31, n.3, e200667en, 2022.

DAUMAS, R. P. *et al.* O papel da atenção primária na rede de atenção à saúde no Brasil: limites e possibilidades no enfrentamento da COVID-19. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, Brasil, v. 36, p. e00104120, 2020.

DAVIS, H. E. *et al.* Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology*. **Nature Research**, New York, United States, v. 21, p. 133-146, 2023.

DEAN, A.G.; SULLIVAN, K. M.; SOE, M. M. OpenEpi: Open-Source Epidemiologic Statistics for Public Health, versão: <http://www.OpenEpi.com>, atualizado 06/04/2013. Acessado em: 21 dez. 2022.

DEMÉTRIO, F.; SANTANA, E.R.; PEREIRA-SANTOS, M.P. O Itinerário Terapêutico no Brasil: revisão sistemática e metassíntese a partir das concepções negativa e positiva de saúde. **Saúde debate**, Rio de Janeiro, Brasil, v. 43, n. 7, p. 204-221, 2019.

DENIS, J. L. *et al.* Global health and innovation: A panoramic view on health human resources in the COVID-19 pandemic context. **The International journal of health planning and management**, Chichester, United Kingdom, v. 36, n. S1, p. 58–70, 2021.

DENG, J. *et al.* Differential efficacy and safety of anti-SARS-CoV-2 antibody therapies for the management of COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. **Infection**, Southampton, United Kingdom, v. 51, n. 1, p. 21–35, 2023.

DESTRAS, G. *et al.* Sotrovimab drives SARS-CoV-2 Ômicron variant evolution in immunocompromised patients. **Lancet Microbe**, London, United Kingdom, v. 3, n. 8, p. e559, 2022.

DHAND, A. *et al.* Sotrovimab for Treatment of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients. **Transplantation**, Canada, United States, v. 106, n. 7, p. e336-e337, 2022.

DI GIULIO, K. M., *et al.* Micronutrient Improvement of Epithelial Barrier Function in Various Disease States: A Case for Adjuvant Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, Switzerland, Suíça, v. 23, n. 6, p. 2995, 2022.

DONG, *et al.* Efficacy and safety of SARS-CoV-2 neutralizing antibody JS016 in hospitalized Chinese patients with COVID-19: a phase 2/3, multicenter, randomized, open-label, controlled trial. **Antimicrob Agents Chemother**, Washington, United States, v. 66, n.3, e0204521, 2022.

DORMOY, V. *et al.* Nicotinic receptors as SARS-CoV-2 spike co-receptors? **Medical hypotheses**, New York, United States, v.158, n. 110741, 2022.

FERNANDEZ, M. V. *et al.* Reorganizar para avançar: a experiência da Atenção Primária à

Saúde de Nova Lima/MG no enfrentamento da pandemia da Covid-19. **APS em Revista**, Juiz de Fora, Brasil, v. 2, n. 2, p. 114-121, 2020.

FIOLET, T. *et al.* Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. **Clinical Microbiology and Infection**, London, United Kingdom, v. 28, n. 2, p. 202-221, 2022.

FLETCHER-SANDERSJÖÖ, A.; BELLANDER, B. Is COVID-19 associated thrombosis caused by overactivation of the complement cascade? A literature review. **Thrombosis Research**, New York, United States, v. 194, p.36-41, 2020.

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. **Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for sotrovimab**. FDA, 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/149534/download>. Acessado em: 21 nov. 2022.

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. **FDA updates Sotrovimab emergency use authorization**. FDA, 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization>. Acessado em: 15 mar. 2023.

FREITAS, A. R. R.; GIOVANETTI, M.; ALCANTARA, L. C. J. Emerging variants of SARS-CoV-2 and its public health implications. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, Campinas, São Paulo, v. 4, p.1-8, 2021.

FRISKE, M. M.; SPANAGEL, R. Chronic alcohol consumption and COVID-19 infection risk: A narrative review. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, New York, United States, v. 47, n. 4, p. 629-639, 2023.

GALVÁN-ROMÁN, J. M. *et al.* IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, New York, United States, v. 147, n. 1, p. 72- 80, 2021.

GARCIA, L. P; SANCHEZ, Z. M. Consumo de álcool durante a pandemia de COVID-19: uma reflexão necessária para o enfrentamento da situação. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, Brasil, v. 36, p. e00124520, 2020.

GAVRIATOPOULOU, M. *et al.* Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. **Clinical and Experimental Medicine**, Germany, v. 21, n. 2, p.167-179, 2021.

GIORDANI, R. C. F. *et al.* Risk perception of COVID-19: Susceptibility and severity perceived by the Brazilian population. **Journal of Health Psychology**, Porto, Portugal, v. 27, n. 6, p. 1365–1378, 2021.

GODINO, C. *et al.* Antithrombotic therapy in patients with COVID-19? -Rationale and Evidence. **International Journal of Cardiology**, Porto, Portugal, v. 324, p. 261–266, 2021.

GOGGOLIDOU, P. *et al.* Self-Testing as an Invaluable Tool in Fighting the COVID19 Pandemic. **Journal of Primary Care & Community Health**, United States, v. 12, p. 1-8, 2021.

- GORCHAKOV, A. A. *et al.* Isolation of a panel of ultra-potent human antibodies neutralizing SARS-CoV-2 and viral variants of concern. **Cell Discovery**, United States, v. 7, n. 96, p. 2-15, 2021.
- GREEN, A. C. A. *et al.* Trends, variation, and clinical characteristics of recipients of antiviral drugs and neutralising monoclonal antibodies for covid-19 in community settings: retrospective, descriptive cohort study of 23.4 million people in OpenSAFELY. **BMJ Medicine**, United Kingdom, v. 2, n. 1, p. e000276, 2023.
- GROSSMAN, E. R.; BENJAMIN-NEELON, S. E.; SONNENSCHNEIN, S. Alcohol Consumption during COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Survey of US Adults. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Porto, Portugal, v. 17, n. 24, p. 9189, 2020.
- GUAN, W-J. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **The New England Journal of Medicine**, United States, v. 382, n.18, 2020.
- GUARALDI, G. *et al.* Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. **The Lancet Rheumatology**, United Kingdom, v. 2, n. 8, p. 474–484, 2020.
- GUO, F. R. A flaw on a meta-analysis of smoking and the severity of COVID-19: the association should have been endorsed. **Journal of public health**, Porto, Portugal, v. 42, n. 3, p. 653-654, 2020.
- GUO, Y. *et al.* SARS-CoV-2 Ômicron Variant: Epidemiological Features, Biological Characteristics, and Clinical Significance. **Frontiers in immunology**, Switzerland, Suíça, v. 13, n. 877101, 2022.
- GUO, Y. R. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak – an update on the status. **Military Medical Research**, London, United Kingdom, v.7, n.11, p.1-10, 2020.
- GUPTA, A. *et al.* Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, United States, v. 385, n. 21, p. 1941-1950, 2021.
- GUPTA, A. *et al.* Effect of sotrovimab on hospitalization or death among high-risk patients with mild to moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **Journal of the American Medical Association**, United States, v. 327, n. 13, p. 1236-1246, 2022.
- HAGEMAN, J. R. The coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Pediatric Annals**, United States, v. 49, n. 3, p. 99-100, 2020.
- HAN, H. *et al.* Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, Germany, v. 58, n. 7, p. 1116-1120, 2020.
- HARAPAN, H. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. **Journal of Infection and Public Health**, United Kingdom, v. 13, p. 667–673, 2020.

HE, Y.; WANG, J.; LI, F. Main clinical features of COVID-19 and potential prognostic and therapeutic value of the microbiota in SARS-CoV-2 Infections. **Frontiers in Microbiology**, Switzerland, Suíça, v.11, p. 1-7, 2020.

HEESTERMANS, M. *et al.* Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. **Cells**, United States, v. 11, n. 20, p. 3214, 2022.

HENAO-RESTREPO, A. M. *et al.* Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. **The Lancet**, London, United Kingdom, v. 399, n. 10339, p. 1941–1953, 2022.

HENRIQUES, C. M. P.; VASCONCELOS, W. Crises dentro da crise: respostas, incertezas e desencontros no combate à pandemia da Covid-19 no Brasil. **Estudos Avançados**, São Paulo, Brasil, v. 34, n. 99, 2020.

HEO, Y-A. Sotrovimab: First Approval. **Drugs**, New Zealand, v. 82, n.4, p. 477–484, 2022.

HIGGINS, J. P. T. *et al.* Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.4 (updated August 2023).

Disponível em: <http://www.training.cochrane.org/handbook>. Acessado em 10 jul. 2024.

HOSSEINI, E. S. *et al.* The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. **Virology**, Louisiana, United States, v. 551, p. 1-9, 2020.

HU, B. *et al.* Characteristics of SARS- CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, New York, United States, v. 19, p.141-154, 2021.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, London, United Kingdom, v. 395, p. 497-506, 2020.

HUANG, D.T. *et al.* Effectiveness of casirivimab-imdevimab and sotrovimab during a sars-cov-2 delta variant surge a cohort study and randomized comparative effectiveness trial. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, United States, v. 5, n. 7, p. e2220957, 2022.

HUANG, P.Y. *et al.* Clinical efficacy and safety of molnupiravir for nonhospitalized and hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. **Journal of Medical Virology**, New York, United States, v. 95, n. 3, p. e28621, 2023.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Brasileiro de 2022**. IBGE, 2022. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/mg/alfenas/panorama>. Acessado em: 19 jun. 2023.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional de Saúde**. IBGE, 2019. Disponível em: <https://www.pns.icict.fiocruz.br/painel-de-indicadores-mobile-desktop/>. Acessado em: 20 jul. 2023.

ISMAILA, M. S. *et al.* Therapeutic options for COVID-19: a quick review. **Journal of Chemotherapy**, Florence, Italy, v. 33, n. 2, 2021.

IZUMO, T. *et al.* Efficacy and safety of sotrovimab for vaccinated or unvaccinated patients with mild-to-moderate COVID-19 in the Ômicron era. **Drug Discoveries & Therapeutics**, Tokyo, Japan, v. 16, n. 3, p. 124-127, 2022.

JAIMES, J. A. *et al.* Phylogenetic Analysis and Structural Modeling of SARS-CoV-2 Spike Protein Reveals an Evolutionary Distinct and Proteolytically Sensitive Activation Loop. **Journal of Molecular Biology**, Maryland, United States, v. 432, n. 10, p. 3309–3325, 2020.

JAMAATI, H. *et al.* No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. **European Journal of Pharmacology**, Netherlands, v. 897, 15 abr. 2021.

JAYK BERNAL, A. *et al.* Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts, United States, v. 386, n. 6, p. 509–520, 2022.

JIA, F. *et al.* The expanded development and application of CRISPR system for sensitive nucleotide detection. **Protein & Cell**, China, v. 11, n. 9, p. 624-629, 2020.

KERMALI, M. *et al.* The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. **Life Sciences**, Netherlands, v. 254, p.1-13, 2020.

KESKE, S. *et al.* Effectiveness of tocilizumab in non-intubated cases with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Infection**, Southampton, United Kingdom, v. 10, p. 1-10, 2023.

KHANDIA, R. *et al.* Emergence of SARS-CoV-2 Ômicron (B.1.1.529) variant, salient features, high global health concerns and strategies to counter it amid ongoing COVID-19 pandemic. **Environmental Research**, Birmingham, United Kingdom, v. 209, n. 2022, p. 1-19, 2022.

KHOO, S. H. *et al.* Molnupiravir versus placebo in unvaccinated and vaccinated patients with early SARS-CoV-2 infection in the UK (AGILE CST-2): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. **The Lancet Infectious Diseases**, London, United Kingdom, v. 23, n. 2, p. 183–195, 2023.

KLOK, F. A. *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, United States, v. 191, p. 145-147, 2020.

KLUGE, H. H. P. *et al.* Prevention and control of non-communicable diseases in the COVID-19 response. **Lancet**, London, United Kingdom, v. 395, n. 10238, p. 1678-1680, 2020.

KO, W. C. *et al.* Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. **Int. Journal of Antimicrobial Agents**, Amsterdam, Netherlands, v. 55, p. 1-4, 2020.

KOLIFARHOOD, G. *et al.* Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19: a Narrative Review. **Archives of Academic Emergency Medicine**, Iran, Islamic Republic of, v. 8, n.1, p.1-9, 2020.

KUMAR, P. *et al.* CRISPR-Cas system: An approach with potentials for COVID-19 diagnosis and therapeutics. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, Lausanne, Suiça, v. 10, p.1-13, 2020.

LAIRES, P. A. *et al.* The association between chronic disease and serious COVID-19 outcomes and its influence on risk perception: survey study and database analysis. **JMIR Public Health and Surveill**, Toronto, Canada, v. 7, n. 1, p. e22794, 2021.

LANCET, T. COVID-19: a new lens for non-communicable diseases. **Lancet**, London, England, v. 396, n. 10252, p. 649, 2020.

LANDIS, J.; KOCH, G. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. **Biometrics**, Alexandria, England, v. 33, n. 1, p. 159-174, 1977.

LE, S.; JOSSE, J.; HUSSON, F. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. **Journal of Statistical Software**, Innsbruck, Austria, v. 25, n. 1, p. 1-18, 2008.

LEE, J. *et al.* Neutralization sensitivity of SARS-CoV-2 Omicron variants FL.1 and GE.1 by therapeutic antibodies and XBB sera. **Virology**, New York, United States, v. 595, p. 110067, 2024.

LETSINGER, A. C. *et al.* Nicotine exposure decreases likelihood of SARS-CoV-2 RNA expression and neuropathology in the hACE2 mouse brain but not moribundity. **Scientific Reports**, London, United Kingdom, v. 3, n. 2042, 2023.

LI, G. *et al.* Coronavirus infections and immune responses. **Journal of Medical Virology**, New York, United States, v. 92, n. 4, p. 424-432, 2020a.

LI, G. *et al.* Therapeutic strategies for COVID-19: progress and lessons learned. **Nature Reviews Drug Discovery**, London, United Kingdom, v. 22, n. 6, p. 449-475, 2023.

LI, Q. Y. *et al.* Ethical review of off-label drugs during the COVID-19 pandemic. **World Journal of Clinical Cases**, United States, v. 10, n. 17, p. 5541–5550, 2022.

LI, X. *et al.* Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **PloS one**, San Francisco, United States, v. 16, n. 5, p. e0250602, 2021.

LI, X. *et al.* Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Saint Louis, United States, v. 146, n. 1, p. 110-118, 2020b.

LIMA-MARTÍNEZ, M. M. COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional. **Clínica e Investigación en Arteriosclerosis**, Barcelona, Spain, v. 33, n. 3, p. 151-157, 2021.

LIN, L. *et al.* Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. **Emerging Microbes and Infections**, New York, United States, v. 9, n. 1, p. 727-732, 2020.

LIPPI, G.; HENRY, B. M.; SANCHIS-GOMAR, F. COVID-19 and smoking: Considerations after two years. **European Journal of Internal Medicine**, Amsterdam, The Netherlands, v. 115, p. 34-36, 2023.

LIPPI, G.; PLEBANI, M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, Berlin, Germany, v. 58, n. 7, p.1063–1069, 2020.

LIU, J. *et al.* Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronavirus SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCov. **Journal of Medical Virology**, New York, United States, v. 92, n. 5, p. 491-494, 2020a.

LIU, Y. *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. **Journal of Infection**, London, United Kingdom, v. 81, n. 1, p.6-12, 2020b.

LO, E.; LASNIER, B. Active smoking and severity of coronavirus disease 2019 (COVID19): the use of significance testing leads to an erroneous conclusion. **European Journal of Internal Medicine**, Amsterdam, Netherlands, v. 77, p. 125-126, 2020.

LONG, Q. X. *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. **Nature Medicine**, New York, United States, v. 26, n. 6, p. 845-848, 2020.

LOPES, R.D. *et al.* Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. **Lancet**, London, United Kingdom, v. 12, n. 397, p. 2253-2263, 2021.

LOVE, J. S. *et al.* The Parallel Pandemic: Medical Misinformation and COVID-19. **The Journal of General Internal Medicine**, Philadelphia, United States, v. 35, n. 8, p. 2435–2436, 2020.

MADER, A. L. *et al.* Ômicron's binding to sotrovimab, casirivimab, imdevimab, CR3022, and sera from previously infected or vaccinated individuals. **iScience**, United States, v. 25, n. 4, p. 104076, 2022.

MALIK, P. *et al.* Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. **BMJ Evidence-Based Medicine**, London, United Kingdom, v. 0, n. 0, p. 1-12, 2020.

MALTA, D. C. *et al.* Doenças crônicas não transmissíveis e mudanças nos estilos de vida durante a pandemia de COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, Brasil, v. 24, 2021.

MARCOLINO, M. S. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. **International**

Journal of Infectious Diseases, Canada, United States, v. 107, n. 1, p. 300-310, 2021.

MARIN, B.G. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. **Reviews in Medical Virology**, Chichester, England, v.31, n. 1, p. 1-10, 2021.

MATOS, M.J.R. Diagnósticos diferenciais de opacidade em vidro fosco aguda na tomografia computadorizada de tórax: ensaio pictórico. **Einstein**, São Paulo, Brasil, v. 19, p. 1-8, 2021.

MAZZAFERRI, F. *et al.* Exploratory data on the clinical efficacy of monoclonal antibodies against SARS-CoV-2 Ómicron variant of concern. **eLife**, Cambridge, England, v.11, p. e79639, 2022.

MCHUGH, M. L. Lessons in biostatistics Interrater reliability: the kappa statistic. **Biochemia Medica**, Zagreb, Croatia, v. 22, n. 3, p. 276–282, 2012.

MEDINA, M. G. *et al.* “Atenção primária à saúde em tempos de covid-19: o que fazer?”. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, Brasil, v. 36, n. 8, 2020.

MELO, J. R. R. *et al.* Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, Brasil, v. 37, n. 4, p.1-5, 2021.

MENDES, E.V. As redes de Atenção à saúde. **Ciência e saúde coletiva**, Rio de Janeiro, Brasil, v.15, n. 5, 2010.

MESENBURG, M. A. *et al.* Doenças crônicas não transmissíveis e COVID-19: resultados do estudo Epicovid-19 Brasil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, Brasil, v. 55, 2021.

METZL, J. M.; MAYBANK, A.; MAIO, F. Responding to the covid-19 pandemic: the need for a structurally competent health care system. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, United States, v. 324, p. 231-232, 2020.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado da Saúde. **Painel de Monitoramento dos Casos – Coronavírus** (2022). Disponível em: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/painel>. Acessado em: 11 jul. 2022.

MINAS GERAIS. Superintendência Regional de Saúde de Alfenas (2023). Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/component/gmg/page/209-srs-alfenas-sesmg>. Acessado em: 15 ago. 2024.

MIRA, J.J. *et al.* Elementos clave en la implantación de sistemas de notificación de eventos adversos hospitalarios en América Latina. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, United States, v. 33, n. 1, p. 1-7, 2013.

MISHRA, S. K.; TRIPATHI, T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? **Acta Tropica**, Amsterdam, Netherlands, v. 214, p. 1-14, 2021.

MOUROSI, J. T.; ANWAR, S.; HOSEN, M. J. The sex and gender dimensions of COVID-19: A narrative review of the potential underlying factors. **Infection, Genetics and Evolution**, Amsterdam, Netherlands, v. 103, p. 1-16, 2022.

MURAKAMI, N. *et al.* Therapeutic advances in COVID-19. *Nature Reviews Nephrology*. **Nature Research**, London, England, v. 19, n. 1, p. 38-52, 2023.

NHEAN, S. *et al.* COVID-19: A Review of Potential Treatments (Corticosteroids, Remdesivir, Tocilizumab, Bamlanivimab/Etesevimab, and Casirivimab/Imdevimab) and Pharmacological Considerations. **Journal of Pharmacy Practice**, Philadelphia, United States, v. 36, n. 2, p. 407-417, 2021.

NIKNAM, Z. *et al.* Potential therapeutic options for COVID-19: an update on current evidence. **European Journal of Medical Research**, Munich, Germany, v. 27, n. 6 p. 2-15, 2022.

OCHANI, R. *et al.* COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. **Le infezioni in medicina**, Pavia, Italy, v. 1, n. 29, p.20-36, 2021.

OGAWA, E. *et al.* Vaginal delivery after improvement in COVID-19 by monoclonal antibody treatment: A case report and literature review. **Journal of Infection and Chemotherapy**, Netherlands, v. 28, p. 982–986, 2022.

OKOYE, O. C. *et al.* Self medication practices and its determinants in health care professionals during the coronavirus disease-2019 pandemic: cross-sectional study. **International Journal of Clinical Pharmacy**, Netherlands, v. 44, n. 2, p. 507–516, 2022.

OLIVEIRA, F. S. DE; MENDONÇA, G. DA S.; SILVA, S. DE S. Safety assessment of *off-label* medication used in the treatment of COVID-19: Systematic review. **Brazilian Applied Science Review**, Paraná, Brasil, v. 5, n. 3, p. 1419–1430, 2021.

OLIVEIRA, W. K. *et al.* How Brazil can hold back COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, São Paulo, Brasil, v. 29, n. 2, p.1-7, 2020.

ONG, D. S. Y. *et al.* How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. **Clinical microbiology and infection**, London, England, v. 27, p. 981-986, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification**. OMS, 2023a. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Acessado em: 23 jun. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classification of Ômicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern**. OMS, 2021a. Disponível em: <[https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-Ômicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-Ômicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern) >. Acessado em 05 fev. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Clinical management of COVID-19: living guideline.** OMS, 2023b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1>. Acessado em: 20 jan. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Coronavirus (COVID-19) Dashboard.** OMS, 2024a. Disponível em: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>. Acessado em: 17 out. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **COVID-19 Epidemiological Update.** OMS, 2024b. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/covid-19_epi_update_172.pdf?sfvrsn=4ba8e82c_1&download=t. Acessado em: 24 out. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self-medication.** OMS, 2020a. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66154>. Acessado em: 20 jan. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **International Classification of Diseases 11th Revision.** OMS, 2018. Disponível em: <https://icd.who.int/en>. Acessado em: 23 jun. 2023

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Therapeutics and COVID-19: living guideline.** OMS, 2020; 2021b; 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.4>. Acessado em: 21 mai. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Histórico da pandemia de COVID-19.** OPAS, 2020a. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acessado em: 21 mai. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19.** OPAS, 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente>. Acessado em: 21 mai. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Post-authorization Surveillance of Medical Products during a Pandemic Emergency.** OPAS, 2020b. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52578/PAHOHSSMTCOVID-19200026_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acessado em: 29 ago. 2024.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, Oxford, United States, v. 5, n. 1, p. 210, 2016.

PAGANI, I. *et al.* Origin and evolution of SARS-CoV-2. **European Physical Journal Plus**, Germany, v.138, n. 2, 2023.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ Research Methods and Reporting**, London, England, v. 372, n.71, 2021.

PALAIODIMOS, L. *et al.* Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. **Metabolism**, New York, United States, v. 108, p. 1-12, 2020.

PANAHI, *et al.* An overview on the treatments and prevention against COVID-19. **Virology journal**, London, England, v. 20, n. 1, p. 1-29, 2023.

PARASHER, A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. **Postgraduate Medical Journal**, London, England, v. 97, p. 312-320, 2021.

PAUMGARTTEN, F. J. R.; DE OLIVEIRA, A. C. A. X. *Off label*, compassionate and irrational use of medicines in covid-19 pandemic, health consequences and ethical issues. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, Brasil, v. 25, n. 9, p. 3413–3419, 2020.

PEREIRA, M. O. *et al.* O consumo de substâncias psicoativas na pandemia de COVID-19. **Série Enfermagem e Pandemias**, Brasil, v. 4, p. 37-42, 2020.

PERICO, N. *et al.* Home as the new frontier for the treatment of COVID-19: the case for anti-inflammatory agents. **The Lancet Infectious Diseases**, London, England, v. 23, n. 1, p. e22-e33, 2023.

PINTO, L. F.; GIOVANELLA, L. The Family Health Strategy: expanding access and reducing hospitalizations due to ambulatory care sensitive conditions (ACSC). **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, Brasil, v. 23, n. 6, p. 1903-1913, 2018.

PLANTE, J. A. *et al.* Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. **Nature**, London, England, v. 592, n. 7852, p. 116-121, 2021.

POLIDORO, M. *et al.* Territories under siege: risks of the decimation of indigenous and quilombolas peoples in the context of covid-19 in South Brazil. **Journal of Racial and Ethnic Health Disparities**, Switzerland, Suíça, v. 8, p. 1-11, 2020.

POPKIN, B. M. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. **Obesity reviews**, England, v. 21, n. 11, p. e13128, 2020.

PRADELLE, A. *et al.* Deaths induced by compassionate use of hydroxychloroquine during the first COVID-19 wave: an estimate. **Biomedicine & pharmacotherapy**, France, v. 171, p. 116055, 2024.

PRAXEDES, M. F. S. **COVID-19: o maior desafio do século XXI** - Volume 4. Ponta Grossa - PR: Atena, 2023, 66 p.

PRIMORAC, D. *et al.* Adaptive Immune Responses and Immunity to SARS-CoV-2. **Frontiers in immunology**, Switzerland, Suíça, v.13, n. 848582, 2022.

QIU, P. *et al.* Clinical characteristics, laboratory outcome characteristics, comorbidities, and complications of related COVID-19 deceased: a systematic review and meta-analysis. **Aging Clinical and Experimental Research**, Germany, v. 32, n. 9, p. 1869-1878, 2020.

QU, P. *et al.* Distinct Neutralizing Antibody Escape of SARS-CoV-2 Ômicron Subvariants BQ.1, BQ.1.1, BA.4.6, BF.7 and BA.2.75.2. **BioRxiv preprint**. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2022.10.19.512891>. Acessado em: 20 jan. 2023.

QUEIROGA, V. V. *et al.* A pandemia da COVID-19 e o aumento do consumo de álcool no Brasil. **Research, Society and Development**, São Paulo, Brasil, v. 10, n. 11, p. e568101118580, 2021.

R CORE TEAM, 2021. R: A language and environment for statistical computing. **R Foundation for Statistical Computing**, Vienna, Austria. Disponível em: <https://www.R-project.org/>. Acessado em: 10 jan. 2022.

RAFFI, F.; GOTTLIEB, R. L. Monoclonal Antibodies in Hospitalized Patients with COVID-19: The Role of SARS-COV-2 Serostatus in an Evolving Pandemic. **Infectious Diseases and Therapy**, New Zealand, v. 12, n. 3, p. 735-747, 2023.

RASCATI, K. L. **Introdução à farmacoeconomia**. Porto Alegre: Artmed, 2010, 280 p.

RAUNIYAR, R. *et al.* Safety and efficacy of prophylactic anticoagulation versus therapeutic anticoagulation in hospital-admitted COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **The clinical respiratory journal**, England, v. 17, n. 2, p. 73-79, 2023.

RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **Lancet**, London, United Kingdom, v. 399, p. 143–151, 2022a.

RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **Lancet**, London, United Kingdom, v. 399, n. 10325, p. 665-676, 2022b.

RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, Boston, United States, v. 384, n. 8, p. 693–704, 2021.

REIS, G. *et al.* Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, Boston, United States, v. 386, n. 18, p. 1721–1731, 2022.

REYES, A. Z. *et al.* Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. **Annals of the Rheumatic Diseases**, London, United Kingdom, v. 80, n. 5, p. 550-557, 2021.

REZAPOUR, A. *et al.* Economic evaluation of programs against COVID-19: A systematic review. **International journal of surgery**, United States, v. 85, p.10-18, 2021.

RICHARDSON, S. *et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, United States, v. 323, n. 20, p. 2052-2059, 2020.

ROBERTS, J. A. *et al.* Pandora's box: Paxlovid, prescribing, pharmacists and pandemic. **Journal of Pharmacy Practice and Research**, Australia, v. 52, n. 1, 2022.

ROBINSON, B. W. S.; TAI, A.; SPRINGER, K. Why we still need drugs for COVID-19 and can't just rely on vaccines. **Respirology**, Australia, v. 27, n. 2, p. 109-111, 2022.

ROBINSON, P. C. *et al.* COVID-19 therapeutics: Challenges and directions for the future. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, United States, v. 119, n. 15, 2022.

ROCCO, M. Impacto da Pandemia por COVID-19 nos Procedimentos Cirúrgicos Eletivos e Emergenciais em Hospital Universitário. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, São Paulo, Brasil, v. 49, p. e20223324, 2022.

ROCKETT, R. *et al.* Resistance Mutations in SARS-CoV-2 Delta variant after sotrovimab use. **New England Journal of Medicine**, Boston, United States, v. 386, n. 15, p. 1477-1479, 2022.

RUDEL, D. T. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020. **Anaesthetist**, Berlin, Germany, v. 69, p. 225-235, 2020.

SAMUDRALA, P. K. *et al.* Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, Netherlands, v. 883, p. 1-12, 2020.

SANTOS, A. O.; LOPES, L. T. **Profissionais de saúde e cuidados primários**. In: Profissionais de saúde e cuidados primários, v. 4, p. 346, 2021. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/03/1150767/covid-19-volume4.pdf>. Acessado em: 10 set. 2023.

SANTOS, H. L. P. C. *et al.* Gastos públicos com internações hospitalares para tratamento da COVID-19 no Brasil em 2020. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, Brasil, v. 55, n. 52, p. 1-12, 2021.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, São Paulo, Brasil, v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007.

SANTOS, P. S. *et al.* Fatores sociais e condições médicas que podem agravar o quadro de pacientes com a covid-19: evidências para o Brasil em 2020. **Planejamento e políticas públicas**, Brasília, Brasil, n. 63, p. 173-193, 2022.

SARKAR, D.; JUNG, M. K.; WANG, H. J. Alcohol and the Immune System. **Alcohol Research**, United States, v. 37, n. 2, p. 153-155, 2015.

SAXENA, S. K. *et al.* Characterization of the novel SARS-CoV-2 Ômicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective. **Journal of Medical Virology**, New York, United States, v. 94, n. 4, p. 1738-1744, 2022.

SCAVONE, C. *et al.* Current pharmacological treatments for COVID-19: what's next? **British Journal of Pharmacology**, London, England, v. 177, n. 21, p. 4813-4824, 2020.

SERVIÇO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR. **Manejo da COVID-19**. SCHI, 2023. Disponível em: <https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Documentos%20Doencas%20Epidemicas/Manejo-de-casos-suspeitos-de-sindrome-respiratoria-pelo-COVID-19.pdf>. Acessado em: 08 out. 2024.

SHARIF-ASKARI, F. S. *et al.* Sotrovimab Lowers the Risk of COVID-19 Related Hospitalization or Death in a Large Population Cohort in the United Arab Emirates. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, United States, v.112, n. 6, p. 1214-1223, 2022.

SHARP, *et al.* Identifying patients with symptoms suspicious for COVID-19 at elevated risk of adverse events: The COVAS score. **American Journal of Emergency Medicine**, Philadelphia, United States, 46, p. 489-494, 2021.

SHEAHAN, T. P. *et al.* Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. **Science Translational Medicine**, Washington, United States, v. 9, n. 396, 2017.

SHEPPARD, M. *et al.* Tocilizumab (actemra). **Human Vaccines and Immunotherapeutics**, Philadelphia, United States, v. 13, n. 9, p. 1972-1988, 2017.

SHOJAEI, A.; SALARI, P. COVID-19 and *off label* use of drugs: an ethical viewpoint. **DARU journal of pharmaceutical sciences**, Switzerland, Suíça, v. 28, n. 2, p.789-793, 2020.

SHOLZBERG, M. *et al.* Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. **The BMJ**, London, England, v. 375, n. 2400, 2021.

SIDDIQI, H. K.; LIBBY, P.; RIDKER, P. M. COVID-19 – a vascular disease. **Trends in Cardiovascular Medicine**, New York, United States, v.31, p. 1-5, 2021.

SIEMIENIUK, R. A. *et al.* Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. **British medical journal**, London, England, v. 374, n. 2231, 2021.

SIFUENTES-RODRÍGUEZ, E.; PALACIOS-REYES, D. COVID-19: The outbreak caused by a new coronavirus. **Boletín médico del Hospital Infantil de México**, México, v. 77, n. 2, 2020.

SILVA AMORIM, A.F. *et al.* Critical Factors Associated with Morbimortality in COVID-19 Patients Attended at a Brazilian Public Hospital: a Cross-Sectional Study. **Journal Health Sciences**, São Paulo, Brasil, n.25, v. 2, p.96-106, 2023.

SILVA, A. L. O da.; MOREIRA, J. C.; MARTINS, S. R. COVID-19 e tabagismo: uma relação de risco. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, Brasil, v. 36, n. 5, 2020.

SILVA, K. R. *et al.* Alocação de recursos para assistência à saúde em tempos da pandemia de COVID-19: revisão integrativa. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, Brasil, v. 73, n. 2, p. 1e20200244, 2020.

SILVA, S. A.; BAITELO, T. C.; FRACOLLI, L. A. Primary Health Care Evaluation: the view of clients and professionals about the Family Health Strategy. **Revista Latino Americana de Enfermagem**, São Paulo, Brasil, n. 23, v. 5, p. 979-987, 2015.

SILVA, T. D.; SILVA, S. P. Trabalho, população negra e pandemia: notas sobre os primeiros resultados da PNAD Covid-19. **Boletim de Análise Político-Institucional**, Brasil, n. 26, p. 46-54, 2020.

SILVEIRA, M.M; MOREIRA, G.M.S.G.; MENDONÇA, M. DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges. **Life Sciences**, Netherlands, v.267, p. 1-8, 2021.

SILVESTRE, O. M. *et al.* Previous Dengue Infection and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Archives of Clinical Infectious Diseases**, Chicago, United States, v. 73, n. 5, p. 1219-1221, 2021.

SINGH, A. K. *et al.* Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, Amsterdam, Netherlands, v. 15, n. 6, 2021.

SIQUEIRA, A. D. A gestão de custo hospitalar em meio à pandemia do coronavírus. 2020. Disponível em: <https://www.wareline.com.br/custos/a-gestao-de-custo-hospitalar-em-meio-a-pandemia-docoronavirus/>. Acessado em: 10 dez. 2023.

SOKOLOWSKA, *et al.* Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives-A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). **Allergy**, Denmark, v. 75, n. 10, p. 2445-2476, 2020.

SONG, Z. *et al.*, From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. **Viruses**, Switzerland, Suíça, v.11, n.1, p.1-28, 2019.

SOUAID, T.; HINDY, J. R.; KANJ, S. S. What is Currently Known About the SARS-CoV2 Variants of Concern. **Journal of Epidemiology and Global Health**, Switzerland, Suíça, v. 11, n. 3, p. 257–259, 2021.

SOUZA, B.G. *et al.* Eventos adversos a medicamentos entre idosos no Brasil antes e após o início da pandemia da COVID-19. **Revista Vigilância Sanitária em Debate**, Rio de Janeiro, Brasil, v. 10, n. 3, p. 13-21, 2022.

SOUZA, T.T. *et al.* Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, São Paulo, Brasil, v. 11, n. 3, p 519-532, 2014.

- SPEER, G.; SOMOGYI, P. Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Endocrine Journal**, Japan, v. 68, n. 2, p.129-136, 2021.
- SPINNER, C. D. *et al.* Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, United States, v. 324, n. 11, p. 1048–1057, 2020.
- SPYROPOULOS, A. C. *et al.* Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients with COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. **JAMA Internal Medicine**, Chicago, United States, v. 181, n. 12, p. 1612–1620, 2021.
- STASI, C. *et al.* Treatment for COVID-19: An overview. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, Netherlands, v. 889, p. 1-9, 2020.
- STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **British Medical Journal**, London, England, v. 366, n. 4998, 2019.
- SUN, J. *et al.* COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. **Trends in Molecular Medicine**, England, v. 26, n. 5, p.483-485, 2020.
- SZABO, S. *et al.* What is really 'Long COVID'? **Inflammopharmacology**, Switzerland, Suíça, v. 31, n. 2, p. 551-557, 2023.
- TAEFEHSHOKR, N. *et al.* Covid-19: Perspectives on Innate Immune Evasion. **Frontiers in Immunology**, Switzerland, Suíça, v. 11, p.1-12, 2020.
- TANERI, P. E. *et al.* Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Epidemiology**, Netherlands, v. 35, p. 763-773, 2020.
- TANG, N. *et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, England, v. 18, n. 4, p. 844–847, 2020a.
- TANG, N. *et al.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, England, v. 18, n. 5, p. 1094–1099, 2020b.
- TANG, Y.W. *et al.* Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, United States, v. 58, n. 6, p. 1-9, 2020c.
- TEICH, V. D. *et al.* Características epidemiológicas e clínicas dos pacientes com COVID-19 no Brasil. **Einstein**, São Paulo, Brasil, v. 18, n. 1, p. eAO6022, 2020.
- TERPOS, E. *et al.* Hematological findings and complications of COVID-19. **American Journal of Hematology**, New York, United States, v. 95, n. 7, p. 834-847, 2020.
- TO, K. K.W. *et al.* Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, New York, United States, v. 20, n. 5, p. 565-574, 2020.

TOMAZINI, B. M. *et al.* Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients with Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, Chicago, United States, v. 324, n. 13, p. 1307–1316, 2020.

TOTSCHNIG, D. *et al.* Treatment of persistent COVID-19 in two B- cell-depleted patients with the monoclonal antibody Sotrovimab. **IDCases**, Amsterdam, Netherlands, v. 29, p. e01528, 2022.

TRUMP, S. *et al.* Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. **Nature Biotechnology**, New York, United States, v. 39, p. 705-716, 2021.

TYRRELL, D. A. J.; BYNOE, M.L. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. **Lancet**, London, England, p. 76-77, 1966.

UNIVERSIDADE ABERTA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. **A XBB.1.16, vulgo “Arcturus”, é a mais nova variante de interesse do SARS-CoV-2, pode cursar com conjuntivite, e continua a se espalhar pelo mundo.** UNA-SUS, 2023b. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/markdown/623>. Acessado em: 21 ago. 2023.

UNIVERSIDADE ABERTA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. **COVID-19: doença de notificação compulsória ou vigilância sentinela?** UNA-SUS, 2023a. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/especial/covid19/markdown/640>. Acessado em: 21 ago. 2023.

VALIATHAN, R.; ASHMAN, M.; ASTHANA, D. Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. **Scandinavian Journal of Immunology**, England, v. 83, n. 4, p. 255-266, 2016.

VAN DEN BROUCKE, S. Why health promotion matters to the COVID-19 pandemic, and vice versa. **Health promotion international**, England, v. 35, n. 2, p. 181-186, 2020.

VASILEVSKAYA, A. *et al.* Sex and age affect acute and persisting COVID-19 illness. **Scientific Reports**, London, England, v. 13, n. 1, p. 6029, 2023.

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. The COVID-19 epidemic. **Tropical Medicine & International Health**, England, v. 25, n. 3, p. 278-280, 2020.

VIEIRA, C. M. *et al.* COVID-19: The forgotten priorities of the pandemic. **Maturitas**, Ireland, v. 136, p.38-41, 2020.

VON ELM, E. *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. **Journal of clinical epidemiology**, New York, United States, v. 61, n. 4, p. 344-349, 2008.

VORA, S. B. *et al.* Monoclonal Antibody and Antiviral Therapy for Mild-to-Moderate COVID-19 in Pediatric Patients. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, United States, v. 42, n. 1, p.32-34, 2023.

- WAGNER, C. *et al.* Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: Equity-related analyses and update on evidence. **The Cochrane database of systematic reviews**, England, v. 11, n.11, 2022.
- WAN, D.Y. *et al.* Current practice and potential strategy in diagnosing COVID-19. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Rome, Italy, v. 24, p. 4548-4553, 2020.
- WANG, L. *et al.* Clinical manifestations and evidence of neurological involvement in 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology**, Berlin, Germany, p.1-13, 2020a.
- WANG, M. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. **Cell Research**, England, v. 30, p. 269–271, 2020c.
- WANG, M. Y. *et al.* SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, Switzerland, Suíça, v. 10, p.1-15, 2020b.
- WASTNEDGE, E. A. N. *et al.* Pregnancy and COVID-19. **Physiological Reviews**, Washington, United States, v. 101, n. 1, p. 303-318, 2021.
- XAVIER, C.S. *et al.* Análise dos custos diretos e indiretos da COVID-19 em um hospital brasileiro / Analysis of the direct and indirect costs of COVID-19 in a Brazilian hospital. **Jornal brasileiro de economia da saúde**, São Paulo, Brasil, v. 14, n. 2, p.135-145, 2022.
- XU, S. *et al.* Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. **Acta pharmacologica Sinica**, United States, v. 44, n. 4, p. 695-709, 2023.
- YOUSEF, B. *et al.* A global treatment for coronaviruses including COVID-19. **Journal of Cellular Physiology**, Philadelphia, United States, v. 235, n. 12, p. 9133-9142, 2020.
- YUAN, Y. *et al.* The development of COVID-19 treatment. **Frontiers in Immunology**, Switzerland, Suíça, v. 14, 2023.
- ZHANG, J. J. *et al.* Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. **Clinical reviews in allergy & immunology**, United States, v. 64, n. 1, p. 90-107, 2023.
- ZHANG, L. *et al.* SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity. **Nature Communications**, London, England, v. 26, n. 1, 2020.
- ZHENG, F. *et al.* Nicotine has no significant cytoprotective activity against SARS-CoV-2 infection. **PloS one**, San Francisco, United States, v. 17, n. 8, p. e0272941, 2022.
- ZHENG, Q. *et al.* Efficacy and safety of Paxlovid for COVID-19: a meta-analysis. **Journal of Infection**, London, England, v. 86, n. 1, p. 66-117, 2023.

ZHOU, N. *et al.* The Potential Mechanism of N-acetylcysteine in Treating COVID-19. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, Netherlands, v. 22, n. 12, p. 1584-1590, 2021.

ZHU, N. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. **The New England Journal of Medicine**, Boston, United States, v. 382, p.727-733, 2020.

APÊNDICES

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO - ETAPA A

TÍTULO DA PESQUISA: COVID-19: aspectos da doença, do tratamento medicamentoso e seu manejo no SUS.

PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL:

TELEFONE:

PESQUISADORES PARTICIPANTES:

NOME DO PARTICIPANTE:

DATA DE NASCIMENTO:

CPF:

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), da pesquisa **COVID-19: aspectos da doença, do tratamento medicamentoso e seu manejo no SUS**, de responsabilidade do pesquisador XXXXX, no caso de você concordar em participar: Você deverá responder SIM ao final da leitura deste documento. **Para sua segurança, comunico que daqui em diante a conversa será gravada.**

Sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador (a) ou com a instituição. Em caso de recusa você não sofrerá nenhuma penalidade.

Você receberá o número de telefone e endereço do pesquisador (a) principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

1. Esta pesquisa tem por objetivo caracterizar o perfil sociodemográfico e clínico dos casos de COVID-19 em Alfenas-MG e identificar os fatores associados à hospitalização pela doença, o que permitirá um conhecimento sobre os aspectos dos casos e os determinantes da internação hospitalar, a fim de contribuir no planejamento de ações pela gestão pública municipal.
2. A sua participação nesta pesquisa consistirá em responder uma lista de questões nessa ligação. Essas questões serão referentes à sua identificação, local onde reside, doenças preexistentes, medicamentos utilizados no tratamento do COVID-19, sinais e sintomas, seus cuidados após os sintomas suspeitos de síndrome gripal, local em que obteve atendimento médico e orientações recebidas.
3. Durante execução da pesquisa poderão ocorrer riscos de realizar perguntas que talvez sejam desconfortáveis, você poderá sentir que há invasão de privacidade, ter receio de divulgação de dados confidenciais ou de que seu o tempo esteja sendo tomado, ao responder à entrevista. Para diminuir os desconfortos, você receberá as explicações necessárias ao responder as questões; você poderá tirar dúvidas com os pesquisadores sendo garantido local reservado e liberdade para não responder questões constrangedoras; está assegurado a confidencialidade e a privacidade.
4. Ao participar desse trabalho você contribuirá para as medidas de prevenção, tratamento e controle da pandemia, pois fornecerá evidências na saúde pública que poderão subsidiar a tomada de decisões mais efetivas e menos prejudiciais para a população.
5. Sua participação neste projeto terá a duração de aproximadamente 20 minutos, tempo necessário para realização das perguntas e respostas da entrevista telefônica.
6. Você não terá nenhuma despesa por sua participação na pesquisa, sendo os questionários, entrevistas, aulas, cursos, palestras, consultas/exames/tratamentos/etc.

totalmente gratuitos; e deixará de participar ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e não sofrerá qualquer prejuízo.

7. Você foi informado e está ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por sua participação, no entanto, caso você tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, terá direito a buscar ressarcimento.

8. Caso ocorra algum dano, previsto ou não, decorrente da sua participação no estudo, você terá direito a assistência integral e imediata, de forma gratuita (pelo patrocinador e/ou pesquisador responsável), pelo tempo que for necessário; e terá o direito a buscar indenização.

9. Será assegurada a sua privacidade, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, identificá-lo (a), será mantido em sigilo. Caso você deseje, poderá ter livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que você queira saber antes, durante e depois da sua participação.

10. Você foi informado (a) que os dados coletados serão utilizados, única e exclusivamente, para fins desta pesquisa, e que os resultados da pesquisa, poderão ser publicados/divulgados através de trabalhos acadêmicos ou artigos científicos por profissionais da área.

11. Conforme o item III.2, inciso (i) da Resolução CNS 466/2012 e o Artigo 3º, inciso IX, da Resolução CNS 510/2016, é compromisso de todas as pessoas envolvidas na pesquisa de não criar, manter ou ampliar as situações de risco ou vulnerabilidade para os indivíduos e coletividades, nem acentuar o estigma, o preconceito ou a discriminação. Por esses motivos, você aceita participar da pesquisa? (*Sim ou Não*)

Para comprovar o seu aceite, por favor diga seu nome completo e a data de hoje.

12. Você poderá consultar o pesquisador XXXXX, no seguinte telefone XXXXX, email: XXXXX e/ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alfenas (CEP/UNIFAL-MG*), com endereço na Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Centro, Cep - 37130-000, no e-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br sempre que entender necessário obter informações ou esclarecimentos sobre o projeto de pesquisa e sua participação.

**O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alfenas (CEP/UNIFAL-MG) é um colegiado composto por membros de várias áreas do conhecimento científico da UNIFAL-MG e membros da nossa comunidade, com o dever de defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento científico dentro de padrões éticos.*

Alfenas, (dia) de (mês) de (ano)

.....
(Assinatura do pesquisador responsável / pesquisador participante)

- () Parda () Outra _____
8. Com quantas pessoas o (a) Sr (a) mora? _____
9. Qual a sua ocupação/profissão? _____
10. Qual é o ganho mensal familiar?
- () Menos de um salário mínimo por mês
- () De um a três salários mínimos por mês
- () Mais de três até seis salários mínimos por mês
- () Mais de seis até dez salários mínimos por mês
- () Mais de dez

Variáveis Clínicas:

11. O (a) Sr (a) tem algum problema de saúde crônica diagnosticada por um médico?
- a) () Sim - Qual(is)? _____
- b) () Não
- Se a resposta for não, vá para a questão 13; se sim, continue*
12. Utiliza medicamentos para tratar esse problema de saúde?
- a) () Sim - Qual(is)? _____
- b) () Não.
13. O (a) Sr (a) faz uso de álcool?
- a) () Sim, há quanto tempo: _____ frequência: _____
- b) () Não
14. O (a) Sr (a) é fumante?
- a) () Sim, há quanto tempo: _____ frequência: _____
- b) () Não
15. O Sr (a) já foi diagnosticado com dengue? _____
16. O Sr (a) já foi vacinado com a BCG? _____
17. Quais os sintomas apresentou quando teve COVID? _____
18. Qual primeiro serviço de saúde buscou? _____
19. Quais a(s) orientações fornecidas pelo serviço de saúde? _____
20. Tomou cuidados quanto a disseminação da doença?
- a) () Sim. Qual (is)? _____
- b) () Não.
21. Utilizou algum medicamento sem prescrição clínica para a doença?
- a) () Sim. Qual (is)? _____
- b) () Não.
22. O (a) Sr (a) procurou atendimento médico? Se sim, onde?
- a) () Sim. Onde? _____
- b) () Não
23. Quais medicamentos foram prescritos para a COVID? Por quantos dias?
- _____
- _____
24. Informações complementares: _____
- _____

Término: Agradecer a participação e fazer a despedida.

APÊNDICE III

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS – ETAPA B

Nome do paciente: _____

Número do prontuário: _____

Pesquisador: _____

Data da entrevista: ____/____/____

1. Data de internação: _____ Horário: _____

2. Data de egresso hospitalar ou data do óbito: _____ Horário: _____

3. Tempo de internação: _____

4. Data de nascimento: _____

5. Idade: _____

6. Sexo: _____

7. Raça/cor: Branca() Negra() Parda() Amarela() Outra: _____

8. Gestante: Sim() Não () Idade gestacional (semanas): _____

9. Lactante: Sim () Não ()

10. Endereço _____

11. Telefone (____) _____

12. Ocupação _____

13. Profissão _____

14. Antecedentes patológicos: HTA () DM1 ou DM2 ()

Asma () Cardíacos () Outros: _____

15. Antecedentes não patológicos: Tabagismo () Alcoolismo ()

Outros _____

16. Diagnósticos laboratoriais realizados:

Teste rápido () Resultado: Positivo() Negativo() Data: _____

RT-PCR () Resultado Positivo() Negativo() Data: _____

Sorológico () Resultado IgG () IgM () Data: _____

17. Tempo de início dos sintomas até a internação: _____

18. Sinais e sintomas na admissão hospitalar: _____

19. Sinais vitais no momento da admissão hospitalar:

FC: _____ Fr: _____ Sat Oxigênio: _____

PA: _____ T: _____

20. Sinais e sintomas na alta hospitalar ou os últimos antes do óbito: _____

21. Sinais vitais no momento do alta hospitalar ou os últimos antes do óbito:

FC: _____ Fr: _____ SaO₂: _____

PA: _____ T: _____

22. Farmacoterapia pregressa à internação: _____

23. Guias de referência e contrarreferência: () Sim () Não

24. Farmacoterapia prescrita durante a internação: _____

Nome: _____ Dose: _____
 Frequência ou Intervalo: _____ Duração: _____

Nome: _____ Dose: _____
 Frequência ou Intervalo: _____ Duração: _____

Nome: _____ Dose: _____
 Frequência ou Intervalo: _____ Duração: _____

Nome: _____ Dose: _____
 Frequência ou Intervalo: _____ Duração: _____

Nome: _____ Dose: _____
 Frequência ou Intervalo: _____ Duração: _____

25. A partir de quantos dias da admissão hospitalar teve melhora dos sinais e sintomas?

26. Parâmetros laboratoriais na admissão hospitalar:

Hemograma: Hemácias _____ Hemoglobina _____

Leucócitos _____ Plaquetas _____

Glicemia _____ HbA1C _____

Coagulograma:

TP _____ TTPA _____ TS _____ TC _____ Outros _____

Função Hepática: AST _____ ALT _____ Outros _____

Função Renal: Uréia _____ Creatinina _____

Outros _____

Função Respiratória (Gasometria): pH _____ pO₂ _____ pCO₂ _____

HCO₃⁻ _____ SaO₂ _____ Outros _____

Proteínas plasmáticas de fase aguda:

PCR: _____ Fibrinogenio: _____

VSG: _____ Ferritina: _____ Outros: _____

27. Parâmetros laboratoriais na alta hospitalar ou últimos antes do óbito:

Hemograma: Hemácias _____ Hemoglobina _____

Leucócitos _____ Plaquetas _____

Glicemia _____ HbA1C _____

Coagulograma:

TP _____ TTPA _____ TS _____ TC _____ Outros _____

Função Hepática: AST _____ ALT _____ Outros _____

Função Renal: Uréia _____ Creatinina _____ Outros _____

Função Respiratória (Gasometria): pH _____ pO₂ _____ pCO₂ _____

HCO₃⁻ _____ SaO₂ _____ Outros _____

Proteínas plasmáticas de fase aguda:

PCR: _____ Fibrinogenio: _____

VSG: _____ Ferritina: _____ Outros: _____

28. Procedimentos diagnósticos complementares (laudos):

Electrocardiograma: _____

Radiografia de tórax: _____

TC de tórax: _____

TC de craneo: _____

29. Recebeu Ventilação Mecânica: () Sim. Quantos dias: ____
() Não

30. Foi internado em UTI: () Sim. Quantos dias: ____
() Não

31. Complicações médicas:
Cardiovasculares () Respiratorias () Pneumonia ()
Sepse () SRIS () Neurológicas () Outras _____

32. Informações complementares: _____

APÊNDICE IV

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO - ETAPA C

TÍTULO DA PESQUISA: COVID-19: aspectos da doença, do tratamento medicamentoso e seu manejo no SUS

PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL:

TELEFONE:

PESQUISADORES PARTICIPANTES:

NOME DO PARTICIPANTE:

DATA DE NASCIMENTO:

CPF:

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa **COVID-19: aspectos da doença, do tratamento medicamentoso e seu manejo no SUS**, de responsabilidade do pesquisador XXXXX, no caso de você concordar em participar, você deverá responder Sim ao final da leitura deste documento. **Para sua segurança, comunico que daqui em diante a conversa será gravada.**

Sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador(a) ou com a instituição. Em caso de recusa você não sofrerá nenhuma penalidade.

Você receberá o número de telefone e endereço do pesquisador(a) principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

1. Esta pesquisa tem por objetivo de conhecer o itinerário dos pacientes diagnosticados com a doença na rede de atenção de saúde e verificar a resolubilidade do SUS no tratamento dos casos.
2. A sua participação nesta pesquisa consistirá em responder uma lista de questões nessa ligação. Essas questões serão referentes à sua identificação, local onde reside, doenças preexistentes, medicamentos utilizados no tratamento do COVID-19, sinais e sintomas, seus cuidados após os sintomas suspeitos de síndrome gripal, local em que obteve atendimento médico e orientações recebidas.
3. Durante execução da pesquisa poderão ocorrer riscos de realizar perguntas que talvez sejam desconfortáveis, você poderá sentir que há invasão de privacidade, ter receio de divulgação de dados confidenciais ou de que seu o tempo esteja sendo tomado, ao responder à entrevista. Para diminuir os desconfortos, você receberá as explicações necessárias ao responder as questões; você poderá tirar dúvidas com os pesquisadores sendo garantido local reservado e liberdade para não responder questões constrangedoras; está assegurado a confidencialidade e a privacidade.
4. Ao participar desse trabalho você contribuirá para as medidas de prevenção, tratamento e controle da pandemia, pois fornecerá evidências na saúde pública que poderão subsidiar a tomada de decisões mais efetivas e menos prejudiciais para a população.
5. Sua participação neste projeto terá a duração de aproximadamente 20 minutos, tempo necessário para realização das perguntas e respostas da entrevista telefônica.
6. Você não terá nenhuma despesa por sua participação na pesquisa, sendo os questionários, entrevistas, aulas, cursos, palestras, consultas/exames/tratamentos/etc. totalmente gratuitos; e deixará de participar ou retirar seu consentimento a qualquer

momento, sem precisar justificar, e não sofrerá qualquer prejuízo.

7. Você foi informado e está ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por sua participação, no entanto, caso você tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa, terá direito a buscar ressarcimento.

8. Caso ocorra algum dano, previsto ou não, decorrente da sua participação no estudo, você terá direito a assistência integral e imediata, de forma gratuita (pelo patrocinador e/ou pesquisador responsável), pelo tempo que for necessário; e terá o direito a buscar indenização.

9. Será assegurada a sua privacidade, ou seja, seu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, identificá-lo(a), será mantido em sigilo. Caso você deseje, poderá ter livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que você queira saber antes, durante e depois da sua participação.

10. Você foi informado(a) que os dados coletados serão utilizados, única e exclusivamente, para fins desta pesquisa, e que os resultados da pesquisa, poderão ser publicados/divulgados através de trabalhos acadêmicos ou artigos científicos por profissionais da área.

11. Conforme o item III.2, inciso (i) da Resolução CNS 466/2012 e o Artigo 3º, inciso IX, da Resolução CNS 510/2016, é compromisso de todas as pessoas envolvidas na pesquisa de não criar, manter ou ampliar as situações de risco ou vulnerabilidade para os indivíduos e coletividades, nem acentuar o estigma, o preconceito ou a discriminação. Por esses motivos, você aceita participar da pesquisa? *(Sim ou Não)*

Para comprovar o seu aceite, por favor diga seu nome completo e a data de hoje.

12. Você poderá consultar o pesquisador XXXXX, no seguinte telefone XXXXX ou email: XXXXX e/ou o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alfenas (CEP/UNIFAL-MG*), com endereço na Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700, Centro, Cep - 37130-000, Fone: (35) 3701 9153, no e-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br sempre que entender necessário obter informações ou esclarecimentos sobre o projeto de pesquisa e sua participação.

**O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alfenas (CEP/UNIFAL-MG) é um colegiado composto por membros de várias áreas do conhecimento científico da UNIFAL-MG e membros da nossa comunidade, com o dever de defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento científico dentro de padrões éticos.*

Alfenas, (dia) de (mês) de (ano)

.....
(Assinatura do pesquisador responsável / pesquisador participante)

APÊNDICE V

ROTEIRO PARA A COLETA DE DADOS – ETAPA C

Nome: _____ RG: _____
 Data da alta hospitalar: _____ Telefone: _____
 Pesquisador: _____
 Data da entrevista: _____

1) Bom dia/tarde/noite, o meu nome é <<NOME>> sou pesquisador na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNIFAL-MG e gostaria de falar com o Sr. (a) <<NOME>>, pois estamos fazendo uma pesquisa sobre o novo coronavírus. Com quem eu estou falando? _____

Se o interlocutor for o paciente, pular para a questão 3.

Se não for:

2) Posso falar com ele (a) agora?
 a) Sim
 b) Não. Qual o melhor dia e horário para conversarmos? _____
 c) Obrigado (a), retornarei a ligação.

3) Início da orientação sobre a pesquisa e a entrevista. O paciente concorda em participar?
 a) Sim (ir para item 4)
 b) Não (encerrar a ligação)

4) Início da gravação e leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para participação da pesquisa. Após o aceite verbal, iniciar a entrevista.

Variáveis sociodemográficas:

5) Qual a data de nascimento do (a) Sr (a)? _____
 6) Qual é o seu estado civil? _____
 7) Até que grau ou série o (a) Sr (a) cursou até o final? _____
 8) Qual a ocupação do (a) Sr (a) atualmente? _____
 9) Qual o valor da sua renda mensal? _____
 10) Quantas pessoas moram com o (a) Sr (a)? _____

Variáveis Clínicas:

11) O (a) Sr (a) tem algum problema de saúde crônica diagnosticada por um médico?
 a) Sim - Qual(s)? _____
 b) Não. (*Se a resposta for não, vá para a questão 13*).
 12) Utiliza medicamentos para tratar esse problema de saúde?
 a) Sim - Qual(s)? _____
 b) Não.
 13) Em relação ao novo coronavírus, qual o primeiro sintoma que o Sr (a) sentiu antes de procurar ajuda médica? _____
 14) Além disso, o (a) Sr(a) sentiu mais algum sintoma?

- a) Sim- Qual(is)? _____
b) Não.
- 15) Qual sintoma o (a) Sr (a) sentiu que o fez procurar ajuda médica? _____
- 16) Considerando os sete dias anteriores ao aparecimento desses sintomas, quais medicamentos o (a) Sr (a) utilizou (levando em consideração também os medicamentos que o (a) Sr(a) já utilizava normalmente)? _____
- 17) Depois que o Sr (a) começou a sentir esses sintomas, quanto tempo esperou para procurar ajuda médica? _____
- 18) Utilizou algum medicamento sem prescrição clínica? Se sim, qual (is)? _____
- 19) Qual o serviço de saúde o (a) Sr (a) procurou primeiro (UBS, UPA, hospital)? _____
- 20) Qual (is) orientações o (a) senhor (a) recebeu no serviço de saúde? _____
- 21) Qual (is) medicamentos prescritos pelo profissional de saúde? _____
- 22) O (a) Sr (a) já foi diagnosticado com dengue? _____
- 23) O (a) Sr (a) já foi vacinado com a BCG? _____
- 24) Informações complementares: _____
- _____
- _____
- _____

Término: Agradecer a participação e fazer a despedida.

APÊNDICE VI

ESTRATÉGIAS DE BUSCAS NAS BASES DE DADOS

Base de dados	Estratégia de busca	Registros encontrados (17/09/2022)	Atualização da pesquisa (01/07/2024)
MEDLINE (via Pubmed)	((("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh])) OR ("COVID-19") OR ("SARS-CoV-2") OR ("COVID 19") OR ("SARS-CoV-2 Infection") OR ("SARS CoV 2 Infection") OR ("SARS-CoV-2 Infections") OR ("2019 Novel Coronavirus Disease") OR ("2019 Novel Coronavirus Infection") OR ("2019-nCoV Disease") OR ("2019 nCoV Disease") OR ("2019-nCoV Diseases") OR ("COVID-19 Virus Infection") OR ("COVID 19 Virus Infection") OR ("COVID-19 Virus Infections") OR ("Coronavirus Disease 2019") OR ("Coronavirus Disease-19") OR ("Coronavirus Disease 19") OR ("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection") OR ("SARS Coronavirus 2 Infection") OR ("COVID-19 Virus Disease") OR ("COVID 19 Virus Disease") OR ("2019-nCoV Infection") OR ("2019 nCoV Infection") OR ("2019-nCoV Infections") OR ("COVID19") AND ("sotrovimab") OR ("xevudy") OR ("VIR-7831") OR ("VIR7831") OR ("GSK-4182136") OR ("GSK4182136"))	153	375
LILACS (BVS)	((covid-19) OR (sars-cov-2) OR (covid 19) OR (sars-cov-2 infection) OR (sars cov 2 infection)) AND ((sotrovimab) OR (xevudy) OR (vir-7831) OR (vir7831) OR (gsk-4182136) OR	04	05

	(gsk4182136) OR sotrovimabe) AND (db:("LILACS"))		
EMBASE	('covid-19' OR 'sars-cov-2' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'covid 19' OR 'sars-cov-2 infection' OR 'sars cov 2 infection' OR 'sars-cov-2 infections' OR '2019 novel coronavirus disease' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov disease' OR '2019 ncov disease' OR '2019-ncov diseases' OR 'covid-19 virus infection' OR 'covid 19 virus infection' OR 'covid-19 virus infections' OR 'coronavirus disease-19' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR 'coronavirus disease 19' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection' OR 'sars coronavirus 2 infection' OR 'covid-19 virus disease' OR 'covid 19 virus disease' OR '2019-ncov infection' OR '2019 ncov infection' OR '2019-ncov infections' OR 'covid19') AND ('sotrovimab'/exp OR 'sotrovimab' OR 'xevudy' OR 'vir-7831' OR 'vir7831' OR 'gsk-4182136' OR 'gsk4182136') AND [embase]/lim	247	1066
SCOPUS	(ALL ('covid-19' OR 'sars-cov-2' OR 'covid AND 19' OR 'sars-cov-2 AND infection' OR 'sars AND cov 2 infection' OR 'sars-cov-2 AND infections' OR '2019 AND novel AND coronavirus AND disease' OR '2019 AND novel AND coronavirus AND infection' OR '2019-ncov AND disease' OR '2019 AND ncov AND disease' OR '2019-ncov AND diseases' OR	156	391

	<p>'covid-19 AND virus AND infection' OR 'covid 19 virus AND infection' OR 'covid-19 AND virus AND infections' OR 'coronavirus AND disease AND 2019' OR 'coronavirus AND disease-19' OR 'coronavirus AND disease AND 19' OR 'severe AND acute AND respiratory AND syndrome AND coronavirus 2 infection' OR 'sars AND coronavirus 2 infection' OR 'covid-19 AND virus AND disease' OR 'covid 19 virus AND disease' OR '2019-ncov AND infection' OR '2019 AND ncov AND infection' OR '2019-ncov AND infections' OR 'covid19') AND ALL ('sotrovimab' OR 'xevudy' OR 'vir-7831' OR 'vir7831' OR 'gsk-4182136' OR 'gsk4182136'))</p>		
Cochrane library	<p>("COVID-19") OR ("SARS-CoV-2") OR ("COVID 19") OR ("SARS-CoV-2 Infection") OR ("SARS CoV 2 Infection") OR ("SARS-CoV-2 Infections") OR ("2019 Novel Coronavirus Disease") OR ("2019 Novel Coronavirus Infection") OR ("2019-nCoV Disease") OR ("2019 nCoV Disease") OR ("2019-nCoV Diseases") OR ("COVID-19 Virus Infection") OR ("COVID 19 Virus Infection") OR ("COVID-19 Virus Infections") OR ("Coronavirus Disease 2019") OR ("Coronavirus Disease-19") OR ("Coronavirus Disease 19") OR ("Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection") OR ("SARS Coronavirus 2 Infection") OR ("COVID-19 Virus Disease") OR ("COVID 19 Virus Disease") OR ("2019-nCoV</p>	28	56

	Infection") OR ("2019 nCoV Infection") OR ("2019-nCoV Infections") OR ("COVID19") AND ("sotrovimab") OR ("xevudy") OR ("VIR-7831") OR ("VIR7831") OR ("GSK-4182136") OR ("GSK4182136")		
--	--	--	--

APÊNDICE VII**ESTUDOS EXCLUÍDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA E MOTIVOS DE SUA EXCLUSÃO**

1. COVID-19 Updates. *Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, v. 64, n. 1644, p. 31-33, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação: carta a editor.
2. COVID-19 Updates: Monoclonal Antibodies for COVID-19. *Med Lett Drugs Ther*, v. 64, n. 1642, pp. 16, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação: carta a editor.
3. Sotrovimab for COVID-19. *Aust Prescr*, v. 44, n. 5, p. 175, 2021. DOI: 10.18773/austprescr.2021.051
Motivo da exclusão: tipo de publicação – comentário.
4. Treatment of COVID-19 in high-risk outpatients. *Med Lett Drugs Ther*, v. 64, n. 1643, e1, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação: carta a editor.
5. ALKINDI, F.; CHAABAN, A.; AL HAKIM, M.; BOOBES, Y. Sotrovimab Use for COVID-19 Infection in Pregnant Kidney Transplant Recipient. *Transplantation*, v. 106, n.5, p. E277-E278, 2022.
Motivo da exclusão: carta a editor.
6. BURCH, J.; TORT, S. For adults hospitalized with moderate to severe COVID-19, what are the effects of SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies (alone or combined)? DOI: <https://doi.org/10.1002/cca.3819>
Motivo da exclusão: Tipo de estudo – Revisão
7. BURCH, J.; TORT, S. For adults with asymptomatic or mild COVID-19, what are the effects of SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies (alone or combined)? DOI: <https://doi.org/10.1002/cca.3724>
Motivo da exclusão: Tipo de estudo – Revisão.
8. CHAVAROT, N. et al. Early treatment with sotrovimab monoclonal antibody in kidney transplant recipients with Ômicron infection. *Kidney International*, v. 101, p. 1287–1300, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação - carta a editor.
9. CHAVDA, V. P. et al. Therapeutics to tackle Ômicron outbreak. *Immunotherapy*, v. 14, n. 11, p. 833-838, 2022.
Motivo da exclusão: tipo de publicação – comentário.
10. DESTRAS, G. et al. Sotrovimab drives SARS-CoV-2 Ômicron variant evolution in immunocompromised patients. *Lancet Microbe*, v. 3, n. 8, p- e559, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação - Correspondência.

11. Dhand, A. et al. Sotrovimab for Treatment of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*, v. 106, n. 7, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação - carta a editor.
12. DRAGONI, F. et al. Impact of SARS-CoV-2 Ômicron BA.1 and delta AY.4.2 variants on the neutralization by sera of patients treated with different authorized monoclonal antibodies. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 28, p. 1037-1039, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação - carta a editor.
13. Euctr, I. T. A Phase III Randomized, Open-label, Multicenter Study to Determine the Safety and Efficacy of different MONoclonal Antibodies (MoAbs) to SARS-CoV-2 for the Early Treatment of COVID-19 in Non-hospitalized Adults. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02378128/full>. Acessado em: 27/10/2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação – protocolo de ensaio clínico.
14. Euctr, I. T. Phase III clinical trial with monoclonal antibodies versus standard of care for the treatment of early-stage COVID-19. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02329303/full>. Acessado em: 27/10/2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação – protocolo de ensaio clínico.
15. Euctr, I. T. A multicenter clinical trial to compare the efficacy and safety of Casirivimab and Imdevimab or Bamlanivimab and Etesevimab or Sotrovimab in high risk COVID-19 hospital admission patients. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02378129/full>. Acessado em: 27/10/2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação – protocolo de ensaio clínico.
16. FIASCHI, L. et al. Efficacy of Licensed Monoclonal Antibodies and Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Ômicron Sublineages BA.1 and BA.2. *Viruses*, v. 14, p.1-9, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de estudo – ex vivo.
17. FOCOSI, D. and TUCCORI, M. Prescription of Anti-Spike Monoclonal Antibodies in COVID-19 Patients with Resistant SARS-CoV-2 Variants in Italy. *Pathogens*, v. 11, p.1-8, n.823, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de estudo – ex vivo (determinação do IC50).
18. FUJIWARA, Y. Early Treatment with Sotrovimab for Covid-19. *N Engl J Med*, v. 386, p. 1480-1481, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação – carta a editor.
19. GANDHI, R. T.; MALANI, P. N.; DEL RIO, C. COVID-19 Therapeutics for Nonhospitalized Patients. *JAMA*, v. 327, n.7, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de estudo – pesquisa de opinião.
20. HATZL, S.; KRAUSE, R.; SCHILCHER, G. Early Treatment with Sotrovimab for Covid-19. *N Engl J Med*, v. 386, p. 1480-1481, 2022.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação – carta a editor.

21. JIANG, S. et al. Neutralizing antibodies for the treatment of COVID-19. *Nature Biomedical Engineering*, v. 4, n. 12, p. 1134-1139, 2022.

Motivo da exclusão: Tipo de estudo – Revisão.

22. KUMAR, S.; CH; ELE, A.; SHARMA, A. Current status of therapeutic monoclonal antibodies against SARS-CoV-2. *PLoS Pathogens*, v. 17, n. 9, p. 1-8, 2021.

Motivo da exclusão: Tipo de estudo – Revisão.

23. LO MUZIO, L. and BIZZOCA, M. E. Vaccine or monoclonal therapy: which is the winning weapon against COVID-19? *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, v. 26, n. 0, p. 202-204, 2021.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação – comunicação curta.

24. MAHER, MC et al. Antibody therapy reverses biological signatures of COVID-19 progression. *Cell Rep Med*, v.3, n. 8, p.100721, 2022.

Motivo da exclusão: Tipo de estudo – Revisão

25. MARTIN-BLONDEL, G. et al. Sotrovimab to prevent severe COVID-19 in high-risk patients infected with Ômicron BA.2. *J Infect*, v. 85, n. 4, p. e104 - e108, 2022.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação - carta a editor.

26. MONTEJANO, R. et al. Efficacy of sotrovimab for persistent coronavirus disease-2019 in a severely immunocompromised person living with HIV. *AIDS*, v. 36, n. 5, 2022.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação – correspondência.

27. Nct. VIR-7831 for the Early Treatment of COVID-19 in Outpatients. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02148460/full>. Acessado em: 29/10/2022.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação – protocolo de estudo clínico.

28. Nct. An Exploratory Study to Describe Virological Effect, Safety, and Pharmacokinetics of VIR-7831 Monoclonal Antibody in Hospitalized Participants With COVID-19. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02236571/full>. Acessado em: 29/10/2022.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação – protocolo de estudo clínico.

29. Nct. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Second Generation VIR-7831 Material in Non-hospitalized Participants With Mild to Moderate COVID-19. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02249491/full>. Acessado em: 29/10/2022.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação – protocolo de estudo clínico.

30. Nct. Non-inferiority Trial on Monoclonal Antibodies in COVID-19. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02367161/full>. Acessado em: 29/10/2022.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação – protocolo de estudo clínico.

31. Nct. Non-inferiority Trial on Monoclonal Antibodies in COVID-19. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02392375/full>. Acessado em: 29/10/2022.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação – protocolo de estudo clínico.

32. NEUBACHER, D. Sotrovimab senkt Risiko für schweren Covid-Verlauf. *MMW - Fortschritte der Medizin*, v. 164, n. 66, 2022.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação – comentário.

33. ORIGÜEN, J.; CARO-TELLER, J. M.; LÓPEZ-MEDRANO, F. Early Treatment with Sotrovimab for Covid-19. *N Engl J Med*, v. 386, p. 1480-1481, 2022.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação – carta a editor.

34. POGUE, J. M.; MCCREARY, E. K. Monoclonals for patients hospitalised with COVID-19. *Lancet Respir Med*, v. 10, pp.972, 2022.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação – comentário.

35. PRUCCOLI, G.et al. A Single-center Experience in Treating Young Children at High Risk For Severe COVID-19 With Sotrovimab. *Pediatr Infect Dis J*, v. 41, n. 8, pp. e341-e342, 2022.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação – carta a editor.

36. ROCKETT, R.et al. Resistance Mutations in SARS-CoV-2 Delta Variant after Sotrovimab Use. *N Engl J Med*, v. 386, p.1477-1479, 2022.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação – carta a editor.

37. SAHEB SHARIF-ASKARI, F. Sotrovimab Lowers the Risk of COVID-19 Related Hospitalization or Death in a Large Population Cohort in the United Arab Emirates. *Clin Pharmacol Ther*, v. 0, n. 2, 2022.

Motivo da exclusão: Tipo de estudo – retrospectivo.

38. SHAPIRO, A. E.; BENDER IGNACIO, R. A. Time to knock monoclonal antibodies off the platform for patients hospitalised with COVID-19. *Lancet Infect Dis*, v. 22, n. 5, p. 567-569, 2022.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação – comentário

39. SHAPIRO, A. E.; GUPTA, A. Early Treatment with Sotrovimab for Covid-19. *N Engl J Med*, v. 386, p. 1480-1481, 2022.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação – carta a editor.

40. SOOKAROMDEE, P.; WIWANITKIT, V. Sotrovimab administration in vaccinated and unvaccinated kidney transplant recipients with SARS-CoV-2 infection: Correspondence. *Transpl Infect Dis*, v. 0, n. 0, pp. e13946, 2022.

Motivo da exclusão: Tipo de publicação – carta a editor.

41. GUPTA, A. K. Early COVID-19 Treatment with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 8, n. 0, pp. S353-S354, 2022. DOI: 10.1093/ofid/ofab466.701
Motivo da exclusão: resumo.
42. TAKASHITA, E. et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Ômicron Variant. *N Engl J Med*, v. 386, p. 995-998, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação – carta a editor.
43. TAKASHITA, E. et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Ômicron Subvariant BA.2. *N Engl J Med*, v. 386, p. 1475-1477, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação – carta a editor.
44. TAKASHITA, E. et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Ômicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *N Engl J Med*, v. 387, p. 468-470, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação – carta a editor.
45. Tctr. Efficacy of Combined Convalescent Plasma Therapy with Oral RNA-dependent RNA Polymerase Inhibitor versus Monoclonal Neutralizing Antibody Therapy among Mild to Moderate COVID-19 in Outpatients: Multicenter, Non-inferiority, Open-label Randomized Controlled Trial. Disponível em:
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02412983/full>. Acessado em: 02/11/2022
Motivo da exclusão: Tipo de publicação – protocolo.
46. VELLAS, C. et al. Resistance mutations in SARS-CoV-2 Ômicron variant in patients treated with sotrovimab. *Clin Microbiol Infect*, v. 28, n. 9, p. 1297-1299, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação – carta a editor.
47. WEBER, S. C. et al. Sotrovimab in pediatric cardiac transplant recipients with SARS-CoV2 infection. *J Heart Lung Transplant*, v. 41, n. 8, p. 1124-1126, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação – comentários e opiniões.
48. YANG, Y. and DU, L. Neutralizing antibodies and their cocktails against SARS-CoV-2 Ômicron and other circulating variants. *Cellular and Molecular Immunology*, v. 19, n. 8, p. 962-964, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação – comentário.
49. METZGER, L. COVID-19: Sotrovimab reduces disease progression. *Pneumologie*, v. 76, n. 2, pp. 78, 2022.
Motivo da exclusão: Tipo de publicação – nota.
50. GUPTA A. et al. Effect of serostatus on the efficacy of sotrovimab in preventing covid-19 progression. *Topics in Antiviral Medicine*, v. 30, n. 40, 2022.
Motivo da exclusão: Avaliou outro desfecho.

51. GÜNTHER, M. Monoklonale Antikörper gegen das Spike-Protein des SARS-CoV-2-Virus Casirivimab/Imdevimab, Regdanvimab, Sotrovimab und Tixagevimab/Cilgavimab. *Arzneimitteltherapie*, v. 40, n. 5, p. 146-150, 2022.

Motivo da exclusão: Não recuperado.

APÊNDICE VIII

**RESULTADO DA SELEÇÃO DE ARTIGOS INDEPENDENTE POR PARES -
CONFIABILIDADE ENTRE AVALIADORES**

*Coeficiente Kappa		Pesquisadora Ana Flávia		Total
		Estudos incluídos	Estudos excluídos	
Pesquisadora Joselin	Estudos incluídos	2	1	3
	Estudos excluídos	1	50	51
	Total	3	51	54

*Calculadora estatística: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/kappa1/>

ANEXOS

ANEXO A – Artigo publicado referente à etapa B

DOI: <https://doi.org/10.17921/2447-8938.2023v25n2p96-106>

Critical Factors Associated with Morbimortality in COVID-19 Patients Attended at a Brazilian Public Hospital: a Cross-Sectional Study

Fatores Críticos Associados à Morbimortalidade em Pacientes com COVID-19 Atendidos em um Hospital Público Brasileiro: um Estudo Transversal

Ana Flávia da Silva Amorim²; Michelle de Jesus Coimbra³; Márcia Helena Miranda Cardoso Podestá³; Alessandra Oliveira Silva³; Cláudio Daniel Cerdeira³; Andressa da Silva Rodrigues³; Denismar Alves Nogueira³; Eric Batista Ferreira³; Liliana Batista Vieira³; Carlos Marcelo de Barros³; Leonardo Régis Leira Pereira³; Larissa Helena Torres³; Tiago Marques dos Reis^{4*}

²Universidade Federal de Alfenas, MG, Brasil.

*E-mail: tiago.reis@unifal-mg.edu.br

Abstract

The association between death from Covid-19 and case management, especially in small and medium-sized municipalities, is still uncertain. To analyze sociodemographic, clinical, and pharmacological factors associated with death in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), from a Brazilian referral public hospital. This is a cross-sectional study, with data from the hospital records of patients (≥ 18 years old) diagnosed with COVID-19, from March 2020 to March 2021. The sample was classified according to the clinical outcome into two groups (death and discharge), among which statistical associations were performed with the variables of interest, with a 5% significance level. Factors such as need for intensive care, use of mechanical ventilation, and total length of hospital stay was related to higher hospital mortality, as well as the permanence of changes in clinical laboratory testing, including lactic acid, D-dimer, markers of hepatic and renal function, C-Reactive protein, anemia, leukocytosis, lymphopenia, thrombocytopenia, pH, and blood oxygen saturation (SpO₂) (P < 0.05). Medications used most frequently in the studied hospital for the treatment of COVID-19, such as enoxaparin, dexamethasone, ivermectin, acetylcysteine, chloroquine, and clarithromycin were correlated with morbimortality (P < 0.05). Clinical outcome was influenced by patient-related factors, such as age and comorbidities, however, therapeutic interventions and the choice of medication also impacted morbimortality. These results reinforce the need for preventive actions and adequate clinical protocols in the treatment of hospitalized COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV-2. Therapeutic. Mortality.

Resumo

A associação entre o óbito pela Covid-19 e o manejo dos casos, principalmente em municípios de pequeno e médio porte, ainda é incerta. Analisar os fatores sociodemográficos, clínicos e farmacológicos associados à morte em pacientes com a doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) em um hospital público brasileiro de referência. Trata-se de um estudo transversal realizado com dados dos prontuários de pacientes (≥ 18 anos) diagnosticados com COVID-19 no período de março de 2020 a março de 2021. A amostra foi classificada de acordo com o desfecho clínico em dois grupos (óbito e alta) e foram realizados testes de associação estatística com as variáveis de interesse com nível de significância de 5%. Fatores como necessidade de terapia intensiva, uso de ventilação mecânica e tempo total de internação estiveram relacionados com maior mortalidade hospitalar, assim como a permanência de alterações nos exames laboratoriais clínicos, incluindo ácido láctico, D-dímero, marcadores de função hepática e renal, proteína C reativa, anemia, leucocitose, linfopenia, trombocitopenia, pH e saturação de oxigênio no sangue (SpO₂) (P < 0,05). Os medicamentos utilizados com maior frequência no hospital para o tratamento de COVID-19, como enoxaparina, dexametasona, ivermectina, acetilcisteína, cloroquina e claritromicina, foram correlacionados com morbimortalidade (P < 0,05). O desfecho clínico foi influenciado por fatores relacionados ao paciente, como idade e comorbidades, porém as intervenções terapêuticas e a escolha dos medicamentos também impactaram na morbimortalidade. Esses resultados reforçam a necessidade de ações preventivas e protocolos clínicos adequados no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19. SARS-CoV-2. Tratamento. Mortalidade.

1 Introduction

The new coronavirus was first identified in Wuhan, China, in December 2019, and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) assumed the relevance of a pandemic risk, which was later established as such, and is not controlled yet. This virus belongs to the Coronaviridae family, currently named Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) due to its similarity to the virus that caused the SARS epidemic in 2003, the SARS-CoV.^{1,2}

SARS-CoV-2 has caused asymptomatic and symptomatic

conditions of several degrees of severity and high morbidity and mortality worldwide, with about 695,000 deaths in Brazil and about 6,700,000 worldwide, so far.^{3,4} Misconceptions and obstacles in clarifying the epidemiological and clinical aspects of COVID-19, in addition to pharmacological management, made it difficult to control the pandemic.⁵ The need for daily health surveillance of the disease has become essential to allow for changes in prevention, treatment, and control recommendations, since some clinical behaviors and procedures adopted in the health system are still questionable.^{3,6}

The COVID-19 clinical manifestations include fever, dry cough, fatigue, and loss of taste and smell.⁷ However, less common symptoms, such as headache and sore throat have been observed among patients infected by emerging variants.⁶ Similar to SARS-CoV, the interaction of SARS-CoV-2 with the infected cell involves the fusion of its spike protein with the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor, widely expressed in different cells, which can affect several organs and tissues, especially cardiovascular and respiratory systems.^{8,9}

Despite the approval of drugs, such as tixagevimab+cilgavimab, COVID-19 treatment still presents major challenges to clinical management. Many treatments were based on experience with similar viruses¹⁰ which directed the actions against the disease, to increase epidemiological surveillance and health care.¹¹ Non-pharmacological approaches, such as social distancing and isolation, as well as the use of masks, were implemented in several countries, greatly reducing the severe consequences of the pandemic.¹²

Currently, the virus continues to spread and mutate, which can affect the effectiveness of available vaccines. In addition, it must be considered that part of the population has not received vaccines, either by choice or by contraindication, and that immunocompromised people are more prone to a lower immune response to vaccination, making them more vulnerable to severe forms of the disease. Therefore, the visibility of the determinants of clinical outcomes is still necessary to support the evolution of the dynamics of case management, especially in small and medium-sized inland municipalities, which generally have limited access to health resources and are less frequently the setting for scientific studies. Thus, the objective of this study is to analyze the sociodemographic, clinical and pharmacological factors associated with death in patients with COVID-19, from a Brazilian public reference hospital.

2 Material and Methods

2.1 Ethical approval and statement

The study project was submitted and approved by the Federal University of Alfenas institutional review board (CAAE: 33543520.8.0000.5142, opinion # 4.697.690), in line with the ethical standards from the Helsinki Declaration. Accesses to medical record were only possible after obtaining a signed informed consent form.

2.2 Study location

The study was carried out in a hospital that serves the Brazilian Unified Health System (SUS), the *Santa Casa de Caridade Nossa Senhora do Perpétuo Socorro (Santa Casa de Alfenas)*, a reference hospital in the treatment of COVID-19 in the municipalities of the micro-regions of the Regional Health Superintendence of Alfenas-Minas Gerais, Brazil.

2.3 Study design

This is a cross-sectional study carried out with adult individuals (≥ 18 years) who have received a positive laboratory diagnosis for COVID-19 (SARS-CoV-2 antigen diagnostic or reverse transcription polymerase chain reaction [RT-PCR] test, associated with clinic symptoms) in the aforementioned hospital. The inclusion criteria were patients admitted at the *Santa Casa de Alfenas* from March 1st, 2020, to March 1st, 2021, diagnosed with COVID-19, and who presented the data of interest in the medical records. The exclusion criteria were patients who did not present records of the investigated variables, due to transfer to other units and/or lack of reports at the institution, and discarded cases of SARS-CoV-2 infection. Non-probability sampling was used, for convenience, consisting of all patients hospitalized in the pre-established study period. Data collection was carried from May 10th, 2021, to December 10th, 2021.

The sample was classified into two groups, according to the outcome: death and hospital discharge. The data of interest (indicators on hospital admission, hospitalization, and outcomes) were collected from the medical records (electronic and/or manual) of the patients, available at the health unit after death or hospital discharge. The indicators at hospital admission were sex, age, race, marital status, pharmacotherapy prior to admission, presence of comorbidities, signs and symptoms, vital signs, and time from onset of symptoms to admission. The indicators in hospital admission were clinical evolution, pharmacotherapy prescribed during hospitalization, clinical laboratory testing (coagulation tests, renal and hepatic function, blood count, blood gas analysis, and acute phase plasma proteins), length of hospitalization, number of days of non-invasive mechanical ventilation (when used), number of days of invasive mechanical ventilation (when used), and number of days in the intensive care unit (ICU, when admitted). The research considered the death as primary outcome and tried to identify the characteristics of hospitalized patients, as well as other factors that determined morbidity and mortality within the hospital.

2.4 Data analysis

Categorical variables were described as absolute and relative frequencies and quantitative variables as median with minimum and maximum values. Normality was assessed by the Shapiro-Wilk test. Crossings in categorical variables were performed using the chi-square (χ^2) or Fisher's exact test, and when quantitative variables were involved, the Mann-Whitney U test (nonparametric test) was used, with a 5% significance level for all the comparisons.

Analysis of correlations between drugs and outcome were obtained using Spearman's correlation coefficient. Correlation coefficients were tested for the null hypothesis of correlation equal to zero with a 5% significance level. In the multivariate approach, a Principal Component Analysis (PCA) was

performed with the total doses of the drugs and insertion of the supplementary variable referring to the outcome. In the case of pharmaceutical products that were drug combinations, each drug was analyzed separately. All analyses were performed using the R 4.1.2 software (R Core Team, 2021), except for the PCA which was performed using the FactoMineR package (2008).

Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement was used as a guideline for reporting the study.¹³

3 Results and Discussion

During the study, 239 patients were hospitalized with respiratory syndrome characteristic of COVID-19; 22 did not meet the inclusion criteria. Therefore, the sample was composed of 217 patients who required hospital care as a result of the disease, out of which 80 (36.9%) died and 137 (63.1%) were discharged from the hospital. Table 1 shows the sociodemographic and clinical characteristics associated with death or hospital discharge outcomes. The median age of all the hospitalized patients was 64 years (21–97), 56.2% were male, 82.0% self-reported white skin color, and 52.5% were married or had partners. Out of the total number of patients, 160 (74%) had at least one underlying chronic disease, 135 (62.2%) had previously used medication for the treatment of these diseases, and 31 (14.0%) presented an unhealthy lifestyle. The most common comorbidities were systemic arterial hypertension (SAH) (55.3%), diabetes mellitus (DM) (23%), hypothyroidism (17.5%), and heart disease (16.6%).

Table 1 - Sociodemographic and clinical characteristics of COVID-19 patients (n = 217) associated with outcomes

VARIABLES	F (%)	PATIENT OUTCOMES				p-value
		Death		Hospital Discharge		
		F	%	F	%	
Biological sex						
Male	122(56.2)	44	55.0	78	56.9	0.782
Female	95(43.8)	36	45.0	59	43.1	
Race						
Leucoderm (white)	178(82.0)	65	81.2	113	82.5	0.820
Feoderm/ Melanoderm (brown/black)	39(18.0)	15	18.8	24	17.5	
Marital status						
Married/ Partner	114(52.5)	38	47.5	76	55.5	0.543
Single	44(20.3)	16	20.0	28	20.4	
Widow(er)	39(18.0)	18	22.5	21	15.3	
Divorced	20(9.2)	08	10.0	12	8.8	
Previous medications						
Yes	135(62.2)	58	72.5	77	56.2	0.017
No	82(37.8)	22	27.5	60	43.8	
Chronic diseases						

VARIABLES	F (%)	PATIENT OUTCOMES				p-value
		Death		Hospital Discharge		
		F	%	F	%	
Qualitative						
Yes	160(73.7)	67	83.8	93	67.9	0.010
No	57(26.3)	13	16.2	44	32.1	
SAH						
Yes	120(55.3)	52	65.0	68	49.6	0.028
No	97(44.7)	28	35.0	69	50.4	
Diabetes mellitus						
Yes	50(23.0)	23	28.7	27	19.7	0.127
No	167(77)	57	71.2	110	80.3	
Hypothyroidism						
Yes	38(17.5)	18	22.5	20	14.6	0.140
No	179(82.5)	66	77.5	117	85.4	
Heart diseases						
Yes	36(16.6)	20	25	16	11.7	0.011
No	181(83.4)	60	75	121	88.3	
Lung diseases						
Yes	25(11.5)	11	13.8	14	10.2	0.432
No	192(88.5)	69	86.2	123	89.8	
Neurological diseases						
Yes	30(13.8)	14	17.5	16	11.7	0.231
No	187(86.2)	66	82.5	121	88.3	
Kidney diseases						
Yes	11(5.1)	06	7.5	05	3.6	0.219 [†]
No	206(94.6)	74	92.5	132	96.4	
Obesity						
Yes	8(3.7)	03	3.8	05	3.6	0.619 [†]
No	209(96.3)	77	96.2	132	96.4	
Not healthy life habits						
Yes	30(13.8)	08	10	22	16.1	0.212
No	187(86.2)	72	90	115	83.9	
Smoking						
Yes	25(11.5)	07	8.8	18	13.1	0.329
No	192(88.5)	73	91.2	119	86.9	
Alcoholism						
Yes	8(3.7)	02	2.5	06	4.4	0.478
No	209(96.3)	78	97.5	131	95.6	
Need for ICU admission						
Yes	103(47.5)	77	96.2	26	19	<0.001
No	114(52.5)	03	3.8	111	81	
NIMV [‡]						
Yes	187(86.2)	76	95	111	81	0.004
No	30(13.8)	04	05	26	19	
IMV [‡]						
Yes	75(34.6)	65	81.2	10	7.3	<0.001
No	142(65.4)	15	18.8	127	92.7	
Quantitative						
	Median (MMV)	Death		Hospital discharge		p-value
		Median (MMV)		Median (MMV)		
Age (years)	64(21-97)	73(34-97)		57(21-90)		<0.001[‡]
Interval symptoms onset - admission	07(01-16)	06(02-15)		07(01-16)		0.298 [‡]

VARIABLES	F (%)	PATIENT OUTCOMES				p-value
		Death		Hospital Discharge		
		F	%	F	%	
Length of total hospital stay (days)	06(01-40)	06(01-40)		04(01-30)		<0.001 [‡]
Length of ICU stay (days)	07(01-39)	09(01-39)		05(01-32)		0.031 [‡]
Length of NIMV (days)	03(01-21)	03(01-14)		04(01-21)		0.488 [‡]
Length of IMV (days)	08(01-37)	07(01-37)		10(01-20)		0.888 [‡]

Caption: n-sample; F-frequency; SAH-Systemic arterial hypertension; NIMV-Noninvasive mechanical ventilation; IMV-invasive mechanical ventilation; ICU-Intensive Care Unit; MMV-minimum and maximum values

Note: p-values were calculated using the χ^2 or Fisher's test ([†]) and the Mann-Whitney U test ([‡])

Source: The authors.

Table 1 shows that there was no statistically significant difference among biological sex, race, and marital status for mortality. Patients who died were older [73 years (45–97)] than patients who were discharged [53 years (21–86)] ($p < 0.001$). Chronic diseases were related to the highest percentage of deaths ($p < 0.001$), with SAH and heart diseases associated with higher mortality. The previous use of medication for comorbidity treatment was associated with the outcome of death ($p = 0.017$). The median time between the onset of symptoms and hospitalization was seven (01–16) days and the length of stay was six (01–40) days. There was no significant difference in onset of symptoms and hospitalization of patients who died ($P > 0.05$), however, there was a higher median length of stay for these patients ($p < 0.001$). During hospitalization, 47.5% of the patients required ICU care, 86.2% used non-invasive oxygen therapy, and 34.6% used invasive oxygen therapy, with a median duration of seven (01–39), three (01–21), and eight (01–31) days, respectively. Patients admitted to the ICU and who received non-invasive (86.2%) and invasive mechanical ventilation (34.6%) showed a greater association with the outcome of death ($p < 0.05$). The highest median length of stay in the ICU was also related to mortality ($p = 0.031$) (Table 1).

Table 2 shows the symptoms and vital signs at hospital of admission associated with the death outcome. On admission, difficulty breathing (82%), cough (51.6%), and fever (37.3%) were the most common symptoms, but only fever showed a statistically significant relationship with death ($p = 0.008$). Body aches were reported by 29.5% of the sample, and this symptom was associated with patient survival (discharge) ($p = 0.003$). We observed a slight tachypnea [21 bpm (14–89)] and a decreased oxygen saturation levels [94% (55–99)], clinically consistent with dyspnea. Increased body temperature was associated with death ($p = 0.005$).

Table 2 - Symptoms and vital signs of COVID-19 patients (n = 217) at admission associated with outcomes

Variables Hospital admission		Patient Outcomes				p-value
Symptoms	F (%)	Death		Hospital discharge		
		F	%	F	%	
Dyspnea						
Yes	178(82.0)	70	87.5	108	78.8	0.109
No	39(18.0)	10	12.5	29	21.2	
Cough						
Yes	112(51.6)	35	43.8	77	56.2	0.077
No	105(48.4)	45	56.2	60	43.8	
Fever						
Yes	81(37.3)	24	30	57	41.6	0.008
No	136(62.7)	36	70	80	58.4	
Fatigue/weakness						
Yes	72(33.2)	26	32.5	46	33.6	0.871
No	145(66.8)	54	67.5	91	66.4	
Body aches						
Yes	64(29.5)	14	17.5	50	36.5	0.003
No	153(70.5)	66	82.5	87	63.5	
Loss of taste or smell						
Yes	39(18)	13	16.2	26	19	0.614
No	178(82)	67	83.8	111	81	
Nausea/vomit/diarrhea						
Yes	31(14.3)	9	11.2	22	16.1	0.329
No	183(85.7)	71	88.8	115	83.9	
Vital signs	Median (MMV)	Death		Hospital discharge		p-value
		Median (MMV)	Median (MMV)	Median (MMV)	Median (MMV)	
Body temperature (NR 35.4°C - 37.2°C)	36(32-40)	36(34-40)		36(32-39)		0.005 [‡]
Heart rate (NR 50 - 90 bpm ^a)	85(23-180)	103(48-180)		78(23-152)		0.105 [‡]
Respiratory rate (NR 16 - 20 bpm ^b)	21(14-89)	21(12-89)		21(14-36)		0.123 [‡]
Systolic blood pressure (NR 100 - 140 mmHg)	120(54-210)	120(54-210)		120(54-120)		0.407 [‡]
Diastolic blood pressure (NR 60 - 90 mmHg)	80(38-150)	80(38-150)		80(51-136)		0.128 [‡]
SpO ₂ (NR 95 - 100%)	94(55-99)	94(60-98)		93(55-99)		0.296 [‡]

Caption: n-sample; F-frequency; NR - Normal range; MMV - minimum and maximum values; SpO₂ - oxygen saturation

Note: p-values were calculated using the χ^2 test and the Mann-Whitney U test ([‡]); a-beats per minute; b-breaths per minute

Source: The authors.

Table 3 shows the hematological and biochemical parameters at hospital admission and before death or discharge. At hospital admission, most patients presented lymphopenia, increased prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT), increased lactic acid and C-Reactive Protein (CRP). Additionally, 43.4% presented hemoglobin below the normal and 32.7% had leukocytosis. Increased D-dimer, urea, creatinine, or CRP levels were

associated with the death outcome ($P < 0.05$) (Table 3). Before the patient's death or hospital discharge, we observed that low hemoglobin ($p = 0.001$), leukocytosis ($p < 0.001$), lymphopenia ($p = 0.032$), decreased platelets ($p < 0.001$), pH, and blood oxygen saturation (SpO_2) ($p < 0.001$) and increased D-dimer ($p = 0.032$), AST ($p = 0.024$), urea ($p < 0.001$), creatinine ($p < 0.001$), lactic acid ($p = 0.007$), and CRP ($p = 0.001$) levels were related to greater hospital mortality (Table 3).

Table 3 - Hematological and biochemical parameters of COVID-19 patients on admission and before death or hospital discharge

Variables	F	F (%)	Patient Outcomes				p-value
			Death		Hospital discharge		
			F	%	F	%	
Hospital admission							
Hemoglobin (NR M:13.5-17.5 g/dL; W:11.5-15.0 g/dL)	196						
Normal range		111(56.0)	36	48.6	75	61.5	0.079
Value below the normal		85(43.4)	38	51.4	47	38.5	
White blood cells (NR 4.000-10.000/mm ³)	196						
Normal range		116(59.2)	38	51.4	78	63.9	0.174
Value below the normal		16(8.2)	06	8.1	10	8.2	
Value above the normal	64(32.7)	30	40.5	64	27.9		
Lymphocytes (NR 20-30%/mm ³)	87						
Normal range		02(2.3)	00	0.0	02	4.9	0.207
Value below the normal		84(96.6)	45	97.8	39	46.4	
Value above the normal	01(2.2)	01	2.2	00	0.0		
Platelets (NR 150.000-450.000/ mm ³)	195						
Normal range		164(84.1)	61	83.6	103	84.4	0.873
Value below the normal		31(15.9)	12	16.4	19	15.6	
PT (NR 11 - 13 s)	60						
Normal range		04(6.7)	03	6.7	1	6.7	1.000
Value above the normal		56(93.3)	42	93.3	56	93.3	
aPTT (NR 25 - 35 s)	58						
Normal range		26(44.8)	19	42.2	07	53.8	0.458
Value above the normal		32(55.2)	26	57.8	06	46.2	
D-dimer (NR 0.5 µg/mL)	106						
Normal range		57(53.8)	19	40.4	38	64.4	0.014
Value above the normal		49(46.2)	28	59.6	21	35.6	
ALT (NR M: 0-58 UI; W: 0-40 UI)	125						
Normal range		91(72.8)	39	81.2	52	67.5	0.094
Value above the normal		34(27.2)	09	18.8	25	32.5	
AST (NR M: 0-46 UI; W: 0-40 UI)	128						
Normal range		77(60.2)	29	59.2	48	60.8	0.860
Value above the normal		51(39.8)	20	40.8	31	39.2	
Urea (NR 10-50 mg/dL)	192						
Normal range		127(66.1)	36	48.6	91	77.1	<0.001
Value above the normal		65(33.9)	38	51.4	27	22.9	
Creatinine (NR 0.4-1.3 mg/dL)	112						
Normal range		91(81.2)	28	63.6	63	92.6	<0.001
Value above the normal		21(18.8)	16	36.4	05	7.4	
Lactate (NR 0.5-2.2 mmol/L)	109						
Normal range		94(86.2)	41	83.7	53	88.3	0.482
Value above the normal		15(13.8)	08	16.3	07	11.7	
CRP (NR 0-5mg/L)	189						
Normal range		19(10.1)	01	1.4	18	15.7	0.001
Value above the normal		170(89.9)	73	98.6	97	84.3	
pH (NR 7.35 - 7.45)	201						
Normal range		96(47.8)	42	56.8	54	42.5	<0.001
Value below the normal		22(10.9)	15	20.3	07	5.5	
Value above the normal	83(41.3)	17	23	66	52		
pO ₂ (NR 80-100 mmHg)	199						
Normal range							
Value below the normal							

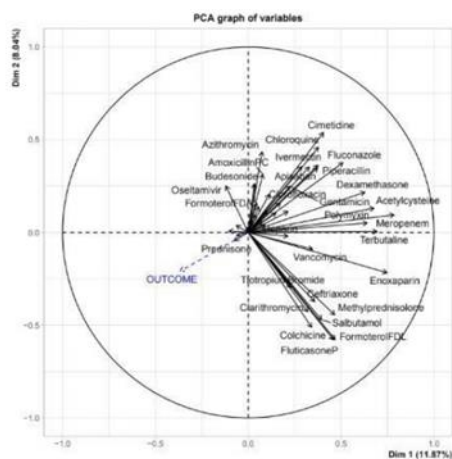
Variables	F	F (%)	Patient Outcomes				p-value
			Death		Hospital discharge		
			F	%	F	%	
Normal range		26(13.1)	13	17.6	13	10.4	0.327
Value below the normal		148(74.4)	53	71.6	95	76.0	
Value above the normal		25(12.6)	08	10.8	17	13.6	
SpO ₂ (NR 96-100%)	193						
Normal range		53(27.5)	16	22.2	37	30.6	0.208
Value below the normal		140(72.5)	56	77.8	84	69.4	
Value above the normal							
Hospital discharge or before death							
Hemoglobin (NR M:13.5-17.5 g/dL; W:11.5-15.0 g/dL)	167						
Normal range		56(33.5)	13	19.1	43	43.4	0.001
Value below the normal		111(66.5)	55	80.9	56	56.6	
Value above the normal							
White blood cells (NR 4.000-10.000/mm ³)	166						
Normal range		95(57.2)	23	34.8	72	72.0	< 0.001
Value below the normal		71(42.8)	43	65.2	28	28.0	
Value above the normal							
Lymphocytes (NR 20-30%/ mm ³)	80						
Normal range		05(6.2)	02	4.3	03	9.1	0.032
Value below the normal		74(92.5)	45	95.7	29	87.9	
Value above the normal		0.1(1.2)	00	0.0	01	3.0	
Platelets (NR 150.000-450.000/ mm ³)	165						
Normal range		130(78.8)	42	63.6	88	88.9	< 0.001
Value below the normal		35(21.2)	24	36.4	11	11.1	
Value above the normal							
PT (NR 11 - 13 s)	66						
Normal range		06(9.1)	3	5.4	03	30	1.000
Value below the normal		60(90.9)	53	94.6	07	70	
Value above the normal							
aPTT (NR 25 - 35 s)	64						
Normal range		17(26.6)	12	23.1	05	41.7	0.189
Value below the normal		47(73.4)	40	76.9	07	58.3	
Value above the normal							
D-Dimer (NR 0-0.5 µg/mL)	122						
Normal range		63(51.6)	19	39.6	44	59.5	0.032
Value below the normal		59(48.4)	29	60.4	30	40.5	
Value above the normal							
ALT (NR M: 0-58 UI; W: 0-40 UI)	125						
Normal range		69(55.2)	29	60.4	40	51.9	0.354
Value below the normal		56(44.8)	19	39.6	37	48.1	
Value above the normal							
AST (NR M: 0-46 UI; W: 0-40 UI)	126						
Normal range		66(52.4)	19	39.6	47	60.3	0.024
Value below the normal		60(47.6)	29	60.4	31	39.7	
Value above the normal							
Urea (NR 10-50 mg/dL)	192						
Normal range		101(52.6)	11	14.7	90	76.9	< 0.001
Value below the normal		91(47.4)	64	85.3	27	23.1	
Value above the normal							
Creatinine (NR 0.4-1.3 mg/dL)	186						
Normal range		123(6.1)	28	38.9	95	83.3	< 0.001
Value below the normal		63(33.9)	44	61.1	19	16.7	
Value above the normal							
Lactate (NR 0.5-2.2 mmol/L)	120						
Normal range		100(83.3)	42	73.7	58	92.1	0.007
Value below the normal		20(16.7)	15	26.3	05	7.9	
Value above the normal							
CRP (NR 0-5mg/L)	189						
Normal range		19(10.1)	01	1.4	18	15.7	0.001
Value below the normal		170(89.9)	73	98.6	97	84.3	
Value above the normal							
pH (NR 7.35 - 7.45)	187						
Normal range		67(35.8)	15	21.1	52	44.8	< 0.001
Value below the normal		56(29.9)	47	66.2	09	7.8	
Value above the normal		64(34.2)	09	14.1	55	47.4	
pO ₂ (NR 80 - 100 mmHg)	177						
Normal range		40(22.6)	16	23.2	24	22.2	0.191
Value below the normal		111(62.7)	47	68.1	64	59.3	
Value above the normal		26(14.7)	06	8.7	26	14.7	
SpO ₂ (NR 96 - 100%)	175						
Normal range		59(33.7)	11	15.9	48	45.3	< 0.001
Value below the normal		116(66.3)	58	84.1	58	54.7	
Value above the normal							

Caption: F-frequency, NR-Normal range, M-Men, W-Women, PT-Prothrombin Time, aPTT-Activated Partial Thromboplastin Time, ALT-Alanine Transaminase, AST-Aspartate Transaminase, CRP-C-Reactive Protein, pO₂- Oxygen pressure, SpO₂-Oxygen saturation
Note: p-values were calculated using the χ^2 test

Source: The authors.

Figure 1 highlights the statistical relationship between the medications used in the COVID-19 treatment (or its complications) and the clinical outcomes (death or hospital discharge). Each drug was represented by a vector, as well as the outcome, highlighted in dashed. The direction in which the dashed arrow points indicates hospital discharge, whereas the opposite direction indicates death. Prednisone and acetylsalicylic acid are associated with hospital discharge, whereas chloroquine, cimetidine, dexamethasone, and others are correlated with death. The correlations (and their respective p-values), showed in Figure 1, between drugs and outcomes were also tabulated (Table 4). Enoxaparin was the most prescribed drug (88%) during the study period, while the most prescribed antibiotics were azithromycin, clarithromycin, and ceftriaxone. The most used anti-inflammatory drugs were dexamethasone, methylprednisolone, and colchicine. The antiviral oseltamivir was used by 37% of the patients and the antimalarial chloroquine by 28% of the patients. Ivermectin (73%) and acetylcysteine (65%) were also extensively administered. We noticed that drugs used more prevalently in the hospital unit for the treatment of COVID-19 during the study period — such as enoxaparin, dexamethasone, ivermectin, acetylcysteine, chloroquine, and clarithromycin — were correlated with morbidity and mortality in the municipality ($P < 0.05$) (Table 4).

Figure 1 - Space of variables in a principal component analysis (PCA): pharmacological treatments used in COVID-19 patients versus clinical outcomes



Source: The authors.

Table 4 Correlations between medications used in COVID-19 patients and clinical outcomes

PRESCRIBED MEDICATIONS (classes ¹)	F (%)	Correlations	p-value
ANTIMICROBIALS			
Antibacterial			
Amikacin	03(1.4)	-0.1387	0.038
Amoxicillin + potassium clavulanate	09(4.2)		
Amoxicillin		-0.1174	0.079
Potassium clavulanate		-0.1295	0.081
Ampicillin	01(0.5)	-0.0881	0.189
Azithromycin	111(51)	0.0022	0.974
Cefepime	04(1.8)	-0.1221	0.068
Ceftriaxone	98(45)	-0.1105	0.099
Ciprofloxacin	06(2.7)	-0.1130	0.092
Clarithromycin	53(24)	-0.1479	<0.001
Clindamycin	04(1.8)	0.0762	0.2558
Gentamicin	03(1.4)	-0.0984	0.142
Levofloxacin	21(9.7)	-0.0725	0.280
Meropenem	29(13.4)	-0.2643	<0.001
Oxacillin	02(0.9)	-0.0935	0.163
Piperacillin + tazobactam	43(19.8)		
Piperacillin		-0.2672	<0.001
Tazobactam		-0.2897	<0.001
Polymyxin	13(5.9)	-0.1973	<0.001
Vancomycin	34(15.7)	-0.0954	0.155
Antifungal			
Amphotericin B	01(0.5)	-0.0881	0.1888
Fluconazole	15(6.9)	-0.2126	0.0014
Antiviral			
Acyclovir	03(1.4)	-0.0340	0.613
Oseltamivir	80(37)	0.1189	0.0758
Antiparasitic			
Chloroquine	60(28)	-0.2309	<0.001
Hydroxychloroquine	05(2.3)	0.0995	0.138
Ivermectin	159(73)	-0.1960	0.003
ANTI-INFLAMMATORY			
Dexamethasone	174(80)	-0.2568	<0.001
Formoterol fumarate dihydrate + budesonide (Alenia)	06(2.8)		
Formoterol fumarate dihydrate		-0.0828	0.217
Budesonide		-0.0828	0.217
Formoterol fumarate dihydrate + fluticasone propionate (Lugano)	04(1.8)		
Formoterol fumarate dihydrate		0.0704	0.294
Fluticasone propionate		0.0760	0.257
Hydrocortisone	22(10)	0.0328	0.6252
Methylprednisolone	67(30)	-0.1029	0.125
Prednisone	07(3.2)	0.1152	0.085
Tenoxicam	01(0.5)	0.0509	0.449
ANTICOAGULANT			
Apixaban	01(0.5)	-0.0881	0.189
Enoxaparin	192(88.4)	-0.2372	<0.001
Heparin	22(09)	0.0283	0.674
BRONCHODILATOR			

PRESCRIBED MEDICATIONS (classes ¹)	F (%)	Correlations	p-value
Salbutamol	46(21)	-0.2647	<0.001
Tiotropium bromide	05(2.3)	0.0569	0.397
Terbutaline	79(36)	-0.3553	<0.001
ANALGESIC			
Acetylsalicylic acid (ASA)	06(2.8)	0.0865	0.197
MISCELLANEOUS			
Acetylcysteine	140(65.5)	-0.3553	<0.001
Cimetidine	35(14.7)	-0.2360	<0.001
Colchicine	57(26)	-0.1232	0.066
Dexchlorpheniramine	01(0.5)	0.0509	0.449
Dobutamine	06(2.8)	-0.1563	0.019
Tocilizumab	01(0.5)	-0.0881	0.189
Tranexamic acid	06(2.8)	-0.1606	0.016

Caption: F-frequency

Note: positive (significant) correlations indicate a correlation with hospital discharge and negative (significant) correlations indicate a correlation with death outcome. ¹ Considering the main/most common use
Source: The authors.

Several clinical-epidemiological characteristics may be associated with increased severity and/or mortality of COVID-19.¹⁴ The reasons for the different clinical outcomes may be multifactorial and include biological, environmental, and social factors. The analysis of these elements is important to direct public health policy efforts, to guide clinical care, and to predict the need for surveillance, prevention, and further intervention in specific populations.¹⁵ In our study, outcome of COVID-19 patients was influenced by patient-related factors, such as age and comorbidities, corroborating the literature;^{16,17} additionally, therapeutic interventions and the choice of medication also affected morbimortality. These results reinforce the need for preventive actions and adequate clinical protocols in the treatment of hospitalized COVID-19 patients.

According to previous studies, SAH and cardiovascular diseases were the main comorbidities for the progression of COVID-19.^{18,19} SARS-CoV-2 can exacerbate these underlying diseases and/or induce new pathologies, due to the high inflammatory burden induced by the infection. Cardiovascular disorders have a pathophysiology related to the renin-angiotensin system (RAS) and some pharmacological inhibitors of RAS can increase the availability of ACE2 receptors (on the cell surface) that interacts with SARS-CoV-2 spike protein, increasing the entry of the virus into the lungs and heart.¹⁸ As observed in our study, there was no significant influence of previous lung disease on morbidity and mortality. Although SARS-CoV-2 first enters the human body via the airways, infecting the lung, the high density of ACE2 receptors in the vessels greatly affect the vascular system, which is why some studies have proposed that COVID-19 is potentially more a vascular disease than a pulmonary disease.²⁰

Previous studies showed that fever and cough are the most common symptoms in patients treated in a hospital unit.^{21,22} In our study, the most common sign was increased body

temperature, which was related to the death outcome. High temperature (fever) is a factor that activates blood clotting, which can also compromise the synthesis of red blood cells and hemoglobin, intensifying hypoxia, and decreasing SpO₂.²³ Changes in hematological and biochemical parameters can be used to predict SARS-CoV-2 infection, being an important auxiliary diagnostic tool in cases of test failures for COVID-19. Additionally, there is a relationship between these variations and mortality, implying the need to carefully monitor these parameters and early intervention.^{24,25}

Table 3 shows results that are intrinsically related to the pathogenesis of the disease, indicating that at the beginning of the infection neutrophils are spared, and lymphocytes are suppressed. Notably, lymphocytes have ACE2 receptors for the SARS-CoV-2 and can be a target of infection. Generally, the intensification or maintenance of lymphopenia, with the disease evolution, shows a poor prognosis, which corroborates the associations obtained in this study. The observed leukocytosis may indicate a superinfection or some bacterial co-infection. In these cases, other inflammatory markers such as IL-6 and procalcitonin could be evaluated, in addition to microbiological tests to determine the causal infection and appropriate treatment.²⁵ C-reactive protein (CRP), induced by several inflammatory mediators, can be used as an acute biomarker of COVID-19, and the increase in its levels is also related to the increase in the severity of the disease.^{24,25} Some studies state that low lymphocyte counts, D-dimer, and CRP elevations are predictive parameters of COVID-19 and may be associated with mortality.^{25,26} Terpos et al.²⁷ reported that thrombocytopenia, elevated D-dimer, prolonged PT, and aPTT result in widespread changes in intravascular coagulation, in addition to increased levels of CRP, IL-6, lactate, and lactate dehydrogenase (LDH).

Low hemoglobin level also plays a significant role as a poor prognostic factor during hospitalization. Anemia related to death can be explained by the direct action of the virus on the erythrocyte structure (stimulating disseminated intravascular coagulation) and hemoglobin. The virus removes iron ions from red blood cells, reducing the hemoglobin's ability to transport oxygen, which leads to an abrupt drop in oxygen saturation, thus leading to dyspnea.²⁸ In the most severe cases, this leads to tissue hypoxia, explaining the increased lactic acid and LDH. The decreased pH and the increased CO₂ and lactate levels in the blood determine intense hypoxia, harming organs such as the liver and kidney, altering the concentrations of AST, ALT, urea, and creatinine. Moreover, the use of some drugs during hospitalization, such as clarithromycin and chloroquine, can also lead to changes in laboratory parameters, especially in liver and kidney function tests, intensifying the damage caused by the virus.²⁹

Thrombocytopenia is relatively common in patients with COVID-19 and is associated with an increased risk of death. However, many patients with severe forms of the disease still do not present this finding at hospital admission³⁰,

which is consistent with the results obtained. The decrease in platelets can be caused by the continuous clotting process; some patients can also present thrombocytosis, since the interleukins IL-1 β and IL-6 stimulate platelet proliferation. This paradoxical situation, however, reflects only on the phase and not the severity of the disease.³¹

Several medications prescribed in the hospital unit of this study have indications for the treatment of other diseases. Generally, the introduction of these drugs into COVID-19 therapy is based on the pathophysiology of the disease and/or experiences with similar viruses. Changes in blood coagulation, probably caused by COVID-19 induced inflammation, leads to thrombus formation in several organs, reducing blood flow, and to the patients' worst clinical condition.³² Thus, anticoagulants have been proposed in prophylactic doses to reduce COVID-19 mortality. However, the use in patients with a D-dimer lower than 1 $\mu\text{g/mL}$ does not seem to generate benefits.³³ Conversely, these medications cause adverse reactions, serious poisoning, and contribute to increased hospitalizations, morbidity, mortality, and treatment costs.³⁴ Based on our results and the lack of data on the safety of therapeutic and prophylactic anticoagulation, we suggest for treatments and evaluation of parameters that indicate thrombotic changes to be individualized, considering the risk/benefit for the patient.^{33,35}

Although not always recommended in viral pneumonia, antibiotics are used to prevent or to control secondary bacterial infections and sepsis. Macrolides, such as azithromycin, amikacin, and clarithromycin, are quite effective in preventing secondary lung infections in patients with viral pneumonia, in addition to demonstrating a significant anti-inflammatory effect in the airways,⁽³⁶⁾ justifying their use in the treatment of COVID-19. Steroid anti-inflammatory drugs, such as methylprednisolone and dexamethasone, have been shown to be effective in reducing mortality, but at low doses, since they delay viral clearance due to immunosuppressive action.^{36,3)} However, we found that the use of some antibiotics, as well as the use of dexamethasone, was correlated with death, which may be linked to dose and/or other pharmacological factors.

Acetylcysteine was also widely used in the studied hospital, due to mucolytic and antioxidant properties. Several extrapulmonary organ injuries in COVID-19 may be associated with an increase in cytokines and reactive oxygen species, which worsened clinical conditions.³⁸ In our study, acetylcysteine was correlated with death. The administration of excess antioxidants can disable the innate phagocytic response and immune response transition, by interfering with the amount of oxidants released by neutrophils and monocytes, which are essential for an adequate immune response to pathogens.³⁹

In general, the choice of medication for hospitalized COVID-19 treatment can be related to adverse effects that cause more damage to the body, contributing to prolonged hospitalization time and worse clinical prognosis, with

higher risk of death. Notably, some of these medications are recommended for patients in critical condition under intensive care. Therefore, it is essential to highlight that the correlations obtained in this study do not necessarily represent cause and effect. The drug may be statistically correlated with death and not be the cause of this outcome. The interpretation of these results should be limited to the sample size, as well as factors not considered in our analyses, such as the genetic and clinical characteristics of the patients and drug interactions that can alter the drugs metabolism and, consequently, increase their toxicity.

Thus, these analyzes provide significant information on clinical management, since it demonstrates the possibility of death being correlated with pharmacological treatments. This highlights the need for greater caution in prescriptions and rational use of medications, based on the risk/benefit ratio, on the patients' characteristics as well as the monitoring of laboratory and imaging parameters, in order to avoid further damage to health and high expenses for health institutions. Moreover, the analysis of evidence will contribute to clinical decision making, and, regarding public health systems, will contribute to prevent further damage to people's health and new outbreaks of the disease.

As limitations of the study, it is recognized that the development of cross-sectional observational studies does not allow the development of causal relationships. In addition, the results from data collected from medical records are susceptible to insufficient quality of records. However, carrying out the study in accordance with the informed design made it possible to collect data for the generation of hypotheses. In addition, the option for data collection in a reference hospital in the treatment of COVID-19 minimized the risk of bias in the results.

4 Conclusion

Significant factors associated with morbidity and mortality were revealed, as well as the influence of the conditions prior to hospital admission, including advanced age, SAH and heart disease, as well as the use of some drugs and other therapeutic interventions. Medications used more frequently in the studied hospital for the treatment of COVID-19, such as enoxaparin, dexamethasone, ivermectin, acetylcysteine, chloroquine, and clarithromycin, were correlated with morbidity and mortality.

We noted that the alterations in clinical laboratory testing along the course of the disease were statistically associated with the death outcome, including anemia, leukocytosis, lymphopenia, thrombocytopenia, decreases in pH and of blood oxygen saturation (SpO₂), and elevations of D-dimer, AST, urea, creatinine, lactic acid, and CRP. In this scenario, the importance of developing individual clinical-epidemiological profiles is highlighted, as it can contribute to the understanding of the disease evolution and, consequently, to the direction of clinical decisions. Furthermore, we emphasize the need to evaluate the risk/benefit of treatments and appropriate

clinical protocols in the treatment of hospitalized patients with COVID-19 to avoid further damage to health and unnecessary expenses.

Acknowledgements

This study was supported by the Coordination of Superior Level Staff Improvement - Brazil (CAPES, Finance Code 001). We also thank all health professionals at Santa Casa de Alfenas who contributed to the study.

References

- Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review. *J Infect Public Health* 2020;13(5):667-73. doi: 10.1016/j.jiph.2020.03.019.
- Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1063-9. doi: 10.1515/cclm-2020-0240.
- Sifuentes-Rodriguez E, Palacios-Reyes D. COVID-19: The outbreak caused by a new coronavirus. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2020;77(2):47-53. doi: 10.24875/BMHIM.20000039.
- WHO - World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Genbra: WHO; 2022.
- Kolifarhood G, Aghaali M, Mozafar Saadati H, Taherpour N, Rahimi S, et al. Epidemiological and clinical aspects of COVID-19: a narrative review. *Arch Acad Emerg Med* 2020;8(1):e41.
- Freitas ARR, Giovanetti M, Alcantara LCJ. Emerging variants of SARS-CoV-2 and its public health implications. *IAJMH* 2021;4:1-8. doi: 10.31005/iajmh.v4i.181
- Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci Bras* 2020;21(5):343-60. doi: 10.1631/jzus.B2000083.
- Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein. *Viruses* 2012;4(6):1011-33. doi: 10.3390/v4061011.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak: an update on the status. *Mil Med Res* 2020;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
- Yousef B, Valizadeh S, Ghaffari H, Vahedi A, Karbalaei M, Eslami M. A global treatment for coronaviruses including COVID-19. *J Cell Physiol* 2020;235(12):9133-42. doi: 10.1002/jcp.29785.
- Oliveira WK, Duarte E, França GVA, Garcia LP. How Brazil can hold back COVID-19. *Epidemiol Serv Saude* 2020;29(2). doi: 10.5123/S1679-49742020000200023
- Vieira CM, Franco OH, Restrepo CG, Abel T. COVID-19: The forgotten priorities of the pandemic. *Maturitas* 2020;136:38-41. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.04.004
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61:344-9. doi:10.1136/bmj.39335.541782.AD.
- Marin BG. Predictors of COVID-19 severity: a literature review. *Rev Med Virol* 2021;31(1):1-10. doi: 10.1002/rmv.2146.
- Ahrenfeldt LJ, Otavova M, Christensen K, Lindahl-Jacobsen R. Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe. *Wien Klin Wochenschr* 2021;133:393-8. doi: 10.1007/s00508-020-01793-9.
- Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, Peter K. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovasc Res* 2020;116(14):2197-2206. doi: 10.1093/cvr/cvaa284.
- Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(1):110-8. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006.
- Chang WT, Toh HS, Liao CT, Yu WL. Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review. *Am J Med Sci* 2021;361(1):14-22. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.002.
- Trump S, Lukassen S, Anker MS, Chua RL, Liebig J, Thürmann L, et al. Hypertension delays viral clearance and exacerbates airway hyperinflammation in patients with COVID-19. *Nat Biotechnol* 2021;39:705-16. doi:10.1038/s41587-020-00796-1
- Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 – a vascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2021;31:1-5. doi: 10.1016/j.tem.2020.10.005.
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Sharp AL, Huang BZ, Broder B, Smith M, Yuen G. Identifying patients with symptoms suspicious for COVID-19 at elevated risk of adverse events: The COV-AS score. *Am J Emerg Med* 2021;46:489-94. doi: 10.1016/j.ajem.2020.10.068.
- Castro RA, Frishman WH. Thrombotic Complications of COVID-19 Infection: a review. *Cardiol Rev* 2021;29(1):43-7. doi: 10.1097/CRD.0000000000000347.
- Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19: a systematic review. *Life Sci* 2020;254:1-13. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788.
- Bilgic F. Roles of certain biochemical and hematological parameters in predicting mortality and ICU admission in COVID-19 patients. *Rev Assoc Med Bras* 2021;67: 67-73. doi: 10.1590/1806-9282.67.
- Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect* 2020;81(1):e6-e12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020;95(7): 834-47. doi: 10.1002/ajh.25829.
- Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas LZ, Roa-Diaz ZM, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Epidemiol* 2020;35:763-73. doi: 10.1007/s10654-020-00678-5.
- Bergamashi G, Andreis FB, Aronico N, Lenti MV, Barteselli C, Merli S, et al. Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. *Clin Exp Med* 2021;21(2):239-46. doi: 10.1007/s10238-020-00679-4.

30. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(23): 2950-73. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
31. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1116-20. doi: 10.1515/cclm-2020-0188
32. Benhamou D, Keita H, Ducloy-Bouthors AS. Coagulation changes and thromboembolic risk in COVID-19 obstetric patients. *Anaesth. Crit Care Pain Med* 2020;39:351-53. doi: 10.1016/j.accpm.2020.05.003.
33. Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl LR, Lo Y, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost* 2020;120(12):1691-9. doi: 10.1055/s-0040-1720978.
34. Melo JRR, Duarte EC, Moraes MV, Flek K, Arrais PSD. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. *Cad Saúde Pública* 2021;37(4):1-5. doi:10.1590/0102-311X00053221
35. Ali MAM, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med* 2021;31:143-60. doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.004
36. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J* 2021;97:312-20. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.
37. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
38. Zhou N, Yang X, Huang A, Chen Z. The Potential Mechanism of N-acetylcysteine in Treating COVID-19. *Curr Pharm Biotechnol* 2021;22(12):1584-90. doi: 10.2174/1389201021999201228212043.
39. Cerdeira CD, Chavasco JK, Brigagão MRPL. TEMPOL decreases the levels of reactive oxygen species in human neutrophils and impairs their response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Rev Colomb Cienc Quim Farm* 2022;51(1):122-50. doi:10.15446/rcciquifa.v51n1.102682

ANEXO B – Artigo publicado referente à etapa E

Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology
<https://doi.org/10.1007/s00210-024-03298-y>

REVIEW



Sotrovimab in the treatment of coronavirus disease-2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

Ana Flávia da Silva Amorim¹ · Joselin Valeska Martinez Sobalvarro² · Larissa Helena Torres¹ · Tiago Marques dos Reis³

Received: 27 May 2024 / Accepted: 12 July 2024

© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2024

Abstract

This study was carried out to verify the evidence regarding the effectiveness and safety of sotrovimab in patients with COVID-19. This is a systematic review of randomized clinical trials retrieved from the PubMed, Embase, Scopus, Lilacs, and Cochrane Library databases. The risk of bias was measured using the Cochrane Risk and Bias Checklist (RoB 2). For the meta-analysis, RStudio Version 2024.04.2 software was used. The certainty of evidence was assessed using GRADE. The study protocol was registered in PROSPERO (CRD42022355786). A total of 1893 studies were identified and four were included in the study. The total population consisted of 5470 patients with COVID-19, 1921 (35%) in the sotrovimab group and 3549 (65%) in the control group (placebo or BR11-196 + BR11-198 or casirivimab + imdevimab or bamlanivimab + etesevimab, administered in a similar way to sotrovimab, in a single dose with a 60-min intravenous infusion). For the effectiveness outcome, three studies presented low risk and one high risk of bias, while for safety all presented high risk of bias. The meta-analysis showed no significant difference between the sotrovimab and control groups in terms of hospitalization rates (95% confidence interval (CI) – 2.10–0.51; $p=0>0.05$), use of invasive mechanical ventilation (95% CI – 2.78–0.65; $p=0.35$) and mortality (95% CI – 0.92–0.59; $p=0.39$). However, sensitivity analysis showed that sotrovimab may be effective in reducing hospitalization rates compared to the control (IV = – 1.57; 95% CI – 2.41–0.73; $p=0.99$). The use of sotrovimab in the treatment of patients with COVID-19 had no significant impact on mortality and need for mechanical ventilation and did not appear to be safer compared to controls. However, there was evidence of effectiveness in reducing the rate of hospitalization, although the certainty of the evidence is moderate and the risk of bias is high.

Keywords Sotrovimab · COVID-19 · Effectiveness · Safety

Introduction

Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) has emerged as a major public health challenge. According to the World Health Organization, the number of reported cases of coronavirus disease-2019 (COVID-19) exceeds 775 million, with an estimated 7,000,000 deaths worldwide (WHO, 2024). In Brazil, approximately 39 million people have already been infected with the virus with approximately 712,000 fatalities (Brasil 2024).

Despite the development of vaccines, the search for effective therapeutic alternatives for the disease remains crucial due to the potential for new variants to emerge and escape current prevention and treatment methods. Furthermore, it is important to consider that a portion of the population remains unvaccinated, either due to personal choice or some contraindications. Additionally, individuals with weakened

✉ Larissa Helena Torres
larissa.torres@unifal-mg.edu.br

✉ Tiago Marques dos Reis
tiago.reis@unifal-mg.edu.br

Ana Flávia da Silva Amorim
anaflavia.silva@unifal-mg.edu.br

Joselin Valeska Martinez Sobalvarro
joselinvale200912@gmail.com

¹ Department of Food and Drugs, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Alfenas, Alfenas, Brazil

² Health Sciences Sector, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil

³ Department of Clinical and Toxicological Analysis, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Federal University of Alfenas, Alfenas, Brazil

immune systems are more likely to exhibit a diminished response to vaccination, rendering them more susceptible to severe manifestations of the disease (Izumo et al. 2022).

The development of new therapies for COVID-19 has involved the use of monoclonal neutralizers, which look promising in the early stages of the disease (Robinson et al. 2022). Sotrovimab (Xevudy®), also known as VIR7831 or GSK4182136, is a humanized anti-SARS-CoV-2 IgG1 monoclonal antibody (mAb) produced by genetic engineering. Its target is a highly conserved epitope of the SARS-CoV-2 spike protein receptor-binding domain. As a result, the drug functions by obstructing the virus from infiltrating cells (Heo 2022). The U.S. Food and Drug Administration (FDA) granted emergency use authorization for sotrovimab on May 26, 2021 (FDA, 2021) based on published preliminary results from the study by Gupta et al. (2021). In Brazil, the National Health Surveillance Agency (ANVISA) approved the use of the drug for hospital purposes on September 8, 2021 (ANVISA, 2021).

The hypothetical justification for its use in the treatment of COVID-19 stems from preclinical studies that have demonstrated its viral neutralization activities *in vitro* and *in vivo* (Gorchakov et al. 2021). It was noted that when used as a prophylactic or therapeutic, sotrovimab suppressed viral replication and prevented pulmonary worsening in rats infected with SARS-CoV-2. In addition, it was observed that this mAb also provides a high barrier against viral escape, retaining antiviral activity against newer variants of SARS-CoV-2, which are associated with increased transmissibility and immune evasion, including Omicron (Destras et al. 2022; Heo 2022).

In humans, its effectiveness is controversial, and this can be partially explained by the complexity of the cells and elements of the immune system that coordinate the effective and protective host response during SARS-CoV-2 infection, since it is not limited only to the production of antibodies by plasmacytes (Dhand et al. 2022; Totschnig et al. 2022). It should be noted that the Sars-CoV-2 variant landscape has diversified dramatically with the appearance of multiple subvariants originating from Omicron strains, which occurred in late 2021 and intensified throughout 2022. These carry mutations in the spike protein, raising concerns about the effectiveness of therapeutic antibodies, consistent with recent preclinical studies showing reduced efficacy of sotrovimab (Cox et al. 2023; Lee et al. 2024), which poses a challenge to meta-analyses supporting the use of the drug, especially those developed until 2023 (Amani and Amani 2022; Deng et al. 2023).

Additionally, the high cost, the potential for inducing resistance, and the possibility of inefficacy against new virus strains have all been highlighted as noteworthy considerations (Destras et al. 2022; Huang et al. 2022; Ogawa et al. 2022; Totschnig et al. 2022). Therefore, there is a lack of

higher levels of evidence to date (Ao et al. 2022; Huang et al. 2022; Ogawa et al. 2022; Sharif-Askari et al. 2022; Totschnig et al. 2022). In view of it, the aim of this study was to verify the evidence regarding the effectiveness and safety of sotrovimab in patients with COVID-19.

Methods

A systematic review was performed in order to answer the question: "In patients with COVID-19, is sotrovimab treatment more effective and safer than a control?" The study question was structured following the acronym PICOS (Da Costa Santos et al. 2007; Sterne et al. 2019) being P (Population): patients who tested positive for COVID-19, through reverse transcriptase reaction followed by a polymerase chain reaction (RT-PCR) or SARS-CoV-2 antigen test; I (Intervention): use of sotrovimab at any dose and frequency; C (Control): placebo or other medication for COVID-19 (label or off label) at any dose and frequency; O (Outcomes): effectiveness—need for hospitalization, admission to the Intensive Care Unit (ICU), need for invasive mechanical ventilation, mortality; safety—adverse events related to the intervention, discontinuation of the intervention; and S (Studies): randomized clinical trials (RCTs).

The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) was used to report the results (Page et al. 2021). The systematic review was registered with PROSPERO (CRD42022355786).

Inclusion and exclusion criteria

RCTs conducted with people diagnosed with COVID-19, without restrictions on age, sex, ethnicity, level of severity, or comorbidity, in both outpatient and inpatient settings, undergoing drug treatment with sotrovimab were included. Studies that did not demonstrate the clinical outcomes of interest were excluded.

Search strategies

The search was conducted in the Medline (via PubMed), Embase, Scopus, Lilacs, and Cochrane Library databases in September 2022 and updated in July 2024. The search strategy was elaborated using the controlled vocabulary Medical Subject Headings (MeSH) and specific keywords, which were adapted to the databases according to their peculiarities (Supplementary File 1). Both the descriptors (terms) and their synonyms (entry terms) were considered in this process. The Boolean operators "OR" and "AND" were used for the intra and intercategory combination, respectively. No filters were used in the search. The studies found were initially exported to the Endonote® platform for the removal

of duplicates, and subsequently, to the Rayyan® platform (Ouzzani et al. 2016) for further removal of duplicates and selection of studies.

Two independent researchers (AFSA and JVMS) read the titles and abstracts, and among the selected references, they were read in full. Conflicts in decision-making were resolved by consensus with a third researcher (TMR). Excluded studies and reasons for exclusion were recorded for analysis. To identify possible relevant publications, but not indexed in the databases, a manual search was performed in the references of each included study and in the gray literature in the OpenGrey, MedRxiv, ClinicalTrials.gov, International Platform for the Registry of Clinical Trials, Registry of Clinical Trials of the European Union, and the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) using the terms “COVID-19 AND sotrovimab.” The agreement between those responsible for checking eligibility was analyzed by the Kappa coefficient, considering an adequate result above 0.60 (Landis; Koch, 1976; McHugh 2012).

Data extraction and quality assessment

Data extraction was performed independently by two researchers (AFSA and JVMS) through a standardized table in which the following variables were collected: (i) characteristics of the included studies: authors, year of publication, country, and type of study; (ii) characteristics of the participants: total number of participants, age group, sex, and level of care (outpatient, hospital); severity level; and comorbidities; (iii) characteristics of the intervention: dose, frequency and duration of treatment with sotrovimab; number of participants who received sotrovimab; (iv) characteristics of the control: dose, frequency, and duration of treatment with another drug; number of participants who received placebo or other medication; and (v) outcome characteristics: effectiveness (hospital admission rates, admission to the ICU, invasive mechanical ventilation, and mortality) and safety (adverse effects), including outcome measures. Discrepancies in the data extraction process were resolved by consensus among the researchers.

The risk of bias analysis of the included studies was performed by two researchers (AFSA and JVMS) using the Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) (Sterne et al. 2019).

Data analysis was carried out through qualitative and quantitative synthesis (meta-analysis). Meta-analyses using the inverse-variance generic approach with random effects method were performed using RStudio Version 2024.04.2 software, considering the estimated effect (TE) and the standard error (SE) with a 95% confidence interval (CI). The magnitude of heterogeneity was determined by calculating the I^2 (0 to 40% might not be important; 30 to 60% may represent moderate heterogeneity; 50 to 90% may represent

substantial heterogeneity; and 75 to 100% may represent considerable heterogeneity) with a significance level of $p < 0.10$ (Higgins et al. 2023). To perform sensitivity analyses, studies identified as having substantial to considerable heterogeneity in the leave-one-out method were omitted in a new meta-analysis.

The GRADE system was used to measure the certainty of evidence (Brasil 2014).

Results

A total of 1893 studies were identified in the databases consulted. After removing duplicates, 1315 references remained. Of these, by screening titles and abstracts, 54 were selected. After the analysis of the full texts, three were selected, according to the inclusion criteria previously established. In the grey literature, 129 records were identified, of which one reference met the inclusion criteria. Thus, four relevant references for the research were identified (Fig. 1).

Qualitative description of the included studies

The characteristics of the studies and the population are summarized in Table 1. The studies were developed in the United States (Huang et al. 2022) and Italy (Mazzaferri et al. 2022), and two were multinational—United States, Brazil, Spain, Canada, and Peru (Gupta et al. 2022) and United States, Denmark, Switzerland, and Poland (Activ-3, 2022). The four included studies were RCTs, with the control group using placebo and/or another treatment for COVID-19 (Activ-3, 2022; Gupta et al. 2022; Huang et al. 2022; Mazzaferri et al. 2022). One of the studies (Huang et al. 2022) also performed a parallel prospective observational cohort study.

The studies involved a total of 5470 patients with COVID-19, comprising 1921 (35%) in the sotrovimab group and 3549 (65%) in the control groups. The study population consisted of patients who were either ≥ 18 years old (Activ-3, 2022; Gupta et al. 2022), ≥ 50 years old (Mazzaferri et al. 2022), tested positive for COVID-19, as confirmed by RT-PCR or antigen testing (Activ-3, 2022; Gupta et al. 2022; Mazzaferri et al. 2022), and were within 4 (Mazzaferri et al. 2022), 5 (Gupta et al. 2022) or 12 (Activ-3, 2022) days of symptom onset. In one of the studies, there were no restrictions regarding the age of the participants, 99% were ≥ 18 years old, but thirty-two patients (1%) were aged between 12 and 17 years old, all with a positive test for COVID-19, as confirmed by RT-PCR or antigen test, specific for the Delta variant (Huang et al. 2022).

The COVID-19 participants in the study by Mazzaferri et al. (2022) were positive for the Delta and Omicron variants. In the study by Gupta et al. (2022) the participants

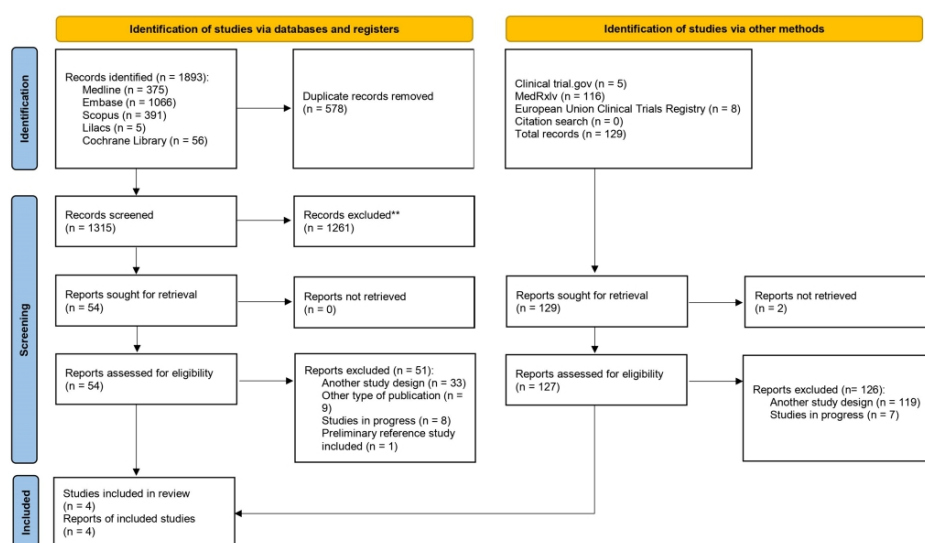


Fig. 1 PRISMA flow diagram of the study selection process (Page et al. 2021)

were also defined as having at least one of the risk factors: age ≥ 55 years, diabetes, obesity (body mass index > 30 kg/m²) chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m²), heart failure (New York Heart Association class II-IV), and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. The baseline characteristics of patients in other studies similarly indicated these and various other comorbidities. However, these conditions were not mandatory requirements for study participation (Activ-3, 2022; Huang et al. 2022; Mazzaferri et al. 2022).

Regarding disease severity, the studies included patients with mild to moderate symptoms (Gupta et al. 2022; Huang et al. 2022; Mazzaferri et al. 2022), not hospitalized patients (Gupta et al. 2022; Huang et al. 2022; Mazzaferri et al. 2022), and hospitalized patients with moderate to severe symptoms (Activ-3, 2022). Patients with severe symptoms such as shortness of breath, oxygen saturation $< 94\%$ or need for supplemental oxygen (Gupta et al. 2022; Mazzaferri et al. 2022), need for invasive mechanical ventilation, or organ failure due to COVID-19 were excluded from the surveys (Activ-3, 2022).

The characteristics of the intervention, control groups, and outcomes are summarized in Table 2. In all included studies, the intervention group received a single dose of sotrovimab 500 mg administered by intravenous (IV) infusion over one hour (Activ-3, 2022; Gupta et al. 2022;

Huang et al. 2022; Mazzaferri et al. 2022). In the control groups, patients received placebo (0.9% NaCl solution) administration similar to the intervention (Activ-3, 2022; Gupta et al. 2022); casirivimab 1200 mg + imdevimab 1200 mg administered in a single dose intravenously (Huang et al. 2022); BRII-196 1000 mg + BII-198 1000 mg in a single dose intravenously for one hour, in addition to placebo (0.9% NaCl solution) administered similarly to the intervention (Activ-3, 2022); and bamlanivimab 700 mg + etesevimab 1400 mg or casirivimab 600 mg + imdevimab 600 mg, in a single dose administered by IV infusion for one hour (Mazzaferri et al. 2022).

In one of the studies, in which treatment with mAbs, including sotrovimab and BII-196 plus BII-198 (Activ-3, 2022) was reported, the primary endpoint was time to sustained clinical recovery, defined as hospital discharge and remaining at home for 14 consecutive days, up to day 90 after randomization. The safety outcomes were mortality, serious adverse events, organ failure, and serious co-infection up to day 90 after randomization. It was observed that on day five, neither the sotrovimab group nor the BII-196 plus BII-198 group were more likely to have more favorable outcomes than the placebo group on the lung scale or on the pulmonary complications. At day 90, sustained clinical recovery was observed in 151 (85%) patients in the placebo group, 160 (88%) patients

Table 1 Characteristics of the included studies and participants

Author, year	Country	Type of study	Population (N)	COVID-19 variant	Sex, M/F ^a n (%)	Mean or median age	Level of care/gravity	Comorbidities ^a n (%)
Active-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group, 2022	Multinational ^a	Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial	536	NA	N: 308 (57/228 (43)) Intervention: 107 (59/75 (41)) Control 1: 103 (58/75 (42)) Control 2: 98 (50/78 (44))	Median N: 60 Intervention: 61 Control 1: 60 Control 2: 61	Adult patients hospitalized with moderate or severe symptoms of COVID-19 for up to 12 days (without organ failure)	<i>Intervention/Control 1/Control 2</i> BMI > 30: 102 (56/99 (56/99) (51)); BMI ≥ 40: 31 (17/26 (15/25 (44)); hypertriglyceridemia: 103 (57/97 (50/104 (48)); diabetes: 71 (39/59 (56/53)); renal insufficiency: 27 (15/13 (7/19) (11)); asthma: 19 (10/25 (13/17 (10)); heart failure: 13 (7/15 (9/8 (4))
Gupta et al. 2022	Multinational ^b	Phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial	1057	NA	N: 485 (46/572 (54)) Intervention: 229 (43/298 (57)) Control: 256 (48/273 (52))	Median N: 53 Intervention: 53 Control: 53	Non-hospitalized adult patients with mild to moderate symptoms of COVID-19 for up to 5 days (at risk of disease progression)	<i>Intervention/Control</i> BMI > 30: 330 (63/341 (64)); diabetes: 119 (23/109 (21)); asthma: 90 (17/88 (17)); chronic obstructive pulmonary disease: 34 (6/27 (5)); chronic kidney disease: 5 (< 1/8 (2)); congestive heart failure: 4 (< 1/3 (< 1))
Huang et al. 2022	United States	Cohort study and Randomized comparative efficacy study of casirivimab-imevimeab and sotrovimab	3558	Delta	N: 1639 (46/1919 (54)) Intervention: 505 (46/599 (54)) Control: 1134 (46/1320 (54))	Mean N: 53 Intervention: 53 Control: 54	Outpatients with mild to moderate symptoms	<i>Intervention/Control</i> BMI > 25: 639 (58/1453 (59)); chronic kidney disease: 46 (4/120 (5)); diabetes: 155 (14/281 (11)); Down Syndrome: 2 (0/1 (0)) disease or immunosuppressive treatment ^a : 169 (15/383 (19)) sickle cell anemia: 0 (0/4 (0)) cardiovascular disease: 181 (16/378 (15)); hypertension: 341 (31/732 (30)) respiratory condition: 243 (22/536 (22))

Table 1 (continued)

Author, year	Country	Type of study	Population (N)	COVID-19 variant	Sex, M/F ^c n (%)	Mean or median age	Level of cure/gravity	Comorbidities ^d n (%)
Mazzeferri et al. 2022	Italy	Single-blind, pragmatic, randomized clinical trial, of non-inferiority, parallel group, multicenter, and controlled	319	Delta (n = 141) Omicron (n = 170) NA (n = 8)	Delta N: 69 (49)/72 (51) Intervention: 22 (51)/21 (49) Control 1: 21 (44)/27 (56) Omicron Control 2: 26 (52)/24 (48) Omicron N: 101 (59)/69 (41) Intervention: 36 (59)/25 (41) Control 1: 30 (53)/27 (47) Control 2: 35 (67)/17 (33)	Median Delta N: 65.7 Intervention: 65.8 Control 1: 68.6 Control 2: 63.2 Omicron N: 64.5 Intervention: 64.2 Control 1: 64.8 Control 2: 65.3	Outpatients ≥ 50 with mild to moderate COVID-19 symptoms for up to 4 days after onset	Delta/Omicron ^e Smokers: 8 (5.67)/24 (14.12); BMI ≥ 30: 40 (28.37)/38 (22.35); diabetes: 3 (2.13) 6 (3.53); cardiovascular disease: 56 (39.72)/61 (38.88); chronic kidney disease: 7 (4.96)/9 (5.29); chronic liver disease: 3 (2.13)/12 (7.06); chronic lung disease: 16 (11.35) 33 (19.41); immunocompromised conditions: 17 (12.06)/15 (20.59)

N total population, mAb monoclonal antibody, M male, F female, NR not reported, NA not applicable, BMI body mass index

^aUnited States, Denmark, Switzerland, and Poland

^bUnited States, Brazil, Spain, Canada, and Peru

^cData expressed as number and percentage

^dIllness or immunosuppressive treatment was defined as history of HIV, cancer, transplant (solid organ, stem cell, or bone marrow), chemotherapy treatment, lupus, rheumatoid arthritis, or liver disease

^eThe authors divided participants according to SARS-CoV-2 variant: Delta (n = 141)/Omicron (n = 170)

Table 2 Characteristics of the intervention, control groups, outcomes and time to follow-up

Author, year	Intervention	Control	Outcomes ^a n (%)	Time to follow-up
Acti-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group, 2022	Sotrovimab 500 mg single dose, given as a 60-min IV infusion (n = 182)	1-Placebo: 0.9% NaCl solution, administration similar to the intervention (n = 178) 2-BRI-196 1000 mg + BRI-198 1000 mg, given as a 60-min IV infusion (n = 176)	Effectiveness <i>Intervention/Control I/Control 2:</i> - Invasive ventilation, ECMO, circulatory support mechanism: 6 (3)/6 (4)/9 (4.5) - Death: 14 (8)/15 (7)/17 (10)	90 days
			Safety^b <i>Intervention/Control I/Control 2:</i> - Until the 5th: 36 (20)/44 (25)/46 (26) - Until the 28th: 51 (28)/57 (63)/58 (33) - Until the 90th: 42 (23)/48 (27)/45 (26) - Infusion reaction: 18 (10)/14 (8)/23 (13)	

Table 2 (continued)

Author, year	Intervention	Control	Outcomes ^a n (%)	Effectiveness	Safety ^b	Time to follow-up
Gupta et al. 2022	Sotrovimab single dose of 500 mg given as a 60-min IV infusion (n = 528)	Placebo: 0.9% NaCl solution, administration similar to the intervention (n = 529)		<p><i>Intervention/Control:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Need for hospitalization > 24 h: 6 (1)/30 (6) - Need for ICU: 0(0)/10(2) - Use of mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation (critical): 0 (0)/4 (< 1) - Mortality from all causes in 29 days: 0 (0)/2 (< 1) 	<p><i>Intervention/Control:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Any adverse event: 114 (22)/123 (23) - Related to study treatment: 8 (2)/9 (2) - Leading to permanent discontinuation of study treatment: 0 (0)/0 (0) - Leading to dose interruption or delay: 2 (< 1)/0 (0) - Any infusion-related systemic reaction: 6 (1)/6 (1) - Related to study treatment: 0 (0)/3 (< 1) - Leading to permanent discontinuation of study treatment: 0 (0)/0 (0) - Leading to dose interruption or delay: 0 (0)/0 (0) - Any grade 3 or 4 adverse event: 15 (3)/3(7) - Any serious adverse event: 11 (2)/32(6) - Related to study treatment: 0 (0)/2 (< 1) - Fatal: 0 (0)/4 (< 1) - Related to study treatment: 0 (0)/0 (0) - Most common adverse events (≥ 1% of patients in both groups) <ul style="list-style-type: none"> - Diarrhea: 8 (2)/4 (< 1) - COVID-19 pneumonia: 5 (< 1)/22 (4) - Nausea: 5 (< 1)/9 (2) - Headache: 4 (< 1)/11 (2) 	29 days
Huang et al. 2022	Sotrovimab single dose of 500 mg given as a 60-min IV infusion (n = 1104)	Casirivimab + imdevimab single dose of 1200 mg/each given as a single dose as an IV infusion, within 10 days of the onset of COVID-19 symptoms (n = 2454)		<p><i>Intervention/Control:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Need for hospitalization: 140 (13)/291 (12) - Death: 7 (1)/12 (1) 	<p><i>Intervention/Control:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Adverse events: 6 (< 1%)/17 (< 1%) - Serious adverse events: 4 (< 1%)/7 (< 1%) 	28 days

Table 2 (continued)

Author, year	Intervention	Control	Outcomes ^a n (%)	Time to follow-up
Mazzaferri et al. 2022	Sotrovimab single dose of 500 mg given as a 60-min IV infusion (n = 107)	1-bamlanivimab 700 mg + etesevimab 1400 mg, single dose administered as a 60-min IV infusion (n = 106) 2-casirivimab 600 mg + imdevimab 600 mg, single dose administered as a 60-min IV infusion (n = 106)	Effectiveness Delta-Omicron <i>Intervention/Control</i> 1/ <i>Control</i> 2; Primary results ^d - Hospitalization: 0/0/0-0/2 (3.51)/0 - Death from any cause by the 14th: 0/0/0-0/1 (1.75)/0 Safety ^b Secondary results - Mortality from all causes until the 28th: 0/0/0-0/2 (3.51)/0	30 days

n sample, IV intravenous, ICU intensive care unit, ECMO extracorporeal membrane oxygenation, NR not reported

^aData expressed as number and percentage; n (%)

^bSafety outcomes were verified on day 5, day 28, and day 90. On days 5 and 28, the composite included death from all causes, serious adverse events, grade 3 or 4 adverse events, incident organ failure, and serious co-infection. On day 90, the composite included all outcomes on days 5 and 28, except grade 3 and 4 adverse events. Adverse events were categorized according to Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, version 23.1) codes and grouped by System Organ Class

^cThe results found for each outcome of interest were combined because the variable of interest in this review is the number of events identified

^dThe primary composite endpoint was progression of COVID-19, defined as hospitalization, need for supplemental oxygen therapy, or death from any cause by day 14

in the sotrovimab group, and 155 (88%) in the BR11-196 plus BR11-198 group.

The safety endpoint, by day 90, was achieved by 48 (27%) patients in the placebo group, 42 (23%) in the sotrovimab group, and 45 (26%) in the BR11-196 plus BR11-198 group. Regarding mortality, the sum of the results shows that 14 (8%) patients in the placebo group, 15 (7%) in the sotrovimab group, and 17 (10%) in the BR11-196 plus BR11-198 group died by day 90. Therefore, the study demonstrated that none of the mAbs were effective in improving clinical outcomes among adults hospitalized with COVID-19 (Activ-3, 2022).

In the study by Gupta et al. (2022), the frequency of patients who required hospitalization for disease control for a period greater than 24 h or died by day 29 was 1% (6 patients) ($n = 528$) and 6% (30 patients) in the placebo group ($n = 529$), with 0 and 14 patients in the respective groups requiring high-flow oxygen support or mechanical ventilation. No patients in the sotrovimab group required ICU admission while hospitalized compared with 10 patients (2%) in the placebo group who required intensive care. During the study, up to day 29 and in the follow-up period, no patients died in the sotrovimab group, while four died in the placebo group, due to COVID-19 pneumonia. The percentage of adverse events in the sotrovimab group ($n = 523$) was 22% (114 patients) and in the placebo group ($n = 526$) it was 23% (123 patients). The most common events were diarrhea with sotrovimab ($n = 8$; 2%) and COVID-19 pneumonia with placebo ($n = 22$; 4%). There was a low incidence of systemic reactions due to IV infusion (including hypersensitivity reactions), being 1% in both treatment groups, with all reactions being grade 1 or 2 (fever, shiver, dizziness, dyspnea, itching and/or rash). Thus, this study suggested that sotrovimab reduced the risk of hospitalization for all causes or death by day 29 (Gupta et al. 2022).

In the study by Huang et al. (2022) of patients with COVID-19 who received casirivimab + imdevimab ($n = 2454$) or sotrovimab ($n = 1104$), the median number of days without the need for hospitalization was 28 days for both mAb treatments. The 28-day mortality rate was less than 1% ($n = 12$) for the casirivimab + imdevimab group and the sotrovimab group ($n = 7$), and the hospitalization rate on day 28 was 12% ($n = 291$) for casirivimab-imdevimab and 13% ($n = 140$) for sotrovimab. Therefore, both treatments were associated with a reduced risk of hospitalization or death in outpatients with mild to moderate COVID-19 caused by the Delta variant. The effectiveness of these mAbs against the Delta variant appears to be similar, although pre-specified criteria for inferiority or statistical equivalence were not met (Huang et al. 2022).

In the study by Mazzaferri et al. (2022) no patient with the Delta variant required hospitalization in the sotrovimab,

bamlanivimab + etesevimab, and casirivimab-imdevimab groups. However, two (3.51%) patients with the Omicron variant required hospitalization and invasive mechanical ventilation in the bamlanivimab + etesevimab group. Regarding mortality, there were no deaths of patients with the Delta variant in the sotrovimab, bamlanivimab + etesevimab, and casirivimab-imdevimab groups, but one (1.75%) patient with the Omicron variant in the bamlanivimab + etesevimab group died by day 14 and after 30 days of randomization. Thus, it is clear that further studies are needed to determine the effectiveness of sotrovimab in preventing the progression of COVID-19 due to infection by the Omicron variant (Mazzaferri et al. 2022).

Risk of bias of included studies

In assessing the general risk of bias, three studies (Activ-3, 2022; Gupta et al. 2022; Mazzaferri et al. 2022) presented low risk and one (Huang et al. 2022) demonstrated high risk for the effectiveness outcomes analyzed. Of the studies that evaluated adverse events as safety outcomes (Activ-3, 2022; Gupta et al. 2022; Huang et al. 2022) all presented high risk (Fig. 2).

Outcome analysis of the certainty of evidence

The hospitalization outcome was observed in three included studies (Gupta et al. 2022; Huang et al. 2022; Mazzaferri et al. 2022) with a total of 4800 participants, of which it was observed that 8.5% of the sotrovimab group and 10.5% of the control group required hospitalization. The results showed no statistical difference between the sotrovimab and control groups in terms of hospitalization (95% CI -2.10 – 0.51 ; $p = 0 > 0.05$) (Fig. 3), the quality of evidence being moderate (Table 3).

One of the studies (Gupta et al. 2022) with a total of 1057 participants assessed the need for ICU admission. No patients in the sotrovimab group, while 2% in the control group required intensive care.

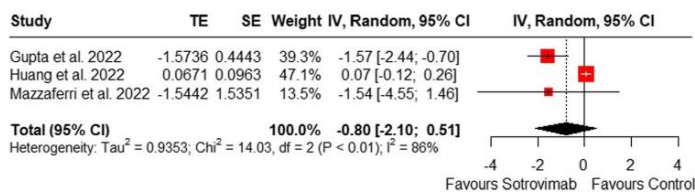
Two studies (Activ-3, 2022; Gupta et al. 2022) with a total of 1770 participants evaluated the outcome of the use of invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation, with 1.3% and 2.2% of the sotrovimab and control groups, respectively, requiring oxygen therapy. However, no statistical difference was observed between the sotrovimab and control groups (95% CI -2.78 – 0.65 ; $p = 0.35$) (Fig. 4), with moderate quality of evidence (Table 3).

Four included studies assessed the mortality outcome (Activ-3, 2022; Gupta et al. 2022; Huang et al. 2022; Mazzaferri et al. 2022) with a total of 5513 participants. It was observed that the sotrovimab group had a lower percentage of mortality compared to the control groups (1.7% versus 1.4%) and no statistical difference between the groups (95%



Fig. 2 Risk of bias of included studies (RoB 2) (Sterne et al. 2019)

Fig. 3 Forest plot of sotrovimab effectiveness according to hospitalization rate



CI - 0.92 - 0.59; $p = 0.39$) (Fig. 5). The quality of the evidence was low (Table 3).

A sensitivity analysis regarding the effectiveness of sotrovimab compared to the control for the outcome of hospitalization rate showed that the study by Huang et al. (2022) was the main contributor to the identified heterogeneity and that its omission in the analysis could result in $I^2 = 0\%$ (Fig. 6). A new meta-analysis was conducted with the omission of this study and demonstrated a pooled weighted mean difference of -1.57 (95% CI -2.41 to -0.73) in hospitalization rates, favoring the sotrovimab treatment group (Fig. 7).

Three studies, with 5151 participants, assessed the incidence of adverse events (Activ-3, 2022; Gupta et al. 2022; Huang et al. 2022). In two studies (Gupta et al. 2022; Huang

et al. 2022), sotrovimab reduced the risk of adverse events when compared to controls. However, due to the clinical heterogeneity of adverse events reported in the studies, it was not possible to perform a meta-analysis of drug safety.

Discussion

Sotrovimab was developed for the treatment of patients with mild to moderate COVID-19 to prevent disease progression. However, the lack of information about the therapeutic potential of mAbs has generated uncertainty regarding its use. The results of this study demonstrate that the drug presented significant effectiveness outcomes for the reduction in

Table 3 GRADE analysis of sotrovimab compared to placebo or other treatment in patients with COVID-19

Certainty assessment		No. of patients		Effect		Certainty		Importance				
No. of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sotrovimab	Control	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Need for invasive mechanical ventilation (follow-up: range 1 to 90 days; assessed with: rate of use of invasive mechanical ventilation)												
2	Randomized trials	Not serious	Serious ^{a,b}	Not serious	Not serious	None	12/890 (1.3%)	19/880 (2.2%)	RR -1.70 (-2.78 to 0.65)	58 fewer per 1,000 (from 82 to 8 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORANTE
Death (follow-up: range 1 days to 90 days; assessed with: death rates)												
4	Randomized trials	Serious ^{a,b}	Serious ^{a,b}	Not serious	Not serious	None	35/2082 (1.7%)	49/3431 (1.4%)	RR -0.16 (-0.92 to 0.59)	17 fewer per 1,000 (from 27 to 6 fewer)	⊕⊕○○ Low	IMPORANTE
Need for hospitalization (follow-up: range 1 days to 29 days; assessed with: hospitalization rate)												
3	Randomized trials	Serious ^{a,b}	Not serious	Not serious	Not serious	None	146/1720 (8.5%)	322/3080 (10.5%)	RR -0.80 (-2.10 to 0.51)	188 fewer per 1,000 (from 324 to 51 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORANTE

CI confidence interval, RR risk ratio

^aThere were population variations in relation to baseline characteristics (some patients vaccinated and others not vaccinated against COVID-19)

^bThere was variation in the population in relation to the level of severity of the disease

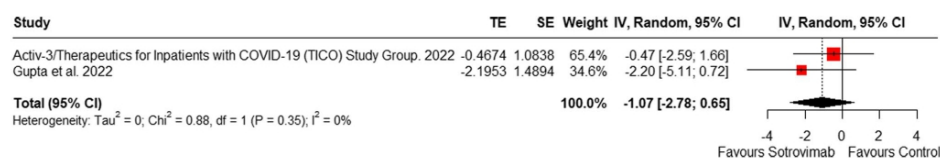


Fig. 4 Forest plot of sotrovimab effectiveness according to need for invasive mechanical ventilation

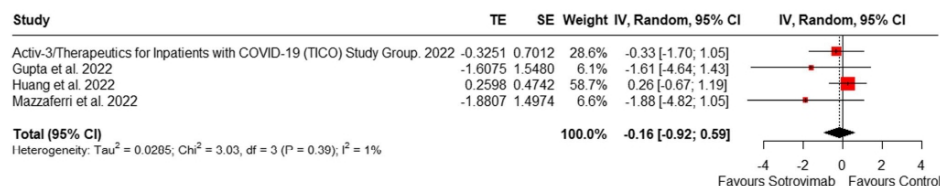


Fig. 5 Forest plot of sotrovimab effectiveness according to mortality

Fig. 6 Leave-one-out sensitivity analysis for the outcome hospitalization rate

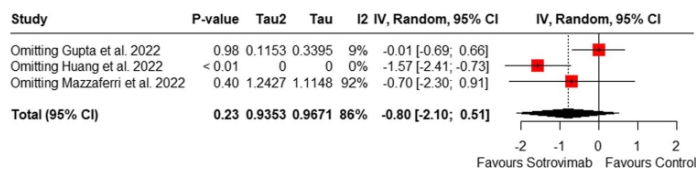
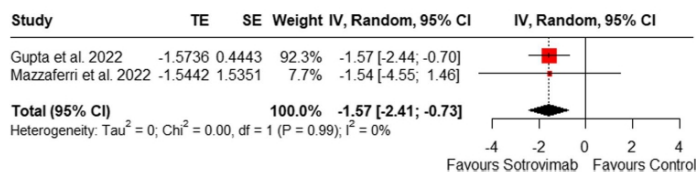


Fig. 7 Forest plot of sotrovimab effectiveness on hospitalization rate considering the sensitivity analysis



the hospitalization rate when compared to controls, similar to what was observed in other studies carried out with mAbs (Chilimuri et al. 2022; Siemieniuk et al. 2021; Vora et al. 2023; Yetmar et al. 2022). The findings were also consistent with those presented in a letter to the editor, which showed through a meta-analysis of RCTs and observational studies that the drug did not bring significant benefits in mortality rates (Ao et al. 2022). Another meta-analysis also corroborated the results obtained in terms of reducing the need for invasive mechanical ventilation and reducing the hospitalization rate with the use of the drug (Deng et al. 2023). Conflicting results were observed in another meta-analysis, which showed a significant impact on mortality, ICU need and invasive mechanical ventilation, although it agreed on

the effects of the drug in reducing the hospitalization rate (Amani and Amani, 2022). Thus, the present study stands out for ratifying the effect of sotrovimab on the hospitalization rate and resolving divergences identified in the literature through the synthesis of evidence from RCTs on the subject published to date, which are considered superior to observational studies in the pyramid of scientific evidence levels.

The study by Huang et al. (2022), which was mainly responsible for the heterogeneity among the included studies that assessed hospitalization rates, probably influenced the result of the quantitative synthesis due to the difference in TE, the small SE, and the use of a different control. Huang et al. (2022) presented a positive estimated effect (0.0671), while the other studies presented significant negative effects

(approximately -1.57), indicating a reduction in the need for hospitalization with sotrovimab treatment. This discrepancy suggests that Huang et al. did not find the same treatment benefit as the other studies, which contributes to heterogeneity. The study had a smaller standard error (0.0963) compared to the other studies. This means that its effect estimate was considered more precise. However, the combination of an estimate close to zero with a small standard error may increase heterogeneity, as it contrasts sharply with the more consistent and significant results of the other studies. In addition, it should be considered that the variation in symptom severity may be greater, since some patients received the drug in the Emergency Room (ER) and others in infusion centers with a pre-scheduled appointment, suggesting greater severity in patients who sought the ER. Thus, the severity of the disease could be the determinant of the subsequent course of the disease and not the monoclonal antibody received. Huang et al. (2022) also stated that the results obtained regarding the reduction in the risk of hospitalization or death with the use of sotrovimab would be specific to the Delta variant, based on the information that it was the dominant strain until July 2021. However, it emphasizes that the speed at which new variants emerge may exceed their investigative analyses, limiting their clinical relevance. All these facts together may have introduced variability in the results, contributing to heterogeneity.

COVID-19 is characterized by a broad spectrum of symptom severity and treatments vary according to the different stages of the disease. Patients with mild to moderate symptoms in an outpatient setting have an opportunity to prevent progression to severe disease and long-term complications. These initial symptoms individually reflect a response to the viral infection. Thus, strategically, antiviral and anti-inflammatory drugs are used, especially non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). However, these therapies are not always successful (Perico et al. 2023). Vaccines for COVID-19 have contributed to reducing the risk of infection with SARS-CoV-2 and provide protection against the worsening of the disease caused by current variants (Danza et al. 2022). However, considering that a part of the population did not receive vaccines and that some people have risk factors for severe COVID-19, there is a need to intervene with pharmacological treatments in the early stages of the disease, thus preventing the development of the hyper-inflammatory stage of the disease (Perico et al. 2023).

Due to high specificity and reliability, several mAbs have been investigated and are considered promising in the treatment of outpatients with mild to moderate COVID and at increased risk for severe disease. These are molecules produced in laboratories, derived from the B cells of an infected host that, in general, bind to the spike protein of SARS-CoV-2, preventing its entry into cells and the worsening of COVID-19 (Perico et al. 2023).

Sotrovimab is a recombinant mAb designed to increase distribution in the lungs and elevate half-life in the body (NIH, 2022). The drug binds with high affinity to an epitope of the SARS-CoV-2 spike protein, suppressing viremia and accelerating the elimination of infected cells (EMA, 2021). Its use in patients with COVID-19 was based on a set of pre-clinical studies that demonstrated its ability to neutralize the SARS-CoV-2 virus, including against the Omicron variant (Cameroni et al. 2022; Cathcart et al. 2022; EMA, 2021b; GlaxoSmithKline 2022; Planas et al. 2022; VanBlargan et al. 2022). Thus, the potency of sotrovimab was predicted to be maintained against a number of variants of interest.

The FDA recommended that the drug be administered in a single dose of 500 mg, immediately after a positive test for SARS-CoV-2 and within 10 days after the onset of symptoms (FDA, 2021). The use of the drug was limited to adult or pediatric patients aged 12 years or older, weighing at least 40 kg, who tested positive for SARS-CoV-2, had mild to moderate symptoms, and were at high risk of disease aggravation or need for hospitalization. The drug is not recommended for hospitalized patients, as there is no evidence of treatment benefits (ANVISA, 2021; FDA, 2021).

Additionally, mAbs targeting SARS-CoV-2 may be associated with worse clinical outcomes when administered to hospitalized patients with COVID-19 who require high-flow oxygen or mechanical ventilation (FDA, 2021). In this review, it was observed that most of the included studies followed the recommendation, except for the Activ-3 (2022) study, in which the patients that made up the population were hospitalized and had moderate to severe symptoms. In this study, although no efficacy of sotrovimab treatment was observed in relation to the control, the drug was also not associated with worse outcomes when administered to hospitalized patients, which is contrary to the literature (Activ-3, 2022).

Hospitalized patients with COVID-19 generally have symptoms of longer duration than outpatients, and mAb therapies may not provide additional benefit over background therapies with other antivirals and corticosteroids, which may explain their reduced efficacy in the course of the disease (Gupta et al. 2021). Furthermore, some studies have shown that the clinical benefit of mAbs is largely restricted to seronegative patients, that is, those who do not have endogenous antibodies to SARS-CoV-2 (Dong et al. 2022; Recovery Collaborative Group 2022), corroborating the results obtained with Activ-3 (2022), which did not demonstrate benefits in seropositive patients.

However, in the context of a late pandemic, other information such as clinical status, time since the onset of symptoms, the patient's underlying diseases and the dominant circulating variant may be more relevant than the serological status to predict treatment with mAbs, since one can consider endogenous seropositive patients for an earlier variant,

not implying neutralization against emerging variants (Raffi and Gottlieb 2023). Furthermore, like other drugs, mAbs, when used as antiviral agents, are likely to develop resistance due to changes caused in the viral genome that can modify the pathogenic potential of the virus, resulting in strains resistant to a specific mAb (Cox et al. 2023).

In some studies, sotrovimab maintained its neutralizing capacity against Omicron BA.1 (Cox et al. 2023; Mader et al. 2022) but showed reduced efficacy against BA.2, BA.4, BA.5, and BA.2.12.1 (Cox et al. 2023). Others have shown that the drug caused virus persistence and genetic mutations in the spike protein in some Omicron strains (FDA 2022; Rockett et al. 2022), leading to contestations as to its therapeutic potential and the suspension of approval for use by the FDA (FDA, 2022), which could be reinforced, in part, by the results of this meta-analysis. Furthermore, this highlights the need for further clinical studies to assess the drug's effectiveness against SARS-CoV-2.

As limitations of this study, we highlight the use of different controls between the included studies, in addition to differences in the population regarding vaccination and comorbidities, also was the reduced number of studies, some of which did not report the type of variant predominant in COVID-19 patients, leading to inaccurate results. However, a systematic review found evidence that intensifies questions about the effectiveness and safety of using sotrovimab in the treatment of COVID-19.

Conclusion

The results did not indicate the effectiveness of sotrovimab in the use of invasive mechanical ventilation and in the mortality of patients with COVID-19 when compared to the control groups, with the quality of the evidence being moderate to low. In addition, it was not possible to predict a reduction in the need for ICU care with the use of the drug, nor did it appear to be safer than the controls. Regarding the reduction in hospitalization rate, a sensitivity analysis showed superiority of sotrovimab compared to control, but the risk of bias was high and the certainty of the evidence was moderate.

In view of the discrepancies with other meta-analyses, the clinical evidence on the use of the drug in the treatment of COVID-19 does not completely refute the hypothesis that the drug may bring benefits to the initial treatment of patients with the disease. It is worth noting that uncertainties related to the mutation rates of SARS-CoV-2 over time may imply a possible imbalance in results with current studies. Therefore, future clinical trials with larger sample sizes and methodological rigor will need to be performed for emerging variants and subvariants to verify drug eligibility for the clinical stages of interest.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03298-y>.

Author contribution All authors contributed to the study conception and design. Ana Flávia da Silva Amorim developed a search strategy as well as eligibility criteria, which were verified by Joselin Valeska Martinez Sobalvarro. All records were tracked by Ana Flávia da Silva Amorim and Joselin Valeska Martinez Sobalvarro. Potentially relevant full-text articles were read by Ana Flávia da Silva Amorim and Joselin Valeska Martinez Sobalvarro, who then discussed any discrepancies. Ana Flávia da Silva Amorim and Joselin Valeska Martinez Sobalvarro mapped the data, and discussed and resolved uncertainties with Tiago Marques dos Reis. Ana Flávia da Silva Amorim analyzed and interpreted the data and wrote the initial manuscript, while Joselin Valeska Martinez Sobalvarro, Tiago Marques dos Reis and Larissa Helena Torres reviewed the drafts and actively guiding the scientific content. All authors read and approved the final version of the manuscript. The authors confirm that no paper mill and artificial intelligence was used.

Funding This study was supported by the Coordination of Superior Level Staff Improvement-Brazil (CAPES, Finance Code 001).

Data availability No datasets were generated or analysed during the current study.

Declarations

Competing interests The authors declare no competing interests.

Ethical approval This is not applicable. No research involving human participants or animals was performed.

Consent to participate Not applicable.

Competing interest The authors declare no competing interests.

References

- Activ-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group (2022) Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and B212-196 plus B212-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 22(5):622–635. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00751-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00751-9)
- Amani B, Amani B (2022) Efficacy and safety of sotrovimab in patients with COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Rev Med Virology* 32(6):e2402. <https://doi.org/10.1002/2Frmv.2402>
- Ao G, Li T, Wang Y, Tran C, Qi X (2022) Lack of efficacy for sotrovimab use in patients with COVID-19: a meta-analysis. *J Infect* 85(1):e10–e12. <https://doi.org/10.1016/2Fj.jinf.2022.04.027>
- Brasil. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf] Accessed on December 31, 2022
- Brasil (2024) Ministério da Saúde. Painel Coronavírus. [<https://covid.sau.gov.br/>]. Accessed on May 22, 2024
- Cameroni E, Bowen JE, Rosen LE, Saliba C, Zepeda SK, Culp K et al (2022) Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature* 602(7898):664–670. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04386-2>
- Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FA et al. (2022). The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2.

- bioRxiv 2021.2003.2009.434607. <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.434607>.
- Chilimuri S, Mantri N, Gurjar H, Youthjug KA, Sun H, Gongati S et al (2022) Implementation and outcomes of monoclonal antibody infusion for COVID-19 in an inner-city safety net hospital: a South-Bronx experience. *J Natl Med Assoc* 113(6):701–705. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2021.08.036>
- Cox M, Peacock TP, Harvey WT, Hughes J, Wright DW, COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Willett BJ, Thomson E, Gupta RK, Peacock SJ, Robertson DL, Carabelli AM (2023) SARS-CoV-2 variant evasion of monoclonal antibodies based on in vitro studies. *Nat Rev Microbiol* 21(2):112–124. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00809-7>
- Da Costa Santos CM, De Mattos Pimenta CA, Nobre MR (2007) The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem* 15(3):508–511. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>
- Danza P, Koo TH, Haddix M, Fisher R, Traub E, OYong K, et al (2022) SARS-CoV-2 Infection and hospitalization among adults aged ≥18 years, by vaccination status, before and during SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) variant predominance. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep* 71(5):177–181. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7105e1>
- Deng J, Heybati K, Ramaraju HB, Zhou F, Rayner D, Heybati S (2023) Differential efficacy and safety of anti-SARS-CoV-2 antibody therapies for the management of COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *Infect* 51(1):21–35. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01825-8>
- Destras G, Bal A, Simon B, Lina B, Jossel L (2022) Sotrovimab drives SARS-CoV-2 Omicron variant evolution in immunocompromised patients. *The Lancet Microbe* 3(8):e559. [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(22\)00120-3](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(22)00120-3)
- Dhand A, Okumura K, Wolfe K, Lobo SA, Nog R, Keller M et al (2022) Sotrovimab for treatment of COVID-19 in solid organ transplant recipients. *Transplant* 106(7):e336–e337. <https://doi.org/10.1097/tp.00000000000004136>
- Dong R, Jiang L, Yang T, Wang C, Zhang Y, Chen X et al (2022) Efficacy and safety of SARS-CoV-2 neutralizing antibody JS016 in hospitalized Chinese patients with COVID-19: a phase 2/3, multicenter, randomized, open-label, controlled trial. *Antimicrobi Agents Chemother* 66(3):e0204521. <https://doi.org/10.1128/aac.02045-21>
- European Medicines Agency (EMA). Assessment report: procedure under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004-GlaxoSmith-Kline use of sotrovimab (VIR-7831/GSK4182136) for the treatment of COVID-19 (2021) [<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>] Accessed January 27, 2023
- Food and Drugs Administration (FDA). Emergency Use Authorization (2021). [<https://www.fda.gov/media/149534/download>]. Accessed on November 21, 2022
- Food and Drugs Administration (FDA). Updates Sotrovimab emergency use authorization (2022). [<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization>]. Accessed on February 15, 2023
- GlaxoSmithKline (2022). Preclinical studies demonstrate sotrovimab retains activity against the full combination of mutations in the spike protein of the Omicron SARS-CoV-2 variant. [<https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/sotrovimab-retains-activity/>]. Accessed on December 8, 2022
- Gorchakov AA, Kulemin SV, Gusevnikov SV, Baranov KO, Belovezhets TN, Mechetina LV et al (2021) Isolation of a panel of ultra-potent human antibodies neutralizing SARS-CoV-2 and viral variants of concern. *Cell Discovery* 7(1):96. <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00340-8>
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR et al (2021) Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *New England J Med* 385(21):1941–1950. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107934>
- Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Rodrigues Falci D et al (2022) Effect of sotrovimab on hospitalization or death among high-risk patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 327(13):1236–1246. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.2832>
- Heo YA (2022) Sotrovimab: First Approval. *Drugs* 82(4):477–484. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01690-7>
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook
- Huang DT, McCreary EK, Bariola JR, Minnier TE, Wadas RJ, Shovel JA et al (2022) Effectiveness of casirivimab-imdevimab and sotrovimab during a SARS-CoV-2 delta variant surge: a cohort study and randomized comparative effectiveness trial. *JAMA Netw Open* 5(7):e2220957. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.20957>
- National Institutes of Health (NIH). Therapeutic management of non-hospitalized adults with COVID-19 (2022). [<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>]. Accessed on February 15, 2023
- Izumo T, Awano N, Kuse N, Sakamoto K, Takada K, Muto Y et al (2022) Efficacy and safety of sotrovimab for vaccinated or unvaccinated patients with mild-to-moderate COVID-19 in the Omicron era. *Drug Discov Ther* 16(3):124–127. <https://doi.org/10.5582/ddt.2022.01036>
- Landis JR, Koch GG (1977) The measurement of observer agreement for categorical data. *Biom* 33(1):159–174
- Mader AL, Tydykov L, Glick V, Bertok M, Weidlich T, Gottwald C et al (2022) Omicron's binding to sotrovimab, casirivimab, imdevimab, CR3022, and sera from previously infected or vaccinated individuals. *iScience* 25(4):104076. <https://doi.org/10.1016/2fj.isci.2022.104076>
- Mazzaferri F, Mirandola M, Savoldi A, De Nardo P, Morra M, Tebon M et al (2022) Exploratory data on the clinical efficacy of monoclonal antibodies against SARS-CoV-2 Omicron variant of concern. *eLife* 11:e79639. <https://doi.org/10.7554/eLife.79639>
- McHugh ML (2012) Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochemia Medica* 22(3):276–282
- National Health Surveillance Agency (ANVISA). Sotrovimab (2021). [<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos/sotrovimab/#:~:text=Uso%20em%20aprovado%20em%2008.sua%20entrada%20na%20C3%A9lula%20humanas>]. Accessed on November 21, 2022
- Ogawa E, Goto H, Ushimaru H, Matsuo A, Takeda S, Nishimura R et al (2022) Vaginal delivery after improvement in COVID-19 by monoclonal antibody treatment: a case report and literature review. *J Infect Chemother* 28(7):982–986. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2022.02.023>
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A (2016) Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016(5):210
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 372(71). <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Perico N, Cortinovis M, Suter F, Remuzzi G (2023) Home as the new frontier for the treatment of COVID-19: the case for anti-inflammatory agents. *Lancet Infect Dis* 23(1):e22–e33. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00433-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00433-9)
- Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J et al (2022) Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nat* 602(7898):671–675. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04389-z>

ANEXO C – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALFENAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: COVID-19: ASPECTOS DA DOENÇA, DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO E SEU MANEJO NO SUS

Pesquisador: Tiago Marques dos Reis

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 33543520.8.0000.5142

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS - UNIFAL-MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.697.690

Apresentação do Projeto:

Venho por meio desta encaminhar para análise e conhecimento do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/Unifal-MG) a alteração da Etapa A do projeto de pesquisa supracitado. A alteração se fez necessária devido à indisponibilidade de recursos financeiros para aquisição dos kits de diagnósticos rápidos da Covid 19. Destaca-se, entretanto, que a referida alteração não compromete a essência da pesquisa e que se mantém, na Etapa A, o objetivo originalmente apresentado no projeto: "caracterização de uma amostra representativa de indivíduos acometidos pela doença, em relação aos aspectos sociodemográficos e clínicos".

Emenda apresentada pelo pesquisador para alteração da etapa A do projeto.

A COVID-19 foi relatada pela primeira vez no final de 2019, na China, e desde então espalhou-se extensivamente por todo o mundo. O agente etiológico, denominado SARS-CoV2, é hoje considerado uma grande ameaça à saúde pública. No entanto, especula-se haver subnotificação dos casos, condutas clínicas adotadas no sistema de saúde não encontram respaldo científico claramente definido e faltam informações sobre a capacidade da rede pública para o manejo da doença, o que pode comprometer o desenvolvimento de estratégias para conter a propagação do vírus e tratar as pessoas acometidas pela doença. Dessa forma, os objetivos do estudo são avaliar os aspectos

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 - Sala O 314 E
Bairro: centro **CEP:** 37.130-001
UF: MG **Município:** ALFENAS
Telefone: (35)3701-9153 **Fax:** (35)3701-9153 **E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALFENAS



Continuação do Parecer: 4.697.690

epidemiológicos e clínicos da COVID-19, estabelecer a relação do tratamento medicamentoso com a morbimortalidade, além de avaliar a efetividade da rede pública municipal de saúde no manejo da doença. O estudo será desenvolvido em quatro etapas. Na etapa A será realizada a caracterização de uma amostra representativa dos acometidos pela doença, em relação a aspectos sociodemográficos e clínicos no município de Alfenas-MG. Na etapa B, serão avaliadas opções terapêuticas efetivas e seguras para o tratamento da doença, por meio de uma overview de revisões sistemáticas em bases de dados científicos. Na etapa C, informações clínicas e laboratoriais de pacientes com a COVID-19 submetidos à internação no hospital de referência do município para atendimento a pacientes com a doença serão coletadas nos prontuários da unidade de saúde, após alta hospitalar ou desfecho de óbito. Na etapa D, os pacientes incluídos na Etapa C e que tiveram a alta como desfecho clínico serão convidados a uma entrevista na qual variáveis relacionadas ao uso de medicamentos antes, durante e após a internação serão analisados buscando correlacioná-las com dados de morbimortalidade. A análise da adequação do manejo clínico e a efetividade do Sistema Único de Saúde será baseada no cumprimento dos protocolos e fluxogramas publicados pelo Ministério da Saúde. Dessa forma, o trabalho contribuirá para as medidas de prevenção, tratamento e controle da pandemia, pois fornecerá evidências nas práticas clínicas e na saúde pública que poderão subsidiar a tomada de decisões mais efetivas e menos prejudiciais para a população.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar aspectos epidemiológicos e clínicos da COVID-19, a relação do tratamento medicamentoso com a morbimortalidade decorrente da doença e seu manejo no SUS.

Objetivo Secundário:

- a) Caracterizar as pessoas com resultado positivo em relação a aspectos sociodemográficos e clínicos;
- b) Buscar evidências na literatura sobre a efetividade e segurança das opções terapêuticas abordadas em revisões sistemáticas para combater a COVID-19;
- c) Identificar os fatores associados aos desfechos de morbimortalidade em pacientes com COVID-19 assistidos pelo hospital de referência do município, considerando as evidências de efetividade e segurança do tratamento medicamentoso;
- d) Conhecer o itinerário dos pacientes diagnosticados com a doença na rede de atenção de saúde e verificar a efetividade do SUS no tratamento dos casos.
- e) Avaliar o impacto econômico da COVID-

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 - Sala O 314 E
Bairro: centro **CEP:** 37.130-001
UF: MG **Município:** ALFENAS
Telefone: (35)3701-9153 **Fax:** (35)3701-9153 **E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALFENAS



Continuação do Parecer: 4.697.690

19 no SUS.

Análise CEP:

Os objetivos são claros e bem definidos; coerentes com a propositura geral do projeto, e exequíveis.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

As informações coletadas nos bancos de dados serão preservadas e utilizadas única e exclusivamente para a execução desse projeto, sendo garantidos o sigilo e a privacidade das mesmas. Os dados pessoais não serão divulgados e será assegurado a privacidade quanto aos dados confidenciais coletados nos questionários. Os riscos serão mínimos. Incluem, principalmente nas etapas A e D, desconforto ao responder as perguntas na coleta de dados, sensação de invasão da privacidade, receio de divulgação de dados confidenciais ou de perda de tempo. Para minimizar os desconfortos, os participantes: receberão as explicações necessárias ao responder as questões; poderão esclarecer dúvidas com os pesquisadores a qualquer momento, sendo garantido a liberdade para não responder questões constrangedoras; poderão agendar a entrevista para um momento mais apropriado.

Benefícios:

Os participantes da pesquisa contribuirão para as medidas de prevenção, tratamento e controle da pandemia, pois fornecerão evidências na saúde pública que poderão subsidiar a tomada de decisões mais efetivas e menos prejudiciais para a população.

Análise CEP:

- a. os riscos de execução do projeto são bem avaliados, descritos e são descritas medidas minimizadoras;
- b. os benefícios oriundos da execução do projeto justificam os riscos corridos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- a. Método da pesquisa – adequado e coerente nas quatro fases propostas da pesquisa;
- b. Referencial teórico da pesquisa – adequado, atualizado e coerente;
- c. Cronograma de execução da pesquisa – adequado e coerente com o projeto apresentado.

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 - Sala O 314 E
Bairro: centro **CEP:** 37.130-001
UF: MG **Município:** ALFENAS
Telefone: (35)3701-9153 **Fax:** (35)3701-9153 **E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALFENAS



Continuação do Parecer: 4.697.690

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- a. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Etapa A e D) – presentes e adequados
- b. Termo de Assentimento (TA) – Não se aplica
- c. Termo de Assentimento Esclarecido (TAE) – Não se aplica
- d. Termo de Compromisso para Utilização de Dados e Prontuários (TCUD) Santa Casa– presente e adequado
- e. Termo de Compromisso para Utilização de Dados e Prontuários (TCUD) Secretaria Regional de Saúde de Alfenas MG– presente e adequado.
- f. Termo de Anuência Institucional (TAI) – presente e adequado
- g. Folha de rosto - presente e adequada.
- h. Projeto de pesquisa completo e detalhado - presente e adequado.
- i. Termo de compromisso para execução de atividades de pesquisa em tempos de pandemia - presente e adequado.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomenda-se aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após análise a coordenação do CEP emite parecer ad referendum.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_169917_1_E1.pdf	04/05/2021 12:48:16		Aceito
Outros	TCUD_2.pdf	04/05/2021 12:27:03	ANA FLAVIA DA SILVA AMORIM	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_RESPOSTA_pendencias.pdf	03/05/2021 12:28:45	ANA FLAVIA DA SILVA AMORIM	Aceito
Outros	Carta_RESPOSTAS_pendencias.pdf	03/05/2021 12:28:02	ANA FLAVIA DA SILVA AMORIM	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador	Carta_de_EMENDA.pdf	22/03/2021 10:44:04	ANA FLAVIA DA SILVA AMORIM	Aceito

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 - Sala O 314 E
Bairro: centro **CEP:** 37.130-001
UF: MG **Município:** ALFENAS
Telefone: (35)3701-9153 **Fax:** (35)3701-9153 **E-mail:** comite.etica@unifa-mg.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALFENAS



Continuação do Parecer: 4.697.690

Responsável	Carta_de_EMENDA.pdf	22/03/2021 10:44:04	ANA FLAVIA DA SILVA AMORIM	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_EMENDA_modificado.docx	22/03/2021 10:32:36	ANA FLAVIA DA SILVA AMORIM	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_EMENDA_modificado.docx	22/03/2021 10:30:33	ANA FLAVIA DA SILVA AMORIM	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Compromisso_Pesquisa_periodo_pandemia.pdf	10/06/2020 14:01:37	Tiago Marques dos Reis	Aceito
Declaração de concordância	TCUD.pdf	10/06/2020 14:00:29	Tiago Marques dos Reis	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TAI.pdf	10/06/2020 13:58:05	Tiago Marques dos Reis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_pesquisa_CEP_20200610.docx	10/06/2020 13:57:51	Tiago Marques dos Reis	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	10/06/2020 13:56:27	Tiago Marques dos Reis	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ALFENAS, 07 de Maio de 2021

Assinado por:

DANIEL AUGUSTO DE FARIA ALMEIDA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700 - Sala O 314 E
Bairro: centro **CEP:** 37.130-001
UF: MG **Município:** ALFENAS
Telefone: (35)3701-9153 **Fax:** (35)3701-9153 **E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br