

EFICÁCIA DA IVERMECTINA E ATAZANAVIR NO TEMPO DE RECUPERAÇÃO DOS SINTOMAS DE COVID-19: UMA COORTE PROSPECTIVA

Recebido em: 24/02/2023

Aceito em: 28/03/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i2.2023-002

Francisco Braz Milanez Oliveira¹
Maísa Guimarães Silva Primo²
Vanessa Brito de Carvalho Lira³
Liriane Andressa Alves da Silva⁴
José Miguel Luz Parente⁵
Emídio Marques de Matos Neto⁶
Maria do Carmo de Carvalho e Martins⁷
Adelino Soares Lima Neto⁸
Beatriz Fátima Alves de Oliveira⁹
Jacenir Reis dos Santos Mallet¹⁰

RESUMO: Objetivo: avaliar a eficácia da Ivermectina e do Atazanavir em comparação com placebo no tempo de resolução dos sintomas e no tempo de duração da doença por COVID-19. Método: estudo observacional, de coorte prospectivo, longitudinal, descritivo e analítico com pacientes sintomáticos ambulatoriais, acompanhados por 06 meses em duas Unidades Básicas de Saúde para atendimento de COVID-19 em Teresina-Piauí, Brasil, no período de novembro a abril de 2021 identificados por amostragem aleatória 1:1:1. Foram realizados exames *Reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) para confirmação laboratorial da suspeita de infecção pelo novo coronavírus e avaliação sociodemográfica e clínica. Resultados: dos 87 pacientes randomizados, 62,1% (n=54) eram do sexo masculino, com média de idade de 35,1 anos, possuíam companheira (53,9%), baixa renda (50,6%), eutróficos (40,7%) e sem comorbidades de saúde (78,2%). Não houve diferença entre o tempo médio para resolução dos sintomas, que foi de 21 dias (IQR, 8-30) no grupo atazanavir, 30 dias (IQR, 5-90) no grupo ivermectina em comparação com 14 dias (IQR, 9-21) no grupo

¹ Doutorando em Medicina Tropical pela Fundação Oswaldo Cruz. E-mail: braz_cm@hotmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3841-0104>

² Mestre em Alimentos e Nutrição pela Universidade Federal do Piauí (UFPI).
E-mail: maisaguimaraessp@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3584-3836>

³ Doutoranda em Alimentos e Nutrição pela Universidade Federal do Piauí (UFPI).
E-mail: vanessabcarvalho@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9255-4961>

⁴ Mestre em Alimentos e Nutrição pela Universidade Federal do Piauí (UFPI).
E-mail: lirianeandressadd@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0697-8128>

⁵ Doutor em Ciências Médicas pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).
E-mail: jparente@ufpi.edu.br ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4563-2784>

⁶ Doutor em Biologia de Sistemas pela Universidade de São Paulo (USP).
E-mail: emidiomatos@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5635-900X>

⁷ Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
E-mail: jparente@ufpi.edu.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9107-2485>

⁸ Doutor em Biotecnologia em saúde pela Rede Nordeste de Biotecnologia da Universidade Federal do Piauí. E-mail: adelinolima@yahoo.com.br ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9370-0203>

⁹ Doutora em Ciências pelo programa Saúde Pública e Meio Ambiente da Fundação Oswaldo Cruz.
E-mail: beatriz.oliveira@fiocruz.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-3309>

¹⁰ Doutora em Biologia Parasitária pela Fundação Oswaldo Cruz. Universidade Iguazu (UNIG).
E-mail: jacenir.mallet@fiocruz.br ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4728-7638>

controle. No dia 180, houve resolução dos sintomas em 100% no grupo placebo, 93,9% no grupo atazanavir e 95% no grupo ivermectina. A duração mediana da doença foi de 08 dias em todos os braços do estudo. Conclusão: o tratamento com atazanavir (6 dias) e ivermectina (3 dias) não reduziu o tempo de resolução dos sintomas e nem o tempo de duração da doença entre os pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve em comparação com o grupo placebo. Os resultados não suportam o uso de ivermectina e atazanavir para tratamento de COVID-19 leve a moderado.

PALAVRAS-CHAVE: Sinais e Sintomas; Sulfato de Atazanavir; Ivermectina; Covid-19.

EFFECTIVENESS OF IVERMECTIN AND ATAZANAVIR ON TIME TO RESOLUTION FROM COVID-19 SYMPTOMS: A PROSPECTIVE COHORT

ABSTRACT: Objective: to evaluate the effectiveness of Ivermectin and Atazanavir compared to placebo in the time to resolution of symptoms and duration of illness due to COVID-19. Method: observational, prospective, longitudinal, descriptive and analytical cohort study with symptomatic outpatients, followed for 06 months in two Basic Health Units for COVID-19 care in Teresina-Piauí, Brazil, from November to April 2021 identified by 1:1:1 random sampling. Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) tests were performed for laboratory confirmation of suspected infection with the new coronavirus and sociodemographic and clinical evaluation. Results: of the 87 randomized patients, 62.1% (n=54) were male, with a mean age of 35.1 years, had a partner (53.9%), low income (50.6%), eutrophic (40.7%) and without health comorbidities (78.2%). There was no difference between the median time to resolution of symptoms, which was 21 days (IQR, 8-30) in the atazanavir group, 30 days (IQR, 5-90) in the ivermectin group compared with 14 days (IQR, 9- 21) in the control group. At day 180, there was resolution of symptoms in 100% in the placebo group, 93.9% in the atazanavir group, and 95% in the ivermectin group. The median duration of illness was 8 days in all study arms. Conclusion: Treatment with atazanavir (6 days) and ivermectin (3 days) did not reduce the time to symptom resolution or the duration of illness among outpatients with mild COVID-19 compared to the placebo group. The results do not support the use of ivermectin and atazanavir for the treatment of mild to moderate COVID-19.

KEYWORDS: Signs and Symptoms; Atazanavir Sulfate; Ivermectin; Covid-19

EFICACIA DE IVERMECTINA Y ATAZANAVIR EN EL TIEMPO HASTA LA RESOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS DE COVID-19: UNA COHORTE PROSPECTIVA

RESUMEN: Objetivo: evaluar la efectividad de Ivermectina y Atazanavir en comparación con placebo en el tiempo de resolución de los síntomas y duración de la enfermedad por COVID-19. Método: estudio de cohorte observacional, prospectivo, longitudinal, descriptivo y analítico con pacientes ambulatorios sintomáticos, seguidos durante 06 meses en dos Unidades Básicas de Salud para atención de COVID-19 en Teresina-Piauí, Brasil, de noviembre a abril de 2021 identificados por 1:1:1 muestreo aleatorio. Se realizaron pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para confirmación de laboratorio de sospecha de infección por el nuevo coronavirus y evaluación sociodemográfica y clínica. Resultados: de los 87 pacientes aleatorizados, 62,1% (n=54) eran del sexo masculino, con una edad media de 35,1 años, tenían pareja (53,9%), bajos ingresos (50,6%), eutróficos (40,7%) y sin comorbilidades

de salud (78,2%). No hubo diferencia entre la mediana de tiempo hasta la resolución de los síntomas, que fue de 21 días (RIC, 8-30) en el grupo de atazanavir, 30 días (RIC, 5-90) en el grupo de ivermectina en comparación con 14 días (RIC, 9 - 21) en el grupo control. En el día 180, hubo una resolución de los síntomas del 100 % en el grupo de placebo, del 93,9 % en el grupo de atazanavir y del 95 % en el grupo de ivermectina. La mediana de duración de la enfermedad fue de 8 días en todos los brazos del estudio. Conclusión: El tratamiento con atazanavir (6 días) e ivermectina (3 días) no redujo el tiempo de resolución de los síntomas ni la duración de la enfermedad entre los pacientes ambulatorios con COVID-19 leve en comparación con el grupo placebo. Los resultados no respaldan el uso de ivermectina y atazanavir para el tratamiento de la COVID-19 de leve a moderada.

PALABRAS CLAVE: Signos y Síntomas; Sulfato de Atazanavir; Ivermectina; Covid-19.

1. INTRODUÇÃO

A doença de coronavírus 2019 (COVID-19) começou no final de 2019 em Wuhan, China, que se espalhou rapidamente para muitos países em todo o mundo. Causada por um vírus de RNA de fita simples com hospedeiros humanos e animais, o período médio de incubação da doença pode variar de 4 a 5 dias, mas pode durar até 14 dias. A doença pode variar de uma forma leve e assintomática a uma apresentação grave com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e morte. De acordo com os resultados dos estudos, cerca de 81% dos pacientes apresentavam formas moderadas e leves, enquanto 14% e 5% apresentavam formas graves e ameaçadoras a fatais da doença, respectivamente (MAZAHERPOUR *et al.*, 2022).

Globalmente, dia 03 de fevereiro de 2023, houve 754.018.841 casos confirmados de COVID-19, incluindo 6.817.478 mortes, relatadas à Organização Mundial de Saúde (OMS). Até 31 de janeiro de 2023, um total de 13,26 bilhões de doses de vacina foram administradas (WHO, 2023a), 69,4% da população mundial recebeu pelo menos uma dose da vacina COVID-19, 1,27 milhões agora são administradas a cada dia e 26,4% das pessoas em países de baixa renda receberam pelo menos uma dose (OWID, 2023).

Frente à análise destes números, apesar do avanço da vacinação, inclusive no Brasil, pessoas continuam adoecendo devido à infecção pelo novo coronavírus e evoluindo para hospitalização por formas graves da doença e óbitos (WHO, 2023a), Variantes emergentes de SARS-CoV-2 (por exemplo, Omicron) e subvariantes também estão mudando o papel da terapêutica. Mesmo em indivíduos vacinados, permanecem incertezas sobre a duração da proteção e eficácia das vacinas atuais – e a eficácia dos

tratamentos existentes para COVID-19 – contra variantes e subvariantes emergentes de SARS-CoV-2 (WHO, 2023b).

Com este cenário de incertezas, mais de 5.000 estudos clínicos investigando intervenções para COVID-19 foram registrados e estão em andamento ou concluídos (WHO, 2023b), entre eles, estudos que avaliaram a eficácia da Ivermectina (LÓPEZ-MEDINA *et al.*, 2021; MSD, 2009) e Atazanavir (KALANTARI *et al.*, 2021; FOWOTADE *et al.*, 2022) no tratamento de pacientes sintomáticos da COVID-19.

A ivermectina é um agente antiparasitário usado para tratar parasitas, como parasitas intestinais em animais e sarna em humanos, que interfere na função nervosa e muscular de helmintos por meio da ligação aos canais de cloreto controlados por glutamato⁽⁶⁾. É um medicamento. Com base em experimentos *in vitro*, alguns postularam que a ivermectina pode ter um efeito antiviral direto contra o SARS-CoV-2. No entanto, em humanos, é improvável que as concentrações necessárias para a inibição *in vitro* sejam alcançadas pelas doses propostas para COVID-19 (JERMAIN *et al.*, 2020; ARSHAD *et al.*, 2020; PEÑA-SILVA *et al.*, 2020; POPP *et al.*, 2021). É barato e amplamente utilizado em regiões do mundo onde as infestações parasitárias são comuns. Tem poucos efeitos indesejados (PEÑA-SILVA *et al.*, 2020; POPP *et al.*, 2021).

Drogas antivirais são necessárias com urgência para o tratamento de pacientes com doença leve/moderada para prevenir o agravamento dos sintomas e reduzir a carga sobre os sistemas de saúde (ARSHAD *et al.*, 2020). Entre essas drogas, os inibidores de protease que são usados para o tratamento do HIV-1 foram amplamente testados no tratamento da COVID-19. Os inibidores da protease prejudicam a replicação do vírus pela inibição da protease, que é metabolizada hepaticamente pela isoenzima CYP CYP3A4. O Atazanavir (ATV) é um dos antivirais, medicamento pertencente à família dos inibidores de protease, que apresentou maior efeito inibitório sobre o CYP3A4 e menos efeitos colaterais em comparação com o Lopinavir/ritonavir (LPV/r) (CHAVES *et al.*, 2021).

O COVID-19 causa uma resposta inflamatória generalizada no corpo por meio da tempestade de citocinas mediada pela interleucina-6. Alguns sintomas do COVID-19 decorrem dessa reação inflamatória. Evidências mostraram que alguns inibidores de protease, como o atazanavir, podem reduzir os sintomas e a gravidade da doença até certo ponto, diminuindo a liberação de interleucina-6 dos monócitos primários (MAZAHERPOUR *et al.*, 2022). Os resultados *in vitro* e *in vivo* apontaram, em diferentes

magnitudes, a suscetibilidade do SARS-CoV-2 ao ATV (CHAVES *et al.*, 2021; BISSIO; LOPARDO, 2013).

Drogas inibidoras de protease causam uma série de efeitos colaterais. O atazanavir pode causar alguns efeitos colaterais, como hiperbilirrubinemia, erupção cutânea, febre, náusea, vômito, diarreia, colesterol alto e tosse. Além disso, a hiperbilirrubinemia é o efeito adverso mais frequente do atazanavir (MAZAHERPOUR *et al.*, 2022). Já o tratamento com ivermectina, os efeitos adversos incluem fraqueza, sonolência, diarreia, náuseas, vômitos, febre e erupção cutânea. Podem ocorrer efeitos adversos graves raros, como problemas de visão, neurotoxicidade e danos ao fígado. Esses efeitos colaterais parecem surgir parcialmente da ivermectina iniciar a morte rápida dos parasitas, especialmente quando usada para tratamento de endoparasitas, levando a hiperinflamação e reações anafiláticas. Considerando esse mecanismo, esses efeitos não deveriam ocorrer no tratamento de vírus. No entanto, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA registrou esses efeitos colaterais tóxicos em pessoas que usam ivermectina em altas doses e de forma indiscriminada para o tratamento de COVID-19 (POPP *et al.*, 2021; FDA, 2021).

Em meio às evidências de atividade antiviral dessas drogas *in vitro* contra SARS-CoV-2, a realização de ensaios clínicos possibilita compreender seu efeito *in vivo* contribuindo para reduzir as incertezas quanto a eficácia desses medicamentos na redução da carga viral em pacientes infectados, com potencial efeito na redução da progressão dos sintomas/complicações e na disseminação da doença. Portanto, com o surgimento dos primeiros medicamentos específicos contra a COVID-19 e seu alto custo, encontrar medicamentos de baixo custo e amplamente acessíveis para prevenção ou tratamento do COVID-19 seria o ideal.

Este estudo objetivou avaliar a eficácia da Ivermectina e o do Sulfato de Atazanavir em comparação com placebo no tempo de resolução dos sintomas de COVID-19 leve e na duração da doença.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo observacional, de coorte prospectivo, longitudinal, descritivo e analítico, no qual o principal fator de risco foi a condução do tratamento com as duas drogas em estudo e um possível agravamento das alterações somatoscópicas pela doença, detectado pelo monitoramento dos pacientes e o principal desfecho foi o tempo de resolução da sintomatologia até 06 meses do início do tratamento acelerando a recuperação em

pacientes com COVID-19 quando administrada durante os primeiros dias de infecção. O desfecho secundário foi a duração da doença monitorada por meio da realização do exame *Reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) no primeiro dia e no quarto dia de acompanhamento. Este estudo está em conformidade com as diretrizes do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) (CUSCHIERI, 2019) e é um braço de pesquisa do projeto guarda-chuva intitulado “Estudo Clínico Randomizado dos efeitos de Atazanavir, Daclatasvir e Ivermectina em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado de COVID-19”.

Incluíram-se neste estudo 87 pacientes atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de referência para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) da cidade de Teresina (Piauí, Brasil), maiores de 18 anos de idade, de ambos os sexos, que apresentassem sintomas gripais agudos leves (febre, tosse seca, dispneia, dor torácica, perda do paladar e/ou olfato) diagnosticados em até 5 dias do início dos sintomas no momento do atendimento ambulatorial ou pacientes já positivos para SARS-Cov-2 (PCR-RT realizado até o 5º dia do início dos sintomas).

Os procedimentos foram os que seguem:

1. Todos os pacientes com síndrome gripal que buscaram atendimento nas UBS com pronto atendimento em COVID-19 selecionadas, foram convidados a participar do estudo. A seguir, foi realizada uma triagem para confirmação de diagnóstico de COVID-19 e determinação de elegibilidade para inclusão no estudo.
2. Ao aceitar participar do estudo, os pacientes passavam a integrar a base de dados do ensaio clínico e para tal eram submetidos a exames de RT-PCR (para confirmação da suspeita de infecção pelo novo coronavírus), aferição de peso (kg), altura (m), Índice de Massa Corpórea (Kg/m^2), hemograma completo, proteína C-reativa, lactato desidrogenase (LDH), creatinina, amilase, creatina quinase fração MB, D-dímero, transaminases (TGO e TGP).

A avaliação nutricional foi avaliada por meio de medidas antropométricas como peso e altura. As amostras de sangue periférico foram coletadas na UBS, centrifugadas e corretamente transportadas sob refrigeração para o setor de Hematologia e Bioquímica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI). Para avaliação do hemograma utilizou-se o método citometria de fluxo. Os pacientes fizeram 3 testes de diagnóstico por RT-PCR para SARS-Cov-2: no tempo D0 (Dia zero, no momento da 1ª consulta), D4 (4º dia após o início do tratamento) e no D8 (8º dia após o início do tratamento).

3. Após 24 horas, os pacientes retornavam à Unidade Básica de Saúde para recebimento de resultado do teste: Se teste RT-PC negativo para COVID-19, o paciente era excluído do estudo e recebia resultado da análise clínica do hemograma e bioquímico. Se teste positivo, o paciente era submetido a entrevistas mediante aplicação de formulário, com perguntas fechadas e algumas semi-abertas de forma a estabelecer uma caracterização socioeconômica, clínica e somatoscópica da COVID-19.

4. Em seguida, os pacientes elegíveis foram encaminhados com os resultados dos exames para atendimento médico e alocados de forma randômica e homogênea em um dos braços do estudo (Controle, Atazanavir ou Ivermectina) para iniciar o tratamento com as intervenções no D1 (dia 1):

a) Grupo A: Tratamento de suporte [(analgésicos/antitérmicos (paracetamol, dipirona)];

b) Grupo B: Sulfato de Atazanavir [300 mg/kg duas vezes no dia 1 (D₁) e uma vez ao dia por 6 dias];

d) Grupo D: Ivermectina oral [6 mg/30 kg de peso corporal, sendo no máximo 18 mg por dia por até 3 dias].

5. Até ao final do acompanhamento, os pacientes responderam a um questionário de sintomas durante a fase aguda de infecção por COVID-19, diariamente nos primeiros 10 dias, semanalmente entre o 11º e 30º e mensalmente nos próximos 150 dias acompanhados por telefone e/ou aplicativos de Telemedicina para uma entrevista estruturada quanto ao surgimento de efeitos adversos.

Os dados foram organizados no Excel®, versão 2019, com a codificação das variáveis. Posteriormente, foram exportados e analisados através do *software Stata* versão 13.1 (*StataCorp, College Station, Texas*). O desfecho clínico primário foi o tempo desde a randomização até a resolução completa dos sintomas com ivermectina e atazanavir versus placebo foi avaliado por um gráfico de Kaplan-Meier e comparado com um teste de log-rank. Os HRs e ICs de 95% para a incidência cumulativa de resolução dos sintomas em ambos os grupos de tratamento foram estimados usando o modelo de riscos proporcionais de Cox. A suposição de risco proporcionais foi testada por meio do teste de Schoenfeld. O tempo para a resolução completa dos sintomas foi avaliado após todos os pacientes atingirem 06 meses de acompanhamento. A significância estatística foi estabelecida em $P < 0,05$, por meio dos Testes estatísticos: Kruskal-Wallis, Qui-quadrado de Pearson ou Exacto de Fisher.

A pesquisa foi realizada de acordo com as recomendações contidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e aprovada com N° CAAE:36306720.1.0000.8050.

3. RESULTADOS

Dos 156 pacientes elegíveis que consentiram em participar do estudo e foram recrutados no período de novembro de 2020 a abril de 2021, 87 (55,8%) foram incluídos no estudo após concluírem o acompanhamento por um período de seis meses e 69 (44,2%) foram excluídos por desistirem ou abandonarem o monitoramento antes do término do estudo.

Na tabela 1, dos 87 participantes diagnosticados com COVID-19 que compunham a amostra, 33 (37,9%) participantes foram tratados com antirretroviral Atazanavir, 19 (21,8%) com antiparasitário Ivermectina e 35 (40,3%) receberam placebo. Os pacientes estavam equilibrados em características demográficas e da doença no início do estudo, sendo 62,1% (n=54) do sexo masculino e 37,9% (n=33) do sexo feminino, média de idade de 35,1 anos, possuíam companheiro (53,9%), baixa renda (50,6%), eutróficos (40,7%) e sem comorbidades de saúde (78,2%).

Os principais sinais e sintomas clínicos da doença COVID-19 relatados foram: Tosse (77%), Perda de apetite (67,8%), Febre (66,6%), Coriza (51,7%), Diarreia (48,3%), Cefaleia (44,8%), Tontura (40,2%), Náuseas (38%), Pele fria (36,7%), Palpitação (30%) e Alteração do Humor (27,6%). A coorte tratada com Atazanavir apresentou prevalência de sinais e sintomas como Perda de Apetite (69,7%) Febre (54,6%), Falta de ar (39,4%), Alteração do humor (39,4%) e Tontura (39,4%). Já o braço tratado com Ivermectina relatou prevalência de sintomas como Perda de apetite (84,2%), Tosse (68,4%), Coriza (68,4%), Febre (57,9%), Diarreia (52,6%), cefaleia (47,4%) e Pele fria (47,4%). A coorte de grupo controle apresentou maior carga de sintomas quando comparada às coortes que receberam as intervenções.

Não houve associação quanto ao sexo ($p=0,882$), faixa etária ($p=0,943$), estado civil ($p=0,172$), renda ($p=0,293$), estado nutricional ($p=0,126$) e presença de comorbidades ($p=0,123$) entre os grupos analisados. Já em relação aos sinais e sintomas, houve associação entre diarreia ($p=0,006$), vômito ($p=0,019$), cefaleia ($p=0,024$) e febre ($p<0,001$) nos braços estudados.

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica e clínica dos pacientes sintomáticos para COVID-19 segundo grupo controle e grupo de intervenção Atazanavir e Ivermectina desde o início dos sintomas. Teresina-PI, 2022. (n=87).

Variáveis	Total (n=87)		Grupos						P*
			Controle (n=35)		Atazanavir (n=33)		Ivermectina (n=19)		
	n	%	n	%	N	%	n	%	
Sexo									0,882
Feminino	33	37,9	12	34,3	13	39,4	08	42,1	
Masculino	54	62,1	23	65,7	20	60,4	11	57,9	
Faixa etária (anos)									0,943
18-30	31	35,7	14	40,0	10	30,3	07	36,8	
31-44	35	40,2	13	37,1	14	42,4	08	42,1	
45-58	21	21,1	08	22,9	09	27,3	04	21,1	
Média	35,1	11,2	35,4	10,9	33,4	11,9	34,2	10,8	0,910
Estado civil									0,172
Sem companheiro	41	47,1	14	40,0	20	60,6	07	36,8	
Com companheiro	46	53,9	21	60,0	13	39,4	12	63,2	
Renda									0,293
Até 1 SM	44	50,6	14	40,0	19	57,6	11	58,9	
≥ 1 SM	43	49,4	21	60,0	14	42,2	08	42,1	
Estado nutricional									0,126
Baixo peso	04	4,7	-	-	04	1,1	-	-	
Eutrófico	35	40,7	19	55,9	09	27,3	07	36,8	
Sobrepeso	24	27,9	08	23,5	10	30,3	06	31,6	
Obesidade	23	26,7	07	20,6	10	30,3	06	31,6	
Comorbidade									0,123
Sim	19	21,8	09	25,7	09	27,3	01	5,3	
Não	68	78,2	26	74,3	24	72,7	18	94,7	
Sintomas									-
Respiratórios									
Tosse	67	77,0	29	82,9	25	75,8	13	68,4	0,473
Dispneia	27	31,0	09	25,7	13	39,4	05	26,3	0,419
Cardiovascular									
Palpitações	26	30,0	13	37,1	07	21,2	06	31,6	0,352
Gastrointestinal									
Perda de apetite	59	67,8	20	57,1	23	69,7	16	84,2	0,141
Diarreia	42	48,3	23	65,7	09	27,3	10	52,6	0,006
Náuseas	33	38,0	17	48,6	10	30,3	06	31,6	0,244
Vômito	09	10,3	05	14,3	-	-	04	21,1	0,019^c
Dor de estômago	01	1,15	01	2,9	-	-	-	-	-
ONG									
Coriza	45	51,7	20	57,1	12	36,4	13	68,4	0,059
Perda de olfato	19	21,8	09	25,7	08	24,2	02	10,5	0,426 ^c
Perda de paladar	19	21,8	06	17,4	10	30,3	03	15,8	0,358
Dor de garganta	08	9,1	06	17,1	02	6,1	-	-	0,111 ^c
Neuropsiquiátrico									
Cefaleia (dor de cabeça)	39	44,8	21	60,0	09	27,3	09	47,4	0,024
Vertigem	35	40,2	14	40,0	13	39,4	08	42,1	0,981
Alterações no humor	24	27,6	05	14,3	13	39,4	06	31,6	0,062
Alterações na visão	19	21,8	06	17,4	09	27,3	04	21,1	0,598
Generalizado/MSQ									
Febre	58	66,6	29	82,9	18	54,6	11	57,9	<0,001
Pele fria	32	36,7	13	37,1	10	30,3	09	47,4	0,511
Dor no corpo (mialgia/artralgia)	21	24,1	06	17,1	10	30,3	05	26,3	0,398
Cansaço	13	15,0	05	14,3	07	21,2	01	5,3	0,319 ^c
Fraqueza/Fadiga	11	12,6	05	14,9	04	12,1	02	10,5	1,000 ^c
Calafrios	03	3,4	03	8,6	-	-	-	-	-

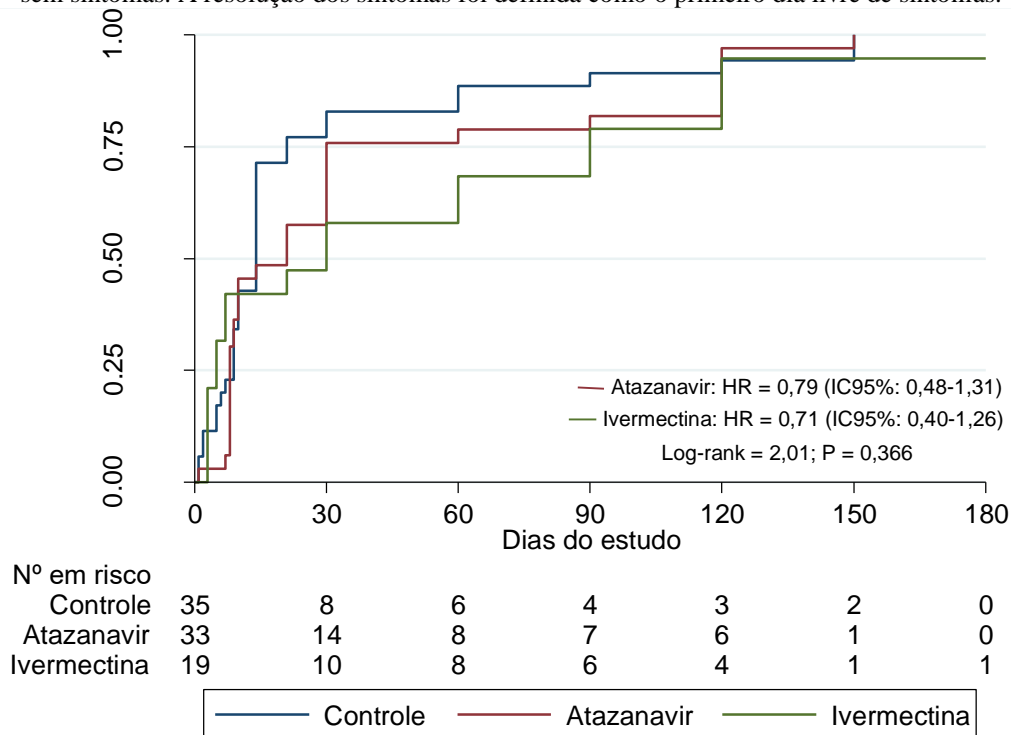
SM: salário mínimo; ONG: ouvido, nariz e garganta; MSQ: musculoesquelético; ^aTeste estatístico utilizado: Qui-quadrado de Pearson; ^bTeste estatístico utilizado: Kruskal-Wallis; ^cTeste estatístico utilizado: exacto de Fisher;

Fonte: Os autores, 2022.

O tempo médio (intervalo) para resolução completa dos sintomas foi de 21 dias no grupo atazanavir (IQR, 8-30; Hazard Ratio ajustada para resolução dos sintomas, 0,78 [IC95% 0,47 a 1,28]; $P = 0,357$) e 30 dias no grupo ivermectina (IQR, 5-90; Hazard Ratio ajustada para resolução dos sintomas, 0,65 [IC95% 0,36 a 1,19]; $P = 0,238$) em comparação com 14 dias (IQR, 9-21) no grupo placebo, com uma tendência não significativa. Nos grupos de atazanavir e ivermectina os sintomas desapareceram em 93,9% e 95,0% dos pacientes, respectivamente, no dia 180. A ivermectina reduziu o risco de sintomas graves em 35% e o Sulfato de Atazanavir reduziu o risco em 21%, como mostra a Figura 1 e Tabela 2.

Em uma análise separada, foi verificado o tempo para melhora clínica em cada sintoma usando testes de logrank, mas não se encontrou diferenças significativas entre as coortes ivermectina *versus* placebo. Na coorte atazanavir *versus* placebo houve diferença significativa entre Febre (mediana, 6 dias (IQR, 0-9); HR para resolução dos sintomas, 0,52 [IC 95%, 0,28 a 0,96]; $p = 0,036$), Diarreia (IQR, 0-5); HR para resolução dos sintomas, 0,32 [IC 95%, 0,14 a 0,70]; $p = 0,005$), Cefaleia (IQR, 0-6); HR para resolução dos sintomas, 0,35 [IC 95%, 0,216 a 0,78]; $p = 0,010$), Palpitação (IQR, 0-0); HR para resolução dos sintomas, 0,45 [IC 95%, 0,18 a 1,49]; $p = 0,095$) e Alterações no Humor (IQR, 0-6); HR para resolução dos sintomas, 3,39 [IC 95%, 0,17 a 9,98]; $p = 0,025$), conforme Tabela 3.

Figura 1. Tempo até resolução dos sintomas de COVID-19 segundo grupos do estudo. Teresina-PI, 2022. A taxa cumulativa de resolução dos sintomas é a porcentagem de pacientes que tiveram seu primeiro dia sem sintomas. A resolução dos sintomas foi definida como o primeiro dia livre de sintomas.



Fonte: Os autores, 2022.

Tabela 2. Análise do desfecho primário do estudo: tempo de resolução dos sintomas de COVID-19 na população estudada. Teresina-PI, 2022.

Desfecho primário: ausência de sintomas	Controle (n=35)	Atazanavir (n=33)	Ivermectina (n=19)
Tempo até a ausência de sintomas ^a			
Mediana (IQR)	14 (9-21)	21 (8-30)	30 (5-90)
HR _{aj} (IC95%) vs controle	-	0,78 (0,47-1,28) ^b	0,65 (0,36-1,19) ^c
Ausência sintomas até 180 dias n (%)	35 (100)	31 (93,9)	18 (95,0)

^aP-valor=0,366; ^bP-valor=0,357; ^cP-valor=0,238; HR_{aj}: Hazard Ratio ajustado para sexo, idade (anos) e valor de neutrófilos segmentados; Teste risco proporcionais de Schoenfeld: $\chi^2 = 0,99$; $P = 0,986$; Sintomas que permaneceram ao final dos 180 dias: coriza (n=2/6,1%) e alteração no humor (n=1/0,5%).

Fonte: Os autores, 2022.

Tabela 3. Tempo de resolução dos sintomas de COVID-19 na população estudada. Teresina-PI, 2022.

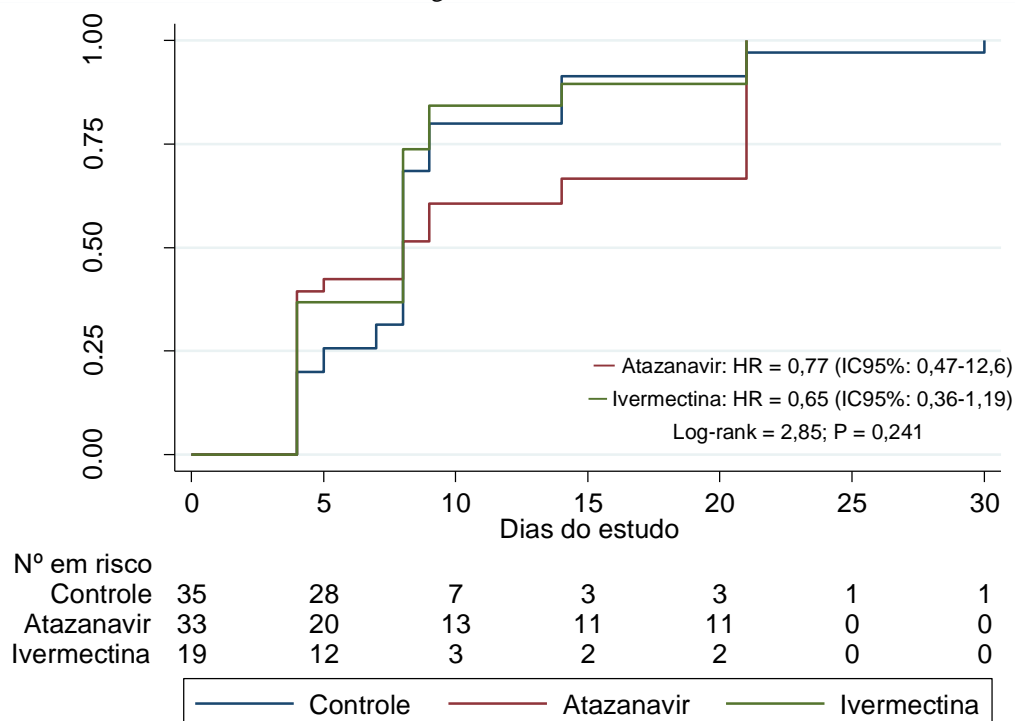
Sintomas	Control e (n=35)	Atazanavi r (n=33)	Ivermectin a (n=19)	Atazanavir vs Ivermectina vs Controle			
	Median a (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	HR _{aj} (IC95%)	P	HR _{aj} (IC95%)	P
Febre	7 (4-11)	6 (0-9)	1 (0-6)	0,52 (0,28-0,96)	0,036	0,50 (0,24-1,02)	0,058
Tosse	9 (2-11)	9 (0-14)	9 (0-21)	0,87 (0,50-1,52)	0,625	0,78 (0,40-1,53)	0,484
Calafrio	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-	-	-	-
Cansaço	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-5)	1,47 (0,46-4,78)	0,517	0,37 (0,04-3,19)	0,377
Falta de ar	0 (0-0)	0 (0-1)	0 (0-4)	1,45 (0,61-3,48)	0,397	1,10 (0,36-3,33)	0,869
Dor de garganta	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,27 (0,05-1,43)	0,123	-	-
Dor de estômago	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-	-	-	-
Coriza	1 (0-10)	0 (0-5)	2 (0-9)	0,61 (0,30-1,31)	0,207	1,36 (0,66-2,83)	0,397
Fraqueza	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1,00 (0,24-4,09)	0,999	0,96 (0,17-5,13)	0,967
Diarreia	1 (0-10)	0 (0-5)	1 (0-4)	0,32 (0,14-0,70)	0,005	0,94 (0,44-2,03)	0,883
Náuseas	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (0-1)	0,55 (0,25-1,23)	0,148	0,66 (0,26-1,68)	0,384

Cefaleia	4,5 (0-7)	0 (0-6)	0 (0-8)	0,35 (0,16-0,78)	0,010	0,69 (0,31-1,52)	0,357
Vômito	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	-	-	1,53 (0,39-6,04)	0,537
Perda de apetite	7 (0-10)	7 (0-11)	4 (1-21)	1,39 (0,75-2,57)	0,291	1,48 (0,76-2,88)	0,252
Perda de olfato	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-1)	1,01 (0,38-2,71)	0,971	0,47 (0,10-2,27)	0,352
Perda de paladar	0 (0-0)	0 (0-7)	0 (0-0)	2,01 (0,71-5,71)	0,186	1,19 (0,29-4,95)	0,807
Pele fria	0 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-9)	0,71 (0,31-1,65)	0,426	1,32 (0,56-3,12)	0,520
Dor no corpo	0 (0-0)	0 (0-7)	0 (0-1)	1,63 (0,59-4,55)	0,346	1,44 (0,43-4,86)	0,551
Tontura	0 (0-5)	0 (0-7)	0 (0-8)	0,91 (0,42-1,99)	0,826	1,11 (0,46-2,67)	0,820
Palpitações	0 (0-3)	0 (0-0)	0 (0-7)	0,45 (0,18-1,49)	0,095	0,83 (0,31-2,21)	0,711
Alterações no humor	0 (0-3,5)	0 (0-6)	0 (0-5)	3,39 (1,17-9,98)	0,025	2,37 (0,71-7,95)	0,159
Alterações na visão	0 (0-3)	0 (0-2)	0 (0-0)	1,69 (0,58-4,91)	0,338	1,30 (0,36-4,74)	0,686
Nº de sintomas	1 (0-4)	2 (0-4)	1 (0-3)	-	-	-	-

Fonte: Os autores, 2022.

A proporção de pacientes no braço de tratamento e controle, cujo resultado da reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) foi indetectável para COVID-19, teve mediana de 08 dias em todos os grupos (IQR 5–9 no grupo controle, IQR 4-9 no grupo Ivermectina e IQR 4-21 no grupo Atazanavir), conforme Figura 2 e Tabela 4.

Figura 2. Tempo de duração da doença por COVID-19 segundo grupos do estudo. Teresina-PI, 2022. A taxa cumulativa da duração da doença é a porcentagem de pacientes que tiveram seu resultado de RT-PCR negativo ou indetectável



Fonte: Os autores, 2022.

Tabela 4. Análise do desfecho secundário do estudo: tempo de duração da doença por COVID-19 na população estudada. Teresina-PI, 2022.

Desfecho secundário: duração da doença	Controle (n=35)	Atazanavir (n=33)	Ivermectina (n=19)
Tempo até RT-PCR negativo ^a	8 (5-9)	8 (4-21)	8 (4-9)
Mediana (IQR)			
Proporção positiva RT-PCR, n (%)			
HR _{aj} (IC95%) vs controle	-	0,77 (0,47-1,26) ^b	1,09 (0,62-1,90) ^c
Ausência sintomas até 180 dias ^d , n (%)	35 (100)	31 (93,9)	18 (95,0)

^aP-valor=0,666; ^bP-valor=0,300; ^cP-valor=0,786; HR_{aj}: Hazard Ratio ajustado para sexo, idade (anos) e valor de neutrófilos segmentados; Teste risco proporcionais de Schoenfeld: $\chi^2 = 0,11$; $P = 0,948$;

Fonte: Os autores, 2022.

4. DISCUSSÃO

Desde o início da pandemia de COVID-19, o perfil clínico da doença tem sido objeto de intensa pesquisa e debate. No início, os sinais e sintomas mais comuns eram febre, tosse seca e falta de ar, encontrados em cerca de 70%, enquanto dor muscular e dor de cabeça foram observadas em 36% e 34%, respectivamente (STOKES *et al.*, 2020), mas, com o passar do tempo, novos sintomas foram surgindo e o perfil clínico da doença está em constante evolução.

Neste estudo, os principais sinais e sintomas clínicos da doença COVID-19 relatados foram: tosse, perda de apetite, febre, coriza, diarreia, cefaleia, tontura, náuseas, pele fria, palpitação e alteração do humor.

Inicialmente, a COVID-19 era vista como uma doença principalmente respiratória, mas hoje sabe-se que ela pode afetar vários órgãos e causar uma ampla gama de sintomas. Além da febre, tosse seca e falta de ar, os pacientes também podem apresentar perda de olfato (anosmia) ou paladar (ageusia), dor de garganta, dor muscular ou de corpo, congestão nasal ou coriza, náusea ou vômito e diarreia e até sintomas menos comum como erupção cutânea (MAZAHERPOUR *et al.*, 2022). Alguém que perdeu o olfato ou o paladar tem cinco vezes mais chances de ter COVID-19 do que alguém que não perdeu. Outros sintomas, como dor de garganta ou coriza, são mais propensos a indicar a presença de uma doença infecciosa diferente do COVID-19 (STRUYF *et al.*, 2022).

O fato de a COVID-19 poder causar uma ampla gama de sintomas é um dos desafios na sua detecção e diagnóstico precoce. Essa heterogeneidade pode ser observada em diferentes contextos de saúde, variantes do vírus e diferentes países. Além disso, o fato de que algumas pessoas infectadas podem ser assintomáticas ou apresentar sintomas muito leves, torna ainda mais difícil identificar e controlar a propagação da doença, especialmente em pacientes ambulatoriais como neste estudo. Qualquer estratégia de teste

usando sintomas como mecanismo de seleção resultará em um grande número de casos perdidos e em um grande número de pessoas que necessitam de teste.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) distinguiu entre COVID-19 sintomático contínuo e síndrome pós-COVID-19 para pessoas que apresentam sintomas, respectivamente, entre 4 e 12 semanas e mais de 12 semanas após o início da doença aguda (VENKATESAN, 2021). Estudos com sinais e sintomas de COVID-19 longa ou síndrome pós-COVID-19, com duração de até quatro semanas após infecção aguda, tem revelado ainda prevalência de fadiga (37%; intervalo de confiança (IC) de 95% = 23-55), dispneia (21%; IC de 95% = 14-30), disfunção olfativa (17%; IC 95% = 9-29), mialgia (12%; IC 95% = 5-25), tosse (11%; IC 95% = 6-20) e disfunção gustativa (10%; IC 95% = 7-17) (HEALEY *et al.*, 2022). Outras evidências apontam ainda a cefaleia como manifestação neurológica persistente, com prevalência de 18%, parece ser o quinto sintoma mais comum em pacientes com COVID longa após fadiga, dispneia, mialgia e tosse (TANA *et al.*, 2022).

Várias hipóteses sobre a fisiopatologia da COVID-19 permitiram propor várias terapias. Devido à tempestade de citocinas associada ao COVID-19, foram mencionadas moléculas capazes de regular a resposta imune do corpo à infecção por SARS-CoV-2, como a interleucina-6 ou os inibidores da interleucina-1, várias propostas de tratamento foram geradas com base principalmente em dados de estudos *in vitro* e experiências com pacientes anteriores de epidemias de vírus com características semelhantes, como o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e o coronavírus SARS (GAVIRIA-MENDOZA *et al.*, 2022).

Neste cenário de incertezas clínicas, a utilização de drogas pré-existentes possibilitou investigar a eficácia terapêutica na redução dos sintomas da COVID-19 durante o tratamento da doença, já que pode ajudar a minimizar as complicações e acelerar a recuperação dos pacientes. O uso de antivirais, como o atazanavir, foi explorado como uma opção para atingir esse objetivo. Embora alguns estudos iniciais sugiram que o atazanavir pode ter efeitos benéficos na redução da gravidade dos sintomas da COVID-19, ainda não há evidências conclusivas sobre sua eficácia (MAZAHERPOUR *et al.*, 2022; KALANTARI *et al.*, 2021; FOWOTADE *et al.*, 2022; CHAVES *et al.*, 2021).

Neste estudo não houve diferença significativa entre o tempo médio para resolução dos sintomas, que foi de 12 dias no grupo atazanavir e 13 dias no grupo ivermectina em comparação com 11 dias no grupo placebo, corroborando com outros

estudos que também avaliaram a eficácia do Atazanavir⁽⁸⁾ e da Ivermectina, que obtiveram eficácia na duração mediana da resolução dos sintomas no grupo ivermectina de 10 (LÓPEZ-MEDINA *et al.*, 2021) a 14 dias (REIS *et al.*, 2022).

Publicado pela OMS em 13 de janeiro de 2023 na Geneva, o *Therapeutics and COVID-19: living guideline* não recomenda a utilização de ivermectina em pacientes com qualquer gravidade da doença e qualquer duração dos sintomas, exceto no contexto de um ensaio clínico (com finalidade de pesquisa) (WHO, 2023b).

A ivermectina é um agente antiparasitário que interfere na função nervosa e muscular de helmintos por meio da ligação aos canais de cloreto controlados por glutamato. Com base em experimentos *in vitro*, alguns postularam que a ivermectina pode ter um efeito antiviral direto contra o SARS-CoV-2. No entanto, em humanos, é improvável que as concentrações necessárias para a inibição *in vitro* sejam alcançadas pelas doses propostas para COVID-19. Atualmente, não existe evidência direta de qualquer mecanismo de ação antiviral contra o SARS-CoV-2 (POPP *et al.*, 2021).

5. CONCLUSÃO

O estudo avaliou a eficácia de terapias farmacológicas reaproveitadas com ação antiviral (Sulfato de atazanavir) e antiparasitário (Ivermectina) no tempo de resolução dos sintomas de pacientes com COVID-19, que foi de 21 dias no grupo atazanavir e 30 dias no grupo ivermectina em comparação com 14 dias no grupo placebo, indicando que não foi significativamente diferente. No entanto, a recuperação sintomática precoce foi observada no braço tratado com Sulfato de Atazanavir para os sintomas Febre, Diarreia, Cefaleia, Palpitação e alteração do humor, com diferença significativa. Em relação ao tempo de duração da doença, não houve diferença significativa entre os braços de tratamento comparado ao controle, todos apresentaram mediana de 8 dias para resultado indetectável da reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR).

Os sinais e sintomas de COVID-19 variaram bastante. Houve prevalência de sintomas musculoesqueléticos generalizados e gastrointestinais entre as coortes acompanhadas, como: Tosse, Perda de apetite, Febre, Coriza, Diarreia, Cefaleia, Tontura, Náuseas, Pele fria, Palpitação e Alteração do Humor.

Em conclusão, a ivermectina e o atazanavir não eliminaram significativamente o vírus e não melhorou significativamente o tempo de resolução dos sintomas entre pacientes com sintomas leves de COVID-19 em comparação com o grupo controle. Os

resultados não suportam o uso de ivermectina e atazanavir para tratamento de COVID-19 leve a moderado.

A limitação deste estudo se dá no espaço amostral pequeno em virtude de viabilizar a amostra por conveniência na coorte estudada. Também observa-se a alta taxa de abandono dos participantes ao longo do seguimento em virtude da melhora dos sintomas. Recomenda-se que sejam adotadas estratégias para minimização das perdas durante coleta de dados para que dados mais fidedignos de sintomas pós-COVID-19 possam ser identificados.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse a declarar.

REFERÊNCIAS

ARSHAD, U. *et al.* Prioritization of Anti-SARS-Cov-2 Drug Repurposing Opportunities Based on Plasma and Target Site Concentrations Derived from their Established Human Pharmacokinetics. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 108, n. 4, p. 775-790, 2020.

BISSIO, E.; LOPARDO, G. D. Incidence of Hyperbilirubinemia and Jaundice Due to Atazanavir in a Cohort of Hispanic Patients. **Aids Research And Human Retroviruses**, v. 29, n. 3, p. 415-417, 2013.

CHAVES, O. A. *et al.* Atazanavir Is a Competitive Inhibitor of SARS-CoV-2 Mpro, Impairing Variants Replication In Vitro and In Vivo. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 1, p.1-14, 2021.

CUSCHIERI, S. The STROBE guidelines. **Saudi Journal Of Anaesthesia**, v. 13, n. 5, p. 31-34, 2019.

FDA - FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19**. 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19>. Acesso em: 10 fev. 2023.

FOWOTADE, A. *et al.* A randomized, open-label trial of combined nitazoxanide and atazanavir/ritonavir for mild to moderate COVID-19. **Frontiers In Medicine**, v. 9, p. 1-12, 2022.

GAVIRIA-MENDOZA, A. *et al.* Use of Drugs Associated with QT Interval Prolongation at the Hospital Level during the COVID-19 Pandemic in Colombia. **International Journal Of Vascular Medicine**, v. 2022, p. 1-10, 2022.

HEALEY, Q. *et al.* Symptoms and signs of long COVID: a rapid review and meta-analysis. **Journal Of Global Health**, v. 12, p. 1-14, 2022.

JERMAIN, B. *et al.* Development of a Minimal Physiologically-Based Pharmacokinetic Model to Simulate Lung Exposure in Humans Following Oral Administration of Ivermectin for COVID-19 Drug Repurposing. **Journal Of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, n. 12, p. 3574-3578, 2020.

KALANTARI, S. *et al.* Comparing the effectiveness of Atazanavir/Ritonavir/ Dolutegravir/ Hydroxychloroquine and Lopinavir/ Ritonavir/ Hydroxychloroquine treatment regimens in COVID-19 patients. **Journal Of Medical Virology**, v. 93, n. 12, p. 6557-6565, 2021.

LÓPEZ-MEDINA, E. *et al.* Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19. **Jama**, v. 325, n. 14, p. 1426-1435, 2021.

MAZAHERPOUR, H. *et al.* Comparing Outcomes of Two Antiviral Therapy Combinations among COVID-19 Patients. **Biomed Research International**, v. 2022, p. 1-7, 2022.

MSD - MERCK SHARP AND DOHME. **Stromectol® (Ivermectin)**. Netherlands: MSD BV, 2009. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s0261bl.pdf. Acesso em: 26 jan. 2023.

OWID - OUR WORLD IN DATA. **Coronavirus (COVID-19) Vaccinations**. 2023. Disponível em: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>. Acesso em: 26 jan. 2023.

PEÑA-SILVA, R. *et al.* Pharmacokinetic considerations on the repurposing of ivermectin for treatment of COVID-19. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 87, n. 3, p. 1589-1590, 2020.

POPP, M. *et al.* Ivermectin for preventing and treating COVID-19. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, p.1-159, 2021.

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

STOKES, E. K. *et al.* Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. **Mmwr. Morbidity And Mortality Weekly Report**, v. 69, n. 24, p. 759-765, 2020.

STRUYF, T. *et al.* Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, p. 1-348, 2022.

TANA, C. *et al.* Long COVID headache. **The Journal of Headache And Pain**, v. 23, n. 1, p. 1-12, 2022.

VENKATESAN, P. NICE guideline on long COVID. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 2, p. 129, 2021.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Therapeutics and COVID-19: living guideline**, 13 January 2023. Geneva: WHO, 2023b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1>. Acesso em: 26 jan. 2023.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. 2023a. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 26 jan. 2023.