



EZEQUIEL APARECIDO DA SILVA

**Desabastecimento de medicamentos usados para intubação e sedação em
pacientes diagnosticados com covid-19**

Caçapava, SP

2021

EZEQUIEL APARECIDO DA SILVA

**Desabastecimento de medicamentos usados para intubação e sedação em
pacientes diagnosticados com covid-19**

Monografia apresentada à Banca
Examinadora da Faculdade Santo
Antônio, como requisito de
aprovação para obtenção do Título
de Bacharel em Farmácia
Orientador: Prof. Dr. Danielle
Fernandes

Caçapava, SP

2021

Ficha catalográfica elaborada por:

SILVA, Ezequiel.

Desabastecimento de medicamentos usados para intubação e sedação em pacientes diagnosticados com covid-19/ Ezequiel Aparecido da Silva. - Caçapava, 2021. 30f.

Monografia apresentada à banca examinadora da Faculdade Santo Antônio, como requisito de aprovação para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, 2021.

Orientadora: Danielle de Souza Fernandes

Lack of supplies of drugs used for intubation and sedation in patients diagnosed with covid-19.

1.Desabastecimento. 2. Sedativos. 3. Síndrome do desconforto respiratório agudo. 4. Tratamento. I. SILVA, Ezequiel. II. Desabastecimento de medicamentos usados para intubação e sedação em pacientes diagnosticados com covid-19.

EZEQUIEL APARECIDO DA SILVA

**Desabastecimento de medicamentos usados para intubação e sedação em
pacientes diagnosticados com covid-19**

Monografia apresentada à Banca Examinadora da Faculdade Santo Antônio, como requisito de aprovação para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia

Orientador: Prof. Dr. Danielle Fernandes

Caçapava, 04 de novembro de 2021

Avaliação/nota:

BANCA EXAMINADORA

_____	Nome da instituição
Titulação e Nome	
_____	Nome da instituição
Titulação e Nome	
_____	Nome da instituição
Titulação e Nome	

RESUMO

A escassez de medicamentos frequentemente afeta populações vulneráveis, as causas da falta de um determinado medicamento no mercado farmacêutico são diversificadas, estão envolvidos diversos segmentos da cadeia logística.

OBJETIVOS: Analisar os impactos da falta de medicamentos para sedação e intubação no ambiente hospitalar, analisar o mecanismo da síndrome respiratória aguda e compreender as drogas de indução e manutenção em pacientes intubados e compreender o que o desabastecimento desses medicamentos trouxe de impacto na saúde. **METODOLOGIA:** Buscar na literatura científica respostas sobre como foi o impacto do desabastecimento, a busca foi exclusiva na base de dados pubmed por conter maiores informações da saúde, foi pesquisados também alertas e orientações sobre a escassez de sedativos, e informações sobre as apresentações e concentrações dos mesmos. **RESULTADOS:** Após o afunilamento da pesquisa, resultou em, 7 artigos, 7 alertas em um quadro informativo e 5 gráficos de análise de custos. **CONCLUSÃO:** Os impactos descritos na literatura foram, a necessidade de buscar alternativas de sedativos, a preocupação com erros de medicação, e mudança de leis para favorecer o abastecimento desses medicamentos; eventos como a pandemia do covid-19 são inesperados e tem um potencial alto de resultar em desabastecimento, por isso faz se necessário o estado de alerta para amenizar os impactos, e afetar menos o tratamento de doentes. A falta de alguns medicamentos resultou em uma adequação dos protocolos clínicos de sedação, causando um maior custo para manter a sedação do paciente.

Palavras-chave: Desabastecimento. Sedativos. Síndrome do desconforto respiratório agudo. Tratamento.

ABSTRACT

The scarcity of drugs often affects vulnerable populations, the causes of the lack of a particular drug in the pharmaceutical market are diversified, and different segments of the supply chain are involved. **OBJECTIVES:** To analyze the impacts of the lack of medication for sedation and intubation in the hospital environment, to analyze the mechanism of acute respiratory syndrome and to understand the induction and maintenance drugs in intubated patients and to understand what impact on health was caused by the shortage of these medications. **METHODOLOGY:** Search the scientific literature for answers on how the shortage impact was, the search was exclusive in the pubmed database for containing more health information, alerts and guidelines on the scarcity of sedatives, and information on presentations and concentrations were also searched. of the same. **RESULTS:** After narrowing the research, it resulted in 7 articles, 7 alerts in an information board and 5 cost analysis graphs. **CONCLUSION:** The impacts described in the literature were the need to seek alternatives to sedatives, the concern with medication errors, and changes in laws to favor the supply of these medications; events such as the covid-19 pandemic are unexpected and have a high potential to result in shortages, so it is necessary to be alert to mitigate the impacts, and affect less the treatment of patients. The lack of some medications resulted in an adjustment of clinical sedation protocols, causing a higher cost to maintain the patient's sedation.

Keywords: Shortages. Sedatives. Acute respiratory distress syndrome. Treatment.

Lista de abreviaturas e siglas

OMS – Organização Mundial da Saúde

SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

BMN – Bloqueador Neuromuscular

JMN – Junção Neuromuscular

CONASS – Conselho Nacional de Secretarias de Saúde

SBRAFH – Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ISMP – Instituto Para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos

ABRAMED – Associação Brasileira de Medicina de Emergência

AMIB – Associação de Medicina Intensiva Brasileira

SBA – Sociedade Brasileira de Anestesiologia

CMED – Câmara de Regulação do Mercado de medicamentos

ICEMS - Internationally Controlled Essential Medicines, ICEMs

Lista de ilustrações

Figura 1: Fluxo de abastecimento de medicamentos	15
Figura 2: Resultados obtidos através da análise dos artigos no site PubMed.....	17
Gráfico 1: Custo unitário dos sedativos, hipnóticos e bloqueadores neuromusculares, mês de outubro de 2018	22
Gráfico 2: Custo unitário dos sedativos, hipnóticos e bloqueadores neuromusculares, mês de outubro de 2021	23
Gráfico 3: Custo diário de infusões de 24 horas com dosagem máxima, para pacientes com 70 kg em outubro de 2018	23
Gráfico 4: Custo diário de infusões de 24 horas com dosagem máxima, para pacientes com 70 kg em outubro de 2021	24
Gráfico 5: Aumento percentual do custo de infusões por 24 horas de 2018 para 2021	24

Lista de tabelas

- Tabela 1:** Síntese dos artigos revisados na base de dados PubMed, 2021.....**18**
- Tabela 2:** Alertas e recomendações de órgãos vinculados à saúde sobre o desabastecimento e os impactos ocasionados.....**20**
- Tabela 3:** Analgésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares utilizados em doses de indução e manutenção para intubação.....**21**

Sumário

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1 Histórico COVID-19.....	12
2.2 Síndrome respiratória aguda.....	12
2.3 Drogas de indução e manutenção em pacientes intubados.....	13
2.4 Cadeia de suprimento de medicamento.....	14
2.5 Desabastecimento de medicamento - impacto clínico e financeiro.....	15
3 OBJETIVOS.....	16
3.1 Objetivo geral.....	16
3.2 Objetivos específicos.....	16
4 METODOLOGIA.....	16
5 RESULTADOS.....	18
6 DISCUSSÃO.....	25
7 CONCLUSÃO.....	27

1 INTRODUÇÃO

O processo de desabastecimento de medicamentos é multifatorial, diversos segmentos da cadeia de logística estão envolvidos, como por exemplo a falta de insumos farmacêuticos, mudanças no mercado e irregularidades na fabricação (REIS; PERINI, 2008).

O covid-19 identificado pela primeira vez na China em dezembro de 2019, gerou um sinal de alerta ao mundo, pouco depois, em 30 de janeiro de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS), declarou que a epidemia já constituía uma emergência de saúde pública (OLIVEIRA; DUARTE, et al., 2020). Alguns medicamentos essenciais para o tratamento do covid-19 ainda no ano de 2020, estiveram sob alerta de racionamento para que não faltasse.

Do momento que o indivíduo adquire o vírus, o período de incubação no organismo varia de 2 a 14 dias, com tempo médio entre os primeiros sintomas e o desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório aguda (SDRA) de 8 dias, que acontece nos casos mais crítico (CESPEDES; SOUZA, 2020).

A intubação endotraqueal e a ventilação mecânica devem ser feitas o mais rápido possível, quando os sinais de dificuldade respiratória estão associados a hipoxemia grave (NAVAS-BLANCO; DUDARYK, 2020). Pacientes com SDRA acabam precisando de níveis moderados a profundos de analgesia e sedação para otimizar o estado respiratório, e de agentes bloqueadores neuromusculares para facilitar a sincronia com o ventilador. O aumento de pacientes gravemente enfermos aumentou a demanda por essas terapias, resultando em uma escassez de medicamentos (AMMAR, et al., 2020). As classes de medicamentos mais importantes nestes quesitos, são os sedativos, hipnóticos e bloqueadores neuromusculares.

Dentre as principais classes de sedativos temos: os benzodiazepínicos, são indutores de sono, diminuem a ansiedade e o tônus muscular; propofol droga de meia vida curta; opióides, classe bastante utilizada dentro do ambiente de terapia intensiva, com propriedades analgésicas; alfa-2-agonistas, como representante a dexmedetomidina, com propriedades sedativas, hipnóticas e analgésicas (VEIGA, et al., 2020).

O presente trabalho tem como expectativa avaliar a escassez destas classes de medicamentos e seu impacto no tratamento dos pacientes críticos.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Histórico COVID-19

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, localizada na China foi vivenciado um surto de pneumonia de causa desconhecida. No início do surto, os primeiros casos estavam relacionados a um mercado do fruto do mar e animais vivos, e já nos primeiros 30 dias a China registrou 11.821 casos e 259 óbitos (CALVACANTE, et al., 2020). Essa evolução impressionante da doença, capacidade de transmissão, volume de recursos que mobiliza e no seu caráter até então desconhecido, são alguns fatores que levaram a sua caracterização como uma emergência de saúde pública de importância internacional pela OMS (MARQUES; SILVEIRA; PIMENTA, 2020).

Em janeiro de 2020, pesquisadores Chineses identificaram o covid-19 como agente etiológico de uma síndrome respiratória aguda grave, e no mês de fevereiro começam então a surgir os primeiros casos no Brasil, mais precisamente no dia 3 o país declara estado de emergência e sanciona medidas de contingenciamento a fim de conter a expansão da doença (CALVACANTE, et al., 2020).

2.2 Síndrome do desconforto respiratório aguda

Pulmões saudáveis regulam o movimento de fluidos para manter uma pequena quantidade de líquido intersticial e alvéolos secos, um capilar pulmonar normal é permeável de forma seletiva, fluidos atravessam a membrana controlados pelas pressões hidrostáticas e oncóticas (SIEGEL; PARSONS, 2020).

No trato respiratório o vírus se introduz se ligando na enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), expressa nas células alveolares, epitélio brônquico e células endoteliais vasculares; isso explica o porquê, o pulmão serve como um ponto primário de entrada viral (MERDJI, et al., 2021).

A síndrome respiratória aguda é consequência de uma lesão alveolar que produz dano, causando liberação de citocinas pró- inflamatórias como: IL-1, IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral, essas vão fazer o recrutamento de neutrófilos para os pulmões; e a presença dessa célula de defesa, faz com que haja a liberação de mediadores tóxicos que danificam o endotélio capilar e o epitélio alveolar (SIEGEL; PARSONS, 2020).

A lesão causada, traz inúmeras consequências aos pacientes, incluindo prejuízo na troca gasosa, diminuição da complacência pulmonar deixando o pulmão

rígido, e hipertensão pulmonar (SIEGEL; PARSONS, 2020). Para tratamento de pacientes nesse nível de criticidade deve ser dado um suporte meticoloso, incluindo ventilação mecânica e uso inteligente de sedativos e bloqueadores neuromusculares (SIEGEL; SIEMIENIUK, 2020).

2.3 Drogas de indução e manutenção em pacientes intubados

Segundo o Ministério da Saúde (2020), as complicações mais comuns em pacientes que são diagnosticados com covid-19, são síndrome respiratória aguda grave (17-29%), lesão cardíaca aguda (12%) e infecção secundária (10%). Dos pacientes que desenvolvem SDRA, devido ao dano pulmonar a saturação se torna difícil de se manter normal, sendo preciso o auxílio da ventilação não invasiva e se ainda não houver estabilização muda-se para ventilação mecânica.

O gerenciamento da sedação e analgesia do paciente para aliviar a ansiedade e a dor e facilitar a ventilação mecânica é essencial no cuidado ao paciente crítico (VEIGA; et al., 2020). Abaixo encontram-se informações sobre os fármacos mais utilizados para indução e manutenção da sedação.

Fentanila é utilizada para indução e manutenção da anestesia, tem início de ação 1-1,5 min e duração de 0,5 a 1h, é um agonista do receptor de opióides (μ) causando analgesia, sonolência, redução da frequência cardíaca e da pressão arterial. Remifentanila também tem o mesmo mecanismo de ação atuando sobre o mesmo receptor, com diferença no início de ação de 30-60 seg (DIEGO, et al., 2020).

Midazolam também é utilizado para indução da anestesia e sedação, tem início de ação em até 5 min e duração de 2-4h, ele aumenta a inibição do sistema nervoso central mediada pelo GABA, diminui o fluxo sanguíneo cerebral, o débito cardíaco, a frequência respiratória atuando na musculatura lisa. O propofol também é utilizado na manutenção da anestesia e sedação, com início de ação em 4seg e duração de 10-15min, produz depressão do sistema nervoso central também pela ação GABAérgica, do mesmo modo reduz a frequência cardíaca, é contraindicado para pacientes com histórico de alergia a óleo de soja e/ou lecitina de ovo (DIEGO, et al., 2020).

A cetamina pode ser usada clinicamente na forma racêmica ou como isômero levorotatório (cetamina S+), dextrocetamina, não havendo diferenças acentuadas entre a potência das duas; é um bloqueador do receptor N-metil-D-aspartato

(NMDA) empregada para indução efeitos anestésicos, aumenta o fluxo sanguíneo cerebral, deve ser tomado um cuidado pois pode aumentar a pressão intracraniana e a pressão arterial (MOTA; BRITO; MORAES, 2015).

A dexmedetomidina é um potente e altamente seletivo agonista dos receptores α -2 com propriedades simpatolíticas, sedativas, amnésicas e analgésicas; em contraste com as infusões de opióides, as benzodiazepinas, ou propofol, a desmedetomidina pode ser infundida com segurança através de extubação traqueal, tem começo de ação rápida e ação relativamente curta são características que a tornam adequada a unidade de tratamento intensivo, mas, deve-se ter cautela pois pode causar hipotensão e bradicardia (AFONSO; REIS, 2012).

Já os bloqueadores neuromusculares (BMN) são fármacos que interrompem a transmissão do impulso nervoso na junção neuromuscular (JNM), temos de dois tipos, despolarizantes e adespolarizantes, a escolha é feita pelo tempo de latência, pela duração de ação. Essas drogas permitem ao anestesologista realizar a intubação orotraqueal, e facilitam a ventilação mecânica; são compostos amônios quaternários que se assemelham ao neurotransmissor acetilcolina (Ach), que atua primordialmente no receptor nicotínico pós-juncional da junção neuromuscular, assim sendo, BMNs despolarizantes, são agonistas dos receptores nicotínicos. A succinilcolina é um exemplo que ao se ligar ao receptor gera um potencial de ação abrindo canais de sódio, a transmissão desse potencial de ação, gera uma contração passageira das fibras musculares, tendo início de ação em 1-2 min e duração de 6-12 min é contraindicada em miopatias, desordens na colinesterase plasmática, hipertermia maligna (O'CONNOR; GWINNUTT, 2013).

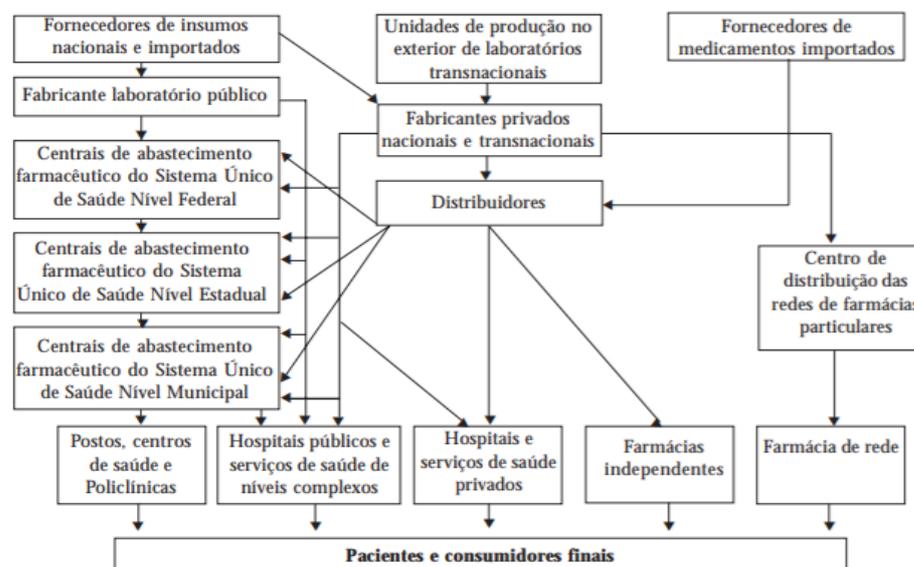
E os BMNs adespolarizantes são antagonistas dos receptores nicotínicos; rocurônio liga-se competitivamente a receptores colinérgicos na placa motora antagonizando a ação da Ach, tem início de ação em 1 min e duração de 45-90 min, cisatracúrio também se liga competitivamente a receptores colinérgicos, tendo início de ação em 1-2 min, duração de 25-44 min; o pancurônio, vecurônio e atracúrio, induzem o efeito bloqueador pelo mesmo modo, havendo diferenças nas suas dosagens, apresentações e tempo de ação (AZEVEDO, et al., 2020).

2.4 Cadeia de suprimento de medicamento

É complexa e dinâmica a cadeia de abastecimento do setor farmacêutico, envolvendo laboratórios nacionais e transnacionais, fornecedores de matérias primas, distribuidores, drogarias e farmácias e também o mercado institucional (REIS; PERINI, 2008). Na visão ampliada de uma cadeia de suprimentos, uma cadeia produtiva abrange desde o desenvolvimento do produto, passando pelo fornecedor de insumos, até a efetiva oferta do produto ao mercado consumidor (INFANTE; SANTOS, 2007, p. 2).

É possível observar na figura abaixo os muitos processos por onde passa o medicamento até a chegada definitiva ao paciente. Falhas no percurso, seja ela em qual extremidade da cadeia for, acarretara em deficiências de abastecimento das unidades receptoras e o mais importante, dano ao paciente.

Figura 1: Fluxo de abastecimento de medicamento



Fonte: (REIS; PERINI, 2008, p.2)

2.5 Desabastecimento de medicamento - impacto clínico e financeiro

As causas da falta de um determinado medicamento no mercado farmacêutico são diversificadas, estão envolvidos diversos segmentos da cadeia logística e entre eles se destacam, a irregularidade no fornecimento de insumos farmacêuticos, interrupção do processo de fabricação, que pode ocorrer quando o fabricante exclusivo ou com o de maior domínio do mercado interrompe a produção

por não conseguir se adequar às boas normas de fabricação preconizadas pela ANVISA; pode ser também pelo recolhimento de lotes no mercado, geralmente por problemas de estabilidade, rotulagem ou outras inadequações aos códigos farmacêuticos (REIS; PERINI, 2008).

Segundo Caulder, et al. (2015) a escassez de medicamentos frequentemente afeta populações vulneráveis, incluindo pacientes com câncer, recém-nascidos e com rendas inferiores, outro impacto é o de forçar a médicos a prescrever medicamentos e concentrações usados com pouca frequência o que pode levar a erros de medicação. Ainda afirmam que funcionários farmacêuticos e não farmacêuticos demandam mais tempo adquirindo medicamentos, identificando terapias alternativas e se comunicando com os fabricantes em cenários de escassez.

Outro impacto discutido pelos autores é o financeiro, que segundo eles nos Estados Unidos é estimado em US \$ 99 milhões anuais a mais apenas para o custo de aquisição.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar os impactos da falta de medicamentos para sedação e intubação no ambiente hospitalar no período da pandemia do COVID-19

3.2 Objetivos específicos

- Descrever o histórico de como surgiu a COVID-19 e o que ocasionou;
- Analisar a síndrome respiratória aguda seu mecanismo fisiológico;
- Compreender as drogas de indução e manutenção em pacientes intubados;
- Investigar a cadeia de suprimento de medicamento;
- Compreender o que o desabastecimento de medicamentos impactou nas redes de saúde.

4 METODOLOGIA

Este é um estudo de revisão de literatura com o tema: desabastecimento de medicamentos usados para intubação e sedação em pacientes internados com COVID-19. Foi escolhido o método revisão integrativa baseada em pesquisas já

feitas, abordando o tema de forma qualitativo-quantitativamente, com o intuito de mapear a literatura indexada na base científica sobre o tema.

A base de dados escolhida foi o pubmed, por ter maior acesso às informações científicas da área da saúde. Com o desafio de achar artigos relacionados ao tema que continua recente, a pesquisa foi feita com as seguintes palavras-chave em inglês: sedatives, covid, shortage, e o operador booleano “and” por entre as chaves, filtrando publicações do ano de 2019 e 2020 no idioma português. Uma tabela foi feita com os resultados encontrados na pesquisa.

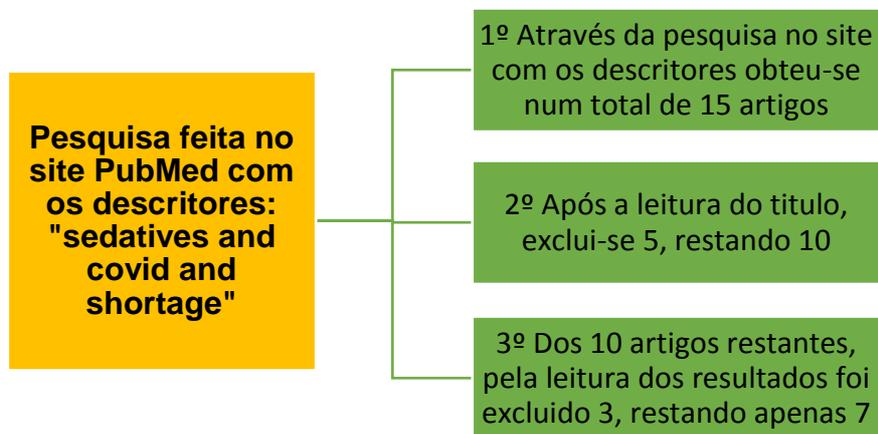


Figura 2: Resultados obtidos através da análise dos artigos no site PubMed

Com o intuito de sintetizar melhor os dados sobre a apresentação e as doses usuais dos medicamentos envolvidos na indução e manutenção da sedação em pacientes intubados, foi criada uma tabela para melhor elucidação, sendo baseada em duas fontes publicadas pela associação de medicina intensiva brasileira, e a outra sociedade brasileira de anestesiologia.

Uma outra tabela também foi elaborada para apresentação dos alertas e orientações das sociedades brasileiras e órgãos vinculados aos medicamentos. Para montar a tabela foi pesquisado no site Google, que alertas sobre desabastecimento, falta de kit intubação e alertas sobre a escassez de sedativos, direcionado aos sites do CONASS, SBRAFH, ANVISA, ISMP, ABRAMED, AMIB e SBA.

Foi realizado o levantamento dos valores, no Brasil, dos medicamentos sedativos, analgésicos e bloqueadores neuromusculares através dos dados

disponíveis na Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED), foram utilizados os valores regulados como preço de fábrica taxa de incidência de ICMS de 18%, foram elaborados gráficos de colunas para debater os preços de outubro de 2018 em comparação com outubro de 2021, os dados colhidos no site da ANVISA. Para localizar essas listas foi pesquisado no site google, com os descritores, lista de medicamentos CMED.

5 RESULTADOS

De acordo com os resultados da revisão, 5 dos trabalhos demonstram que com a chegada da pandemia e o surto de SDRA foi preciso estabelecer alternativas de sedação e analgesia devido à alta demanda desses medicamentos para o cuidado de pacientes críticos, sendo comunicado ainda pelos conselhos de saúde estaduais a escassez dos mesmos.

Necessidade em adotar uma abordagem equilibrada para regulamentação de substâncias internacionais controladas, foi relatada por 1 trabalho, isso para insumos e medicamentos industrializados, para atender a alta da demanda e prevenir a falta dessas substâncias. Com o mesmo número, trabalhos descreveram que a dependência de infusões em bolos de benzodiazepínicos, aumentam a quantidade de tempo que os enfermeiros passam nos quartos e a quantidade de vezes que trocam de EPIs resultando no prolongamento da estadia dos pacientes, do tempo de ventilação mecânica e aumento de gastos com EPIs.

Tabela 1: Síntese dos artigos revisados na base de dados PubMed, 2021

Autor(es)	Título	Objetivo	Conclusão
(MONTMEAT, et al., 2020)	Escassez de sedativos e bloqueadores neuromusculares durante a pandemia de COVID-19: o resultado de um procedimento de excesso de estoque em hospitais franceses?	Testar a hipótese de um processo de overstock, relação entre o procedimento de abastecimento e o número de pacientes	O artigo cita a importância de estabelecer alternativas para sedação no manejo da escassez de medicamentos
(JERATH; FERGUSON; CUTHBERSON, 2020)	Sedação inalatória de base volátil para pneumonia COVID-19 e ARDS	Revisão do uso de agentes voláteis inaláveis como alternativa de sedação	O artigo traz como impacto a alternativa para sedação com agentes voláteis inalatórios, como alternativa para diminuir o consumo de sedativos intravenosos

(AMMAR, et al., 2020)	Sedação, analgesia e paralisia em pacientes com COVID-19 em situação de escassez de medicamentos	Recomendar terapias medicamentosas alternativas e estratégias sugeridas para preservar os estoques de medicamentos existentes para o manejo da sedação	Incentivo aos médicos para que procurem terapias alternativas e estratégias de conservação para os suprimentos existentes de sedativos, analgésicos e paralíticos
(ADAMS, et al., 2020)	Estratégias de analgesia e sedação em adultos ventilados mecanicamente com COVID-19	Este artigo fornece considerações e soluções para o desenvolvimento de estratégias seguras e eficazes de analgesia e sedação para pacientes adultos com dessincronia ventilatória e requisitos de sedação consideráveis, como o COVID-19	Exige-se que os médicos explorem estratégias não tradicionais para analgesia e sedação em pacientes com covid-19
(PETTUS, et al., 2020)	Availability of Internationally Controlled Essential Medicines in the COVID-19 Pandemic	Este artigo descreve as questões relacionadas à falta de disponibilidade e acesso limitado a ICEMs durante a pandemia	Necessidade dos órgãos governamentais em adotar uma abordagem equilibrada para regulamentação de substâncias internacionais controladas e garantir a disponibilidade e acessibilidade de medicamentos essenciais para cuidados primários, intensivos e paliativos
(KUNAL, et al., 2021)	Challenges in Sedation Management in Critically Ill Patients with COVID-19: a Brief Review	Destacar os desafios associados ao fornecimento de sedação e analgesia a pacientes gravemente enfermos com covid-19	Necessidades de doses mais altas e período de sedação mais longo. Necessidade de regime de sedação multimodal com transições entéricas precoces pelas limitações impostas pela cadeia de abastecimento
(FARREL; HAYES; LINDEN, 2021)	A escassez crítica de medicamentos diminuiu ainda mais os recursos do hospital durante o COVID-19	Chamar atenção para as muitas carências de medicamentos que os hospitais enfrentam	A disponibilidade limitada resultou no desvio das diretrizes das diretrizes nacionais. A dependência de infusões em bolus de benzodiazepínicos, aumentam a quantidade de tempo que os enfermeiros passam nos quartos. Prolongamento da estadia na UTI e durações mais longas na ventilação.

Em contrapartida, como resultado da pesquisa sobre os alertas sobre a escassez de sedativos, foram encontrados alertas de 7 conselhos e associações vinculadas aos setores que mais tiveram impactos, sendo eles vinculados ao ministério da saúde e associações médico-hospitalares. Alertas sobre o desabastecimento e sobre o risco aumentado de erros de medicação, também orientações sobre o manejo e incentivo a buscar alternativas para sedação e analgesia e instruções de rotulagem e unitarização de medicamentos importados de outros países.

Tabela 2: Alertas e recomendações de órgãos vinculados à saúde sobre o desabastecimento e os impactos ocasionados

Associações e órgãos de saúde	Data do alerta	Endereço eletrônico	Descrição
CONASS	04 de junho de 2020	https://www.conass.org.br/em-audiencia-publica-conass-alerta-para-a-falta-de-medicamentos-para-sedacao/	Alerta para falta de medicamentos para sedação
SBRAFH	22 de março de 2021	http://www.sbrafh.org.br/inicial/orientacoes-sobre-manejo-de-medicamentos-no-contexto-da-pandemia-covid-19/	Orientação sobre manejo de medicamentos no contexto da pandemia
ANVISA	19 de março de 2021	http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13/-/asset_publisher/WvKKx2fhdjM2/content/anvisa-alerta-os-profissionais-de-saude-para-o-risco-aumentado-de-erros-de-medicao-relacionados-aos-medicamentos-importados-em-outros-idiomias/33868?p_p_auth=qwKQax0i&inheritRedirect=false	Alerta aos profissionais de saúde para o risco aumentado de erros de medicação relacionados aos medicamentos importados
ISMP	Julho de 2021	https://www.ismp-brasil.org/site/noticia/orientacoes-sobre-etiquetagem-no-processo-de-fracionamento-e-unitarizacao-de-medicamentos-em-farmacias-hospitalares-e-servicos-de-saude/	Orientações sobre etiquetagem no processo de fracionamento e unitarização de medicamentos
ABRAMED	21 de abril de 2021	https://abramede.com.br/wp-content/uploads/2021/04/OFI%CC%81CIO-SOCIEDADES-ROTULAGEM-E-CARTAZ-22-04-2021-DOCX-1-1.pdf	Orientações excepcionais para rotulagem de medicamentos importados, recebidos como doação, com foco na Segurança do Paciente
AMIB	21 de março de 2021	https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2021/marco/22/Orientacoes_sobre_manejo_de_medicamentos_no_contexto_da_pandemia_COVID-19_210321.pdf	Orientações sobre o manejo de medicamentos analgésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares para intubação traqueal, manutenção de pacientes em ventilação mecânica e anestesia em situações de escassez no contexto da pandemia Covid-19
SBA	09 de junho de 2020	http://www.sargs.org.br/wp-content/uploads/2020/06/recomendacao	Recomendação da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) para o Uso Racional de

E abaixo estão descritas as doses de indução e manutenção das principais drogas utilizadas em pacientes que necessitam de intubação acometidos pela SDRA devido a infecção pelo covid-19.

A tabela descreve as principais drogas que são usadas como sedativos, analgésicas e bloqueadores neuromusculares, elaboradas com base na associação de medicina intensiva brasileira e sociedade brasileira de anestesiologia.

Tabela 3: Analgésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares utilizados em dose de indução e manutenção para intubação.

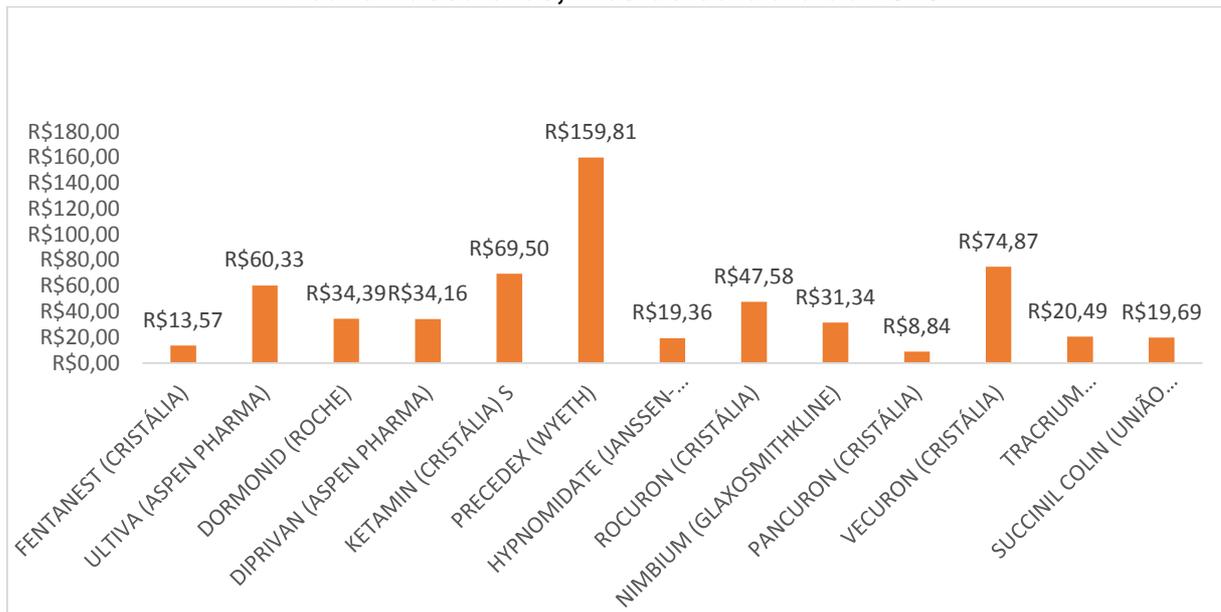
	Apresentação		Dose de indução	Doses de manutenção
ANALGÉSICOS				
Fentanila	50 mcg/ml	10ml	Não necessária	Dose mínima: 0,7mcg/kg/h Dose máxima: 5mcg/kg/h
Remifentanila		2mg	1,5mcg/kg	Dose mínima: 0,5mcg/kg/h Dose máxima: 15mcg/kg/h
SEDATIVOS				
Midazolam	5mg/ml	10ml	0,01-0,05 mg/kg (infusão lenta)	Dose mínima: 0,02mg/kg/h Dose máxima: 0,1mg/kg/h
Propofol	10mg/ml	20ml	5mcg/kg/min (durante 5mn)	Dose mínima: 0,3 mg/kg/h Dose máxima: 3mg/kg/h
Dextrocetamina	50mg/ml	10ml	0,1-0,5mg/kg	Dose mínima: 0,1mg/kg/h Dose máxima: 0,6mg/kg/h
Dexmedetomidina	100mcg/ml	2ml	1mcg/kg (em 10 min)	Dose mínima: 0,2mcg/kg/h Dose máxima: 0,7mcg/kg/h
Etomidato	2mg/ml	10ml	0,15-0,3mg/kg	Não recomendado
BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES				
Rocurônio	10mg/ml	5ml	Não necessária	Dose mínima: 0,3mg/kg/h Dose máxima: 0,6mg/kg/h
Cisatracurio	2mg/ml	5ml	Não necessária	Dose mínima: 0,06mg/kg/h Dose máxima: 0,18mg/kg/h
Pancurônio	2mg/ml	2ml	Não necessária	Dose mínima: 0,048mg/kg/h Dose máxima: 0,102mg/kg/h
Vecurônio	4mg pó liofílico FA		Não necessária	Dose mínima: 0,048mg/kg/h Dose máxima: 0,102mg/kg/h
Atracurio	25mg/2,5ml		Não necessária	Dose mínima: 0,3mg/kg/h Dose máxima: 1,2mg/kg/h
Succinilcolina	100mg ou 500mg (pó)		0,5-1,5mg/kg	Não recomendado

Fonte: adaptado (AZEVEDO; et al., 2020; CAVALCANTI, et al., 2021).

No gráfico 1 abaixo, estão os preços dos medicamentos de referência colhidos da CMED do mês de outubro de 2018.

Foi calculado o preço dos 13 medicamentos referência com os princípios ativos da tabela acima, os preços variam de R\$8,84 a R\$159,81 por ampola ou frasco ampola.

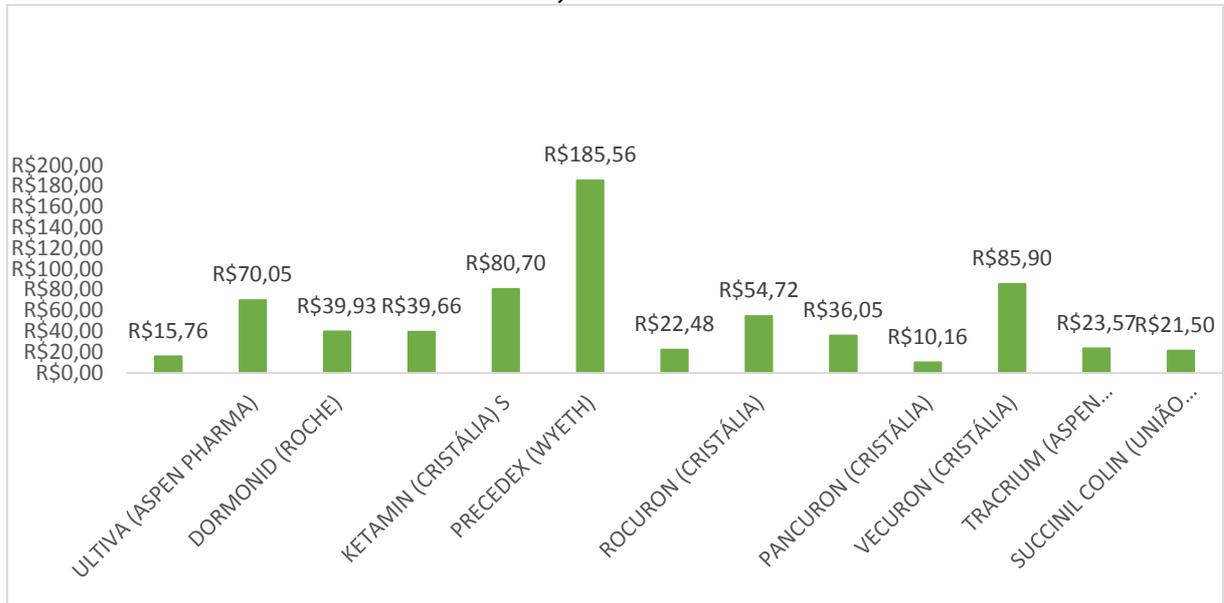
Gráfico 1: Custo unitário dos sedativos, hipnóticos e bloqueadores neuromusculares, mês de outubro de 2018



Fonte: adaptado de CMED

No gráfico 2 os preços das unidades de medicamentos do mês de outubro de 2021, aqui os preços variam de R\$10,16 a R\$185,56, dados mais recentes colhidos também pela CMED. A procura também foi dos mesmos 13 fármacos do primeiro gráfico

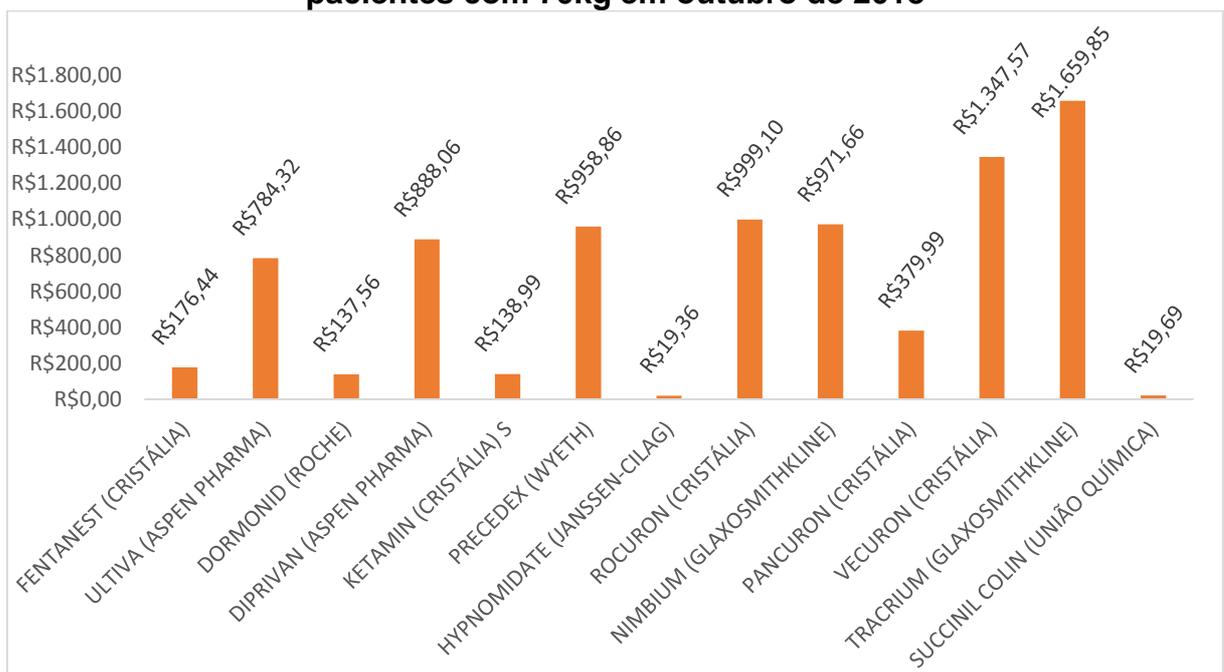
Gráfico 2: Custo unitário dos sedativos, hipnóticos e bloqueadores neuromusculares, mês de outubro de 2021



Fonte: adaptado de CMED

Já o gráfico 3 representa o custo de 24 horas de infusões desses medicamentos levando em consideração dosagens necessárias para tratamento de um paciente de 70kg.

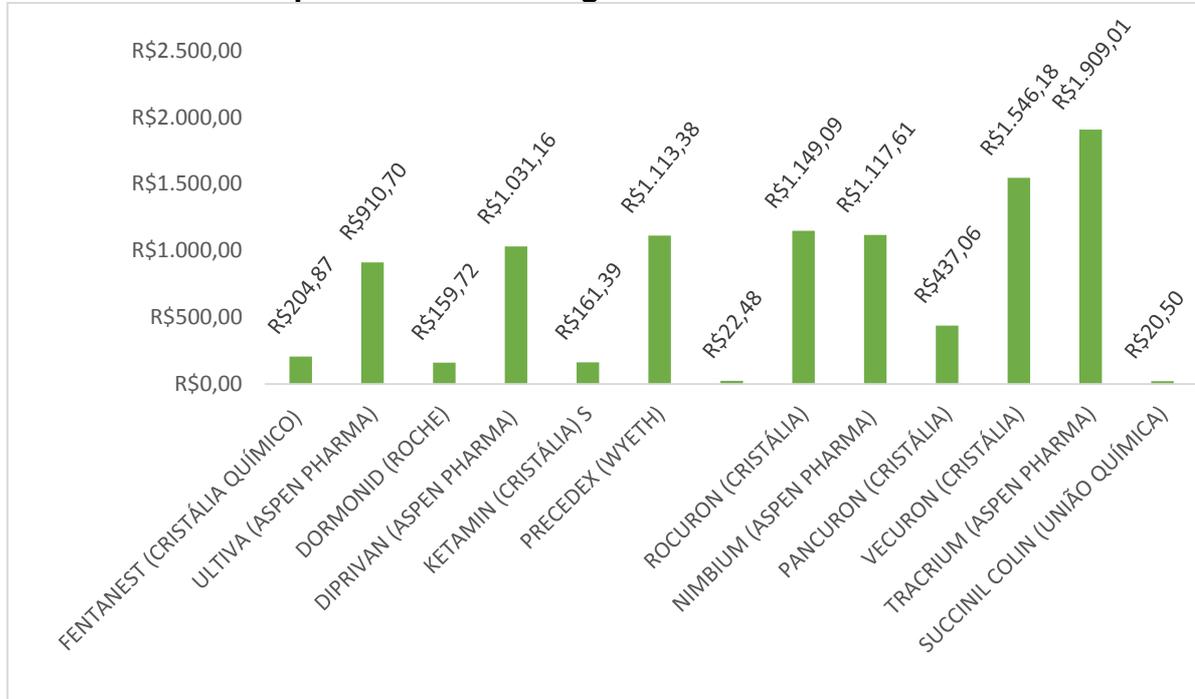
Gráfico 3: Custo diário de infusões por 24 horas com dosagem máxima para pacientes com 70kg em outubro de 2018



Fonte: adaptado de CMED

O gráfico 4 também representa os mesmos custos de infusões por 24 horas, mas no período de outubro de 2021.

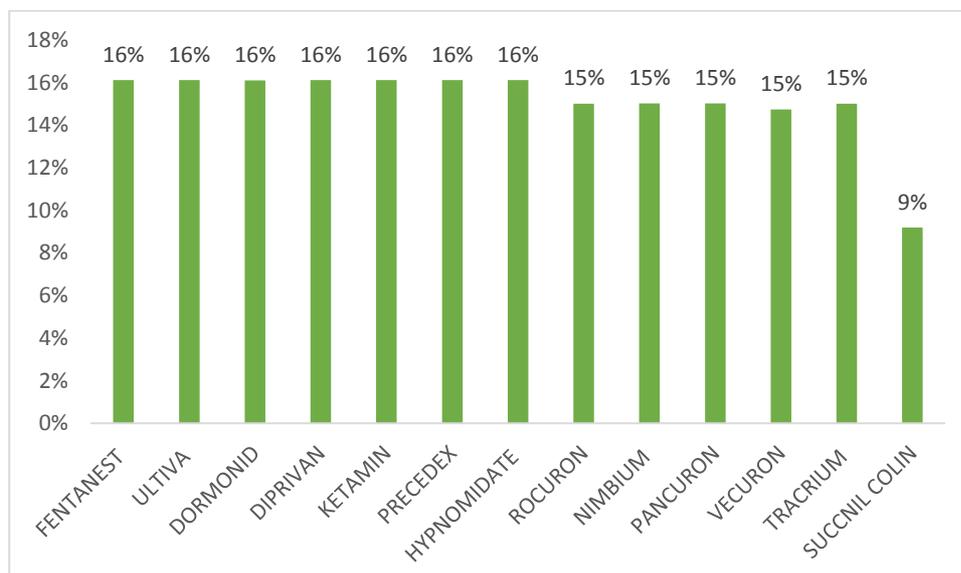
Gráfico 4: Custo diário de infusões por 24 horas com dosagem máxima para pacientes com 70kg em outubro de 2021



Fonte: adaptado de CMED

O gráfico 5 retrata o aumento dos custos em infusões por um período de 24 horas em percentual, considerando o primeiro valor de outubro de 2018, e o aumento de outubro de 2021.

Gráfico 5: Aumento percentual do custo de infusões por 24 horas de 2018 para 2021



Fonte: adaptado de CMED

6 DISCUSSÃO

Notícias de desabastecimento de medicamentos para intubação não foram apenas registradas aqui no Brasil, drogas como propofol, atracúrio, etomidato e midazolam, circularam e circulam até hoje em alertas e listas sobre escassez de medicamentos de agências internacionais (BERNARDE; SILVA, 2021).

Montmeat, et al. (2020) para testar a hipótese de um processo de overstock (níveis elevados de estoque), fizeram uma correlação entre o aumento do número de pacientes com covid-19 atendidos em UTIs e a saída de BMN e sedativos da farmácia durante a fase ascendente da doença, em seus resultados negaram a hipótese de que o hospital estava armazenando medicamentos, pois a quantidade que entrava, era dispensada nos dias seguintes para os pacientes internados. Este estudo foi realizado no maior centro de tratamento de covid-19 em Paris, o fluxo de entrada e saída foi acompanhado por um período de 6 semanas.

Pettus, et al. (2020) comentam a importância das drogas essenciais para cuidados paliativos e dos sintomas provenientes da SDRA, ansiedade, agitação e delírio. Por serem medicamentos controlados, a complexa interação entre os sistemas regulatórios e as cadeias de abastecimento globais afeta a disponibilidade e o atendimento ao paciente, são regulamentadas pelas convenções internacionais de controle de drogas e supervisionadas por agências especializadas das nações unidas. São referidos como, medicamentos essenciais controlados internacionalmente (Internationally Controlled Essential Medicines, ICEMs), os autores reforçam que o governo tem a obrigação básica mínima de proteger o direito de os pacientes terem acesso a esses medicamentos.

Devido à alta demanda por medicamentos do kit intubação, a ANVISA publicou a resolução RDC nº 483 de 19 de março de 2021 que dispõe de forma extraordinária e temporária sobre os requisitos para importação de dispositivos médicos novos e medicamentos prioritários para uso em serviços em saúde, incluindo os ICEMs. Tal medida permite que medicamentos importados sem regularização sanitária pela ANVISA possam ser utilizados no Brasil, com rótulos, embalagens e bulas em idioma diferente do português, mas cabe aos importadores disponibilizar às unidades de saúde as informações e rótulos e instruções de uso, quando importantes para o uso correto do produto, no idioma português (ANVISA, 2021).

No Brasil as orientações do ISMP, julho de 2021 e ABRAMED, abril de 2021 trazem orientações sobre etiquetagem, fracionamento e unitarização de medicamentos em farmácias hospitalares, já prevendo erros de medicação relacionados ao processo de dispensação; descrevem que as diferentes realidades estruturais das unidades hospitalares e demais serviços de saúde impõem dificuldades relacionadas à padronização de práticas envolvendo este procedimento. O processo de unitarização e etiquetagem são importantes para a farmacovigilância e rastreabilidade dos eventos adversos relacionados aos medicamentos, considerando a necessidade de identificar os eventos que podem estar relacionados ao uso de medicamentos, a ocorrência de erros neste processo de unitarização comprometem a rastreabilidade de eventos e resultam em danos graves aos pacientes.

A orientação da ABRAMED, abril de 2021 relaciona com os ICEMs recebidos no Brasil importados ou recebidos como doação, destacam que a situação vivenciada de superlotação das unidades de terapia intensiva e a consequente sobrecarga de trabalho dos profissionais de saúde, aumentam as chances de eventos adversos por erros de medicação, sendo necessário a etiquetagem com a descrição em português, o que aconteceu com os recebidos por doação em mandarim.

Erros de medicação são causas comuns de morbidade e mortalidade de pacientes, um artigo de revisão publicado no *Brazilian Journal of Anesthesiology*, diz que um anestesiológista pode injetar até meio milhão de drogas diferentes durante seu mandato profissional, a incidência de erros de medicação nos principais estudos avaliados por eles foram, 0,75% (81 em 10.806 administrações), 0,078% (50 em 64.285 administrações), 0,37% (111 em 30.412 administrações), 0,49% (52 de 10.574 administrações) e 0,73% (179 de 24.380 administrações) no período de 1998 a 2011, as causas são provenientes da preparação, rotulagem e falta de experiência (DHAWAN, et al., 2015). Cabe ressaltar que esses erros apresentados são num período normal, importante refletir o quanto esses erros podem ser maiores num cenário pandêmico como vivenciado com o Covid-19.

Farrel, Hayes, Linden, (2021) apontam outros impactos relacionados à escassez desses medicamentos, segundo eles as maiores carências foram de analgésicos e opióides intravenosos, após intubação e sedativos. Os sedativos de primeira escolha após a intubação são o propofol e a dexmedetomidina, que

reduzem o tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e tempo de ventilação mecânica se comparado aos benzodiazepínicos, devido aos maiores requisitos de sedação para manter a sincronia com o ventilador os benzodiazepínicos como midazolam e lorazepam foram utilizados mais frequentemente como infusões contínuas ou em bolus intermitente, dependendo da sua disponibilidade nas instituições. Destacam em seu trabalho que a dependência bolus IV sem infusões contínuas aumentam a quantidade de tempo que os enfermeiros passam no quarto do paciente e a quantidade de EPIs utilizados, isso diminui a biossegurança, e como consequência de maior tempo de ventilação mecânica, um maior risco de desenvolvimento de pneumonia.

Os demais artigos e alertas trazem a importância do estabelecimento de alternativas, e orientações no manejo da sedação, segundo Reis, Perini, (2008) além do impacto sobre a qualidade e a segurança, o desabastecimento tende a aumentar os custos assistenciais, pois as alternativas geralmente são de custo mais elevado.

Dos custos em saúde, tratamento medicamentoso é expressivo no total gasto com o paciente, como podemos ver no gráfico a dexmedetomidina, precedex que é seu nome comercial de referência, a ampola em outubro de 2018 custava R\$159,81 e em outubro de 2021 passou a custar R\$185,56 e para sedação de um paciente de 70kg precisando de 6 ampolas o custo de infusão por 24horas em 2021 é de R\$1113,38.

Outra análise interessante dos gráficos 2 e 1, os relaxantes musculares Vecuron e Tracrium, tendo como princípio ativo respectivamente vecurônio e atracúrio, não são os de maiores custos por ampola, mas em infusão por 24horas superam todos os valores, mesmo que o percentual de aumento dos dois medicamentos não foram o máximo de 16 %. A infusão por 24horas de vecurom custa R\$1546,18 e de tracrium R\$1909,01, isso dentro dos custos assistenciais no período de internação acabam pesando no final, pois outros custos diretos e indiretos irão somar.

7 CONCLUSÃO

Sendo assim, este trabalho permitiu investigar alguns fatos sobre o desabastecimento de sedativos na pandemia, e alguns impactos que são observados dessa escassez, sendo ele clínico envolvido diretamente com o

desfecho do paciente, sejam na equipe de saúde envolvendo a biossegurança dos profissionais ou financeiros com o aumento de custos da assistência.

Os resultados indicam que num cenário pandêmico como o do covid-19, o desabastecimento de medicamentos é inevitável, com isso a procura de alternativas deve-se começar o quanto antes, e os cuidados com erros de medicação devem ser acompanhados de perto em todas as instituições de saúde.

A importação de produtos com identificação e rotulagem diferentes às padronizações nacionais e em outras línguas, gerou um maior risco de erros de medicamentos e uma demanda maior da equipe de abastecimento, como farmácia hospitalar e almoxarifado, garantindo uma correta identificação no serviço de saúde.

A falta de alguns medicamentos resultou em uma adequação dos protocolos clínicos de sedação, causando um maior custo para manter a sedação do paciente.

Pode se concluir que o desabastecimento de sedativos e hipnóticos tenha forçado o posicionamento dos profissionais de saúde tratassem deficiência de perfusão de oxigênio dos pacientes, através de ventilação mecânica, sem o devido estado de inconsciência e sedação, é muito preocupante, e apesar de falta de comprovação, servem como sinal para maior atenção em casos futuros como este.

REFERÊNCIAS

ADAMS, C. et al. Estratégias de analgesia e sedação em adultos ventilados mecanicamente com COVID-19. **Farmacoterapia**, dezembro 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068459/>>. Acesso em: 12 outubro 2021.

AFONSO, J.; REIS, F. Dexmedetomidina: Papel Atual em Anestesia e. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, 62, fevereiro 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rba/a/HdNtkgKHyKPQcdgRyFWKSQC/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 02 setembros 2021.

AMMAR, M. et al. Sedação, analgesia e paralisia em pacientes com COVID-19 em situação de escassez de medicamentos. **Journal of Intensive Care Medicine**, 26 agosto 2020. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0885066620951426>>. Acesso em: 27/08/2021 agosto 2021.

AZEVEDO, M. et al. Recomendação da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) para o uso racional de fármacos em anestesia e sedação durante a retomada de procedimentos eletivos. **Sociedade Brasileira de Anestesiologia**, 06 julho 2020. Disponível em: <<https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2021/03/ANEXO-2.pdf>>. Acesso em: 9 setembro 2021.

BERNARDE, H.; SILVA, J. Atuação da Gestão estadual na crise dos medicamentos: um relato sobre o kit intubação. **colecção Covid-19**, 2021. Disponível em: <<https://www.rets.epsjv.fiocruz.br/biblioteca/colecao-covid-19-seis-volumes>>. Acesso em: 24 outubro 2021.

CALVACANTE, J. et al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Rio de Janeiro, p. 2, agosto 2020. Disponível em: <<https://www.scielosp.org/article/ress/2020.v29n4/e2020376/#>>. Acesso em: 3 agosto 2021.

CAULDER, C. et al. Impact of Drug Shortages on Health System Pharmacies in the Southeastern United States. **Hospital Pharmacy**, Southeastern United States, 50, 8 abril 2015. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4589883/>>. Acesso em: 15 setembro 2021.

CAVALCANTI, A. et al. Orientações sobre o manejo da dor, sedação e delirium em pacientes com covid-19 sob ventilação mecânica invasiva. **Associação de medicina intensiva brasileira**, 13 agosto 2021. Disponível em: <https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2021/setembro/08/ManejoDor_Sedacao_Delirium_COVID-19__VMI_com_Anexo__1_.pdf>. Acesso em: 15 setembro 2021.

CESPEDES, M.; SOUZA, J. SARS-CoV-2: uma revisão para o clínico. **Ciências da Saúde**, abril 2020. Disponível em: <<https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/26>>. Acesso em: 27 agosto 2021.

DHAWAN, I. et al. Erros de medicação em anestesia: inaceitáveis ou inevitáveis? Erros de medicação em anestesia: inaceitável ou inevitável? **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 67, p. 184-192, setembro 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104001416300367>>. Acesso em: 24 outubro 2021.

DIEGO, L. et al. Recomendação da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) para o uso racional de fármacos em anestesia e sedação durante a retomada de procedimentos eletivos. **Sociedade Brasileira de Anestesiologia**, 6 julho 2020. Disponível em: <<https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2021/03/ANEXO-2.pdf>>. Acesso em: 5 setembro 2021.

FARREL, N.; HAYES, B.; LINDEN, J. A escassez crítica de medicamentos diminuiu ainda mais os recursos do hospital durante o COVID-19. **The American Journal of Emergency Medicine**, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32471781/>>. Acesso em: 12 outubro 2021.

INFANTE, M.; SANTOS, M. A organização do abastecimento do hospital público a partir da cadeia produtiva: uma abordagem logística para a área de saúde. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, 12 agosto 2007. 2. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/QBNTgjZYGXd7WgnxHTZbd6k/?lang=pt>>. Acesso em: 12 setembro 2021.

JERATH, A.; FERGUSON, N.; CUTHBERSON, B. Sedação inalatória de base volátil para pneumonia COVID-19 e ARDS. **Medicina de terapia intensiva**, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32588067/>>. Acesso em: 12 outubro 2021.

KUNAL, K. et al. Challenges in Sedation Management in Critically Ill Patients with COVID-19: a Brief Review. **Current anesthesiology reports**, fevereiro 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33654458/>>. Acesso em: 12 outubro 2021.

MARQUES, R.; SILVEIRA, A.; PIMENTA, D. A pandemia de covid-19: interseções e desafios para a história da saúde e do tempo presente. **Coleção História do Tempo Presente**, v. 3, p. 225-227, abril 2020. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/documentos/a-pandemia-de-covid-19_intersecoes-e-desafios-para-a-historia-da-saude-e-do-tempo-presente.pdf>. Acesso em: 31 agosto 2021.

MERDJI, H. et al. Histopathological features in fatal COVID-19 acute respiratory distress syndrome. **Coleção Elsevier para Emergências de Saúde Pública**, junho 2021. 261-270. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8161799/>>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019-nCoV). **Coronavirus.indd**, Brasília, 1, 2020. 11-15. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus-FINAL.pdf>>. Acesso em: 05 setembro 2021.

MONTMEAT, D. et al. Escassez de sedativos e bloqueadores neuromusculares durante a pandemia de COVID-19: o resultado de um procedimento de excesso de estoque em hospitais franceses? **Anestesia, cuidados intensivos e remédios para dor**, outubro 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32654910/>>. Acesso em: 12 outubro 2021.

MOTA, V.; BRITO, N.; MORAES, A. Uso de dextrocetamina como adjuvante de analgesia pós-operatória em paciente submetido a toracotomia. Relato de caso. **Revista Dor**, São Luís, 16 março 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rdor/a/bccrfq56VyVvQJKWmjHXCCj/?lang=pt#>>. Acesso em: 05 setembro 2021.

NAVAS-BLANCO, J.; DUDARYK, R. Tratamento da síndrome de desconforto respiratório devido à infecção por COVID-19. **BMC Anesthesiologia**, v. 1, julho 2020. Disponível em: <<https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-020-01095-7>>. Acesso em: 23 agosto 2021.

O'CONNOR, D.; GWINNUTT, C. Tutorial de anestesia da semana farmacologia dos bloqueadores neuromusculares e anticolinesterásicos. **Sociedade Brasileira de Anesthesiologia**, Santa Catarina, 03 junhos 2013. Disponível em: <<https://tutoriaisdeanestesia.paginas.ufsc.br/2013/06/03/farmacologia-dos-bnm-e-anticolinesterasicos/>>. Acesso em: 08 setembro 2021.

OLIVEIRA, W. et al. Como o Brasil pode deter a COVID-19. **Epidemiologia e serviços de saúde**, Brasília, p. 2, 2020. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ress/a/KYN SHRcc8MdQcZHgZzVChKd/?lang=pt#>>. Acesso em: 22 agosto 2021.

PEDERNEIRAS, S.; CRISTINA, M. Farmacocinética e Farmacodinâmica dos Bloqueadores Neuromusculares. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Florianópolis, 44, fevereiro 1994. Disponível em: <<https://www.bjan-sba.org/article/5e498bc60aec5119028b47c5/pdf/rba-44-1-53.pdf>>. Acesso em: 08 setembro 2021.

PETTUS, K. et al. Availability of Internationally Controlled Essential Medicines in the COVID-19 Pandemic. **Journal of pain and symptom management**, agosto 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387575/>>. Acesso em: 12 outubro 2021.

REIS, A.; PERINI, E. Desabastecimento de medicamentos: determinantes, consequências e gerenciamento. **Ciencia e Saúde Coletiva**, p. 606-607, 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csc/a/kzcSdvPjQWWmXcBHgXKxNgc/?lang=pt&format=pdf>>. Acesso em: 22 agosto 2021.

SIEGEL, M.; PARSONS, P. **Síndrome do desconforto respiratório agudo: epidemiologia, fisiopatologia, patologia e etiologia em adultos**. Tradução livre de artigos científicos sobre o covid-19 ufpr, 24 março 2020. Disponível em: <<http://www.toledo.ufpr.br/portal/wp-content/uploads/2020/04/S%C3%ADndrome-do-desconforto-respirat%C3%B3rio-agudo-epidemiologia-fisiopatologia-patologia-e-etologia-em-adultos.pdf>>. Acesso em: 3 agosto 2021.

SIEGEL, M.; SIEMIENIUK, R. **Acute respiratory distress syndrome: Supportive care and oxygenation in adults**. Tradução livre de artigos científicos sobre o covid-19 ufpr, março 2020. Disponível em: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/wp-content/uploads/2020/04/S%C3%ADnrome-do-Desconforto-Respirat%C3%B3rio-Agudo-Cuidados-de-suporte-e-oxigena%C3%A7%C3%A3o-em-adultos_compressed.pdf>. Acesso em: 31 agosto 2021.

VEIGA, V. et al. ANALGESIA E SEDAÇÃO EM COVID. **Associação de Medicina Intensiva Brasileira**, São Paulo, 7 julho 2020. Disponível em: <https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/julho/07/Analgesia_e_sedacao_AMIB_070720_VV_VJS.pdf>. Acesso em: 27 agosto 2021.

