



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

**A IVERMECTINA COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA DA COVID-19:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

BARBACENA

2021

unipac.br

VANDERLEIA APARECIDA DE SOUZA SANTOS

**A IVERMECTINA COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA DA COVID-19:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia, no Instituto de Biociências, do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, como um dos requisitos obrigatórios para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

BARBACENA

2021

A IVERMECTINA COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA DA COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

VANDERLEIA APARECIDA DE SOUZA SANTOS ⁽¹⁾; ANA RIBEIRO PINTO ⁽²⁾

RESUMO

A COVID-19 é uma infecção respiratória causada pelo SARS-CoV-2 que impactou severamente a saúde e economia globais. No caos da crise epidemiológica, a ivermectina foi recomendada para fins profiláticos e terapêuticos devido à sua efetividade antiviral *in vitro*. O objetivo deste estudo foi revisar as evidências acerca da efetividade terapêutica e profilática da ivermectina. Este estudo trata-se de uma revisão de literatura, realizada nas bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PUBMED e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Os descritores empregados foram: “Coronavírus”, “Ivermectina”, “COVID-19” e “Síndrome respiratória aguda grave” em língua portuguesa e os correspondentes termos em inglês. Foram selecionados 12 artigos, sendo os estudos separados em duas categorias conforme o objetivo: (1) Efetividade profilática da ivermectina e (2) Efetividade terapêutica e segurança da ivermectina. Em seguida, cada categoria foi subdividida em 2 grupos: (1) resultados favoráveis e (2) resultados não-favoráveis. 3 estudos avaliaram o efeito profilático da ivermectina e encontraram resultados favoráveis. Enquanto isso, 9 estudos avaliaram a efetividade terapêutica da ivermectina, dos quais 4 encontraram resultados favoráveis e 5 não encontraram resultados favoráveis significativamente. Apesar da eficácia antiviral *in vitro*, este emprego ainda não está previsto em bulas. Os estudos, apesar de alguns resultados favoráveis, apresentam certas limitações, por isso são necessários estudos mais amplos. Assim, a Organização Mundial da Saúde recomenda que a ivermectina seja reservada apenas para estudos clínicos devido à falta de evidências que suportem seu uso na COVID-19.

Palavras-chave: Coronavírus. Ivermectina. COVID-19. Síndrome respiratória aguda grave.

¹ Aluna do 10º período do curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos UNIPAC Barbacena-MG. e-mail: 171-003759@unipac.br

² Mestre, Professor do curso de Farmácia do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos UNIPAC Barbacena-MG. e-mail: anaribeiro@unipac.br

1 INTRODUÇÃO

Em 2019, foram relatadas afecções respiratórias de natureza desconhecida em Wuhan na China. Após investigações, foi encontrado um β -coronavírus até então não descrito. O vírus foi oficialmente denominado coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2); enquanto a doença foi denominada COVID-19 (*Coronavirus Disease* 2019). Rapidamente a doença alastrou-se por todos os continentes, fazendo com que a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarasse pandemia em 2020, impactando direta e indiretamente bilhões de pessoas¹. A pandemia do SARS-CoV-2 é maior que as causadas por outros coronavírus como a síndrome respiratória aguda grave (SARS) ocorrida entre 2002 e 2004 e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012².

O SARS-CoV-2, quando observado ao microscópio eletrônico, podem ser visualizadas espículas proeminentes, em forma de clava e com aspecto de “coroa”, daí o nome. O coronavírus possui um capsídeo com ácido ribonucleico (RNA) de fita simples (ssRNA)². O principal local de infecção do SARS-CoV-2 é o tecido pulmonar. A interação do vírus com a célula pulmonar se dá através das glicoproteínas presentes nas espículas virais com o receptor de membrana da enzima conversora de angiotensina (ACE2). Após a interação do vírus, há a fusão com a membrana plasmática e em seguida as células são infectadas³.

A infecção na maioria das vezes é assintomática ou com um quadro leve (cerca de 85% dos casos), com manifestação de febre, fadiga, tosse, mialgia e secreção respiratória. Ainda podem ocorrer anosmia no início, ageusia nos pacientes pré-hospitalizados, náuseas, cefaleia, êmese, odinofagia, diarreia, dor abdominal e rinorreia. Em casos mais graves (15%), que exigem assistência hospitalar, ocorre dor torácica, dispneia, taquipneia, cianose, esforço respiratório, hipotensão, linfopenia e descompensação de doenças de base⁴. No Brasil, segundo o Painel Coronavírus do Ministério da Saúde, a taxa de letalidade até setembro de 2021 é de 2,8%⁵.

O tratamento das infecções pelo COVID-19 se faz a partir de medidas de suporte e manutenção dos pacientes⁶. No entanto, frente à rápida disseminação do vírus e as mortes causadas, os pesquisadores começaram a pesquisar a utilidade terapêutica de diversos medicamentos na COVID-19, tais como antivirais a exemplo do lopinavir, ritonavir, redemsevir, oseltamivir etc.; antibióticos como a azitromicina; antiparasitários como a cloroquina, hidroxicloroquina, nitazoxanida e ivermectina; anticorpos monoclonais como o

tocilizumabe entre outros⁷. No entanto os resultados destes estudos são incipientes e com limitações metodológicas significativas, exigindo cautela na sua interpretação⁸.

Entre os fármacos, a ivermectina vem sendo usada largamente para tratar e prevenir a COVID-19⁹. Quimicamente, a ivermectina é composta por uma mistura de 22,23-diidroavermectina B1a (no mínimo 80%) e 22,23-diidroavermectina B1b (não mais que 20%). As avermectinas são lactonas macrocíclicas naturalmente produzidas pelo actinomiceto de solo *Streptomyces avermitilis*, descoberto em 1967. Inclusive, Satoshi Omura e William C. Campbell foram agraciados com o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 2015 pela importância das avermectinas no tratamento da oncocercose e filariose¹⁰.

O uso clínico aprovado da ivermectina baseia-se em suas propriedades antiparasitárias. Do ponto de vista farmacológico, a ivermectina ativa os canais de cloreto dependentes de glutamato, aumentando o influxo de cloreto. Além disso pode ocorrer interação com receptores gabaérgicos. Assim, a ivermectina leva à hiperpolarização neuronal e à paralisia muscular, especialmente da musculatura da faringe, o que compromete o hábito alimentar e leva à morte dos parasitas¹¹. Ademais, estudos *in vitro* preliminares demonstraram propriedades anticancerígenas, antimicobacterianas, antivirais, antimaláricas, antiasmáticas e antimetabólicas¹².

No que se refere à atividade antiviral da ivermectina frente ao SARS-CoV-2, Caly *et al.*¹³ utilizaram células Vero/hSLAM infectadas e expostas à ivermectina, o resultado foi redução significativa do RNA viral após 48 horas. O mecanismo exato não é conhecido, supõe-se que a ivermectina promova inibição da importação nuclear de proteínas virais mediada pela importina- α/β , o que compromete a replicação viral. Tal mecanismo de ação foi observado em estudos anteriores com outros vírus, a exemplo da dengue, AIDS, influenza, zika, chikungunya entre outros¹⁴.

Considerando a gravidade da pandemia da COVID-19, assim como uso crescente da ivermectina e também devido às lacunas existentes a respeito da eficácia e segurança deste medicamento na COVID-19, o artigo em questão tem o objetivo de analisar, por meio de uma revisão de literatura, as evidências acerca da ivermectina como alternativa terapêutica e profilática na COVID-19.

2 MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura. A busca eletrônica dos artigos foi realizada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Medical Literature*

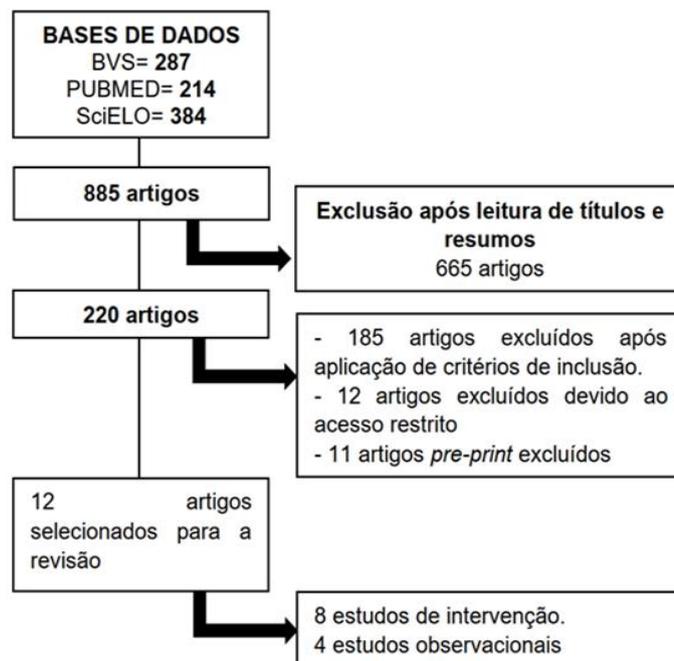
Analysis and Retrieval System Online – MEDLINE/PUBMED e na *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

Para a seleção dos artigos foram utilizados os critérios de inclusão: artigos publicados em língua inglesa e portuguesa, de livre acesso, empregando unicamente seres humanos e publicados entre janeiro de 2020 e junho de 2021. Como critérios de exclusão foram adotados os seguintes: artigos que estivesse abordando assunto diferente dos descritores propostos, artigos de acesso restrito, artigos duplicados e trabalhos envolvendo animais ou *in vitro*. Artigos no formato *preprint* (não revisados por pares e não publicados) foram excluídos da revisão.

Para a busca eletrônica nas bases de dados foram utilizados os seguintes descritores de assunto: “Coronavírus”, “Ivermectina”, “COVID-19” e “Síndrome respiratória aguda grave” e os respectivos termos em língua inglesa, “Coronavirus”, “Ivermectin”, “COVID-19” e “Severe Acute Respiratory Syndrome”.

Após a seleção dos artigos, foram obtidos 12 artigos científicos, sendo assim utilizados para a interpretação dos resultados e apresentação da revisão de literatura sobre a utilização do antiparasitário ivermectina no contexto terapêutico e preventivo da infecção pelo SARS-CoV-2. Na figura 1 está esquematizado o processo de seleção de artigos para a presente revisão.

Figura 1- Esquema de seleção de artigos.



Fonte: Elaboração própria

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme a estratégia de busca adotada nas bases de dados BVS, PUBMED e SciELO, empregando os descritores em língua portuguesa e os correspondentes em língua inglesa e aplicando os critérios de inclusão e exclusão, foram recuperados 12 estudos primários para leitura na íntegra. Em seguida, foi elaborado o Quadro 1 que traz as principais características dos estudos.

Quadro 1- Apresentação geral dos artigos selecionados para revisão.

AUTORES (ano)	LOCAL	POPULAÇÃO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVOS
Abd-Elsalam et al.¹⁵ (2021)	Egito	164 pacientes com infecção leve a moderada	Ensaio clínico randomizado aberto	Avaliar a eficácia e segurança da ivermectina no tratamento de COVID - 19.
Ahmed et al.¹⁶ (2021)	Bangladesh	72 pacientes hospitalizados	Ensaio randomizado duplo cego	Determinar a rapidez da eliminação do SARS-CoV-2 e segurança da ivermectina.
Alam et al.¹⁷ (2020)	Bangladesh	118 profissionais da saúde	Estudo observacional	Verificar a efetividade da ivermectina como profilaxia de pré-exposição
Behera et al.¹⁸ (2021)	Índia	372 profissionais da saúde	Estudo caso-controle pareado	Explorar a ivermectina na profilaxia da COVID-19 em trabalhadores da saúde.
Camprubí et al.¹⁹ (2020)	Espanha	26 pacientes graves com COVID-19	Estudo retrospectivo	Comparar os desfechos clínicos e laboratoriais de pacientes que receberam ivermectina.
Galan et al.²⁰ (2021)	Brasil	168 pacientes hospitalizados com COVID-19	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	Avaliar a segurança e eficácia de hidrocloroquina, cloroquina e ivermectina em casos graves de COVID-19.
López-Medina et al.²¹ (2021)	Colômbia	400 pacientes adultos com infecção leve	Ensaio clínico randomizado unicêntrico	Determinar a efetividade da ivermectina nos casos leves de COVID-19.
Okumuş et al.²² (2021)	Turquia	66 pacientes hospitalizados	Ensaio clínico randomizado multicêntrico	Investigar a eficácia da adição de ivermectina ao tratamento usual de COVID-19.
Podder et al.²³ (2020)	Bangladesh	62 pacientes com COVID-19 leve a moderada	Ensaio clínico randomizado	Comparar a ivermectina com os tratamentos usuais na COVID-19.
Pott-Junior et al.²⁴ (2021)	Brasil	30 pacientes com COVID-19 leve	Ensaio clínico randomizado aberto	Avaliar os efeitos antivirais e a segurança da ivermectina na COVID-19.
Rajter et al.²⁵ (2021)	Estados Unidos	280 pacientes hospitalizados	Estudo de coorte retrospectivo	Verificar o benefício da ivermectina na COVID-19.
Shoumann et al.²⁶ (2021)	Egito	304 contatos de 76 pacientes com COVID-19	Ensaio clínico randomizado	Avaliar a efetividade da ivermectina na profilaxia da COVID-19

Fonte: Elaboração própria

Desta maneira, considerando os objetivos desta revisão, os estudos foram separados em duas categorias: os que analisaram as propriedades profiláticas da ivermectina e os que investigaram a sua efetividade terapêutica e segurança no contexto da COVID-19. Em seguida

os estudos foram divididos em 2 grupos em cada categoria: Grupo 1 – estudos que tiveram resultados favoráveis quanto à utilização da ivermectina e Grupo 2 – estudos que obtiveram resultados não satisfatórios quanto ao uso da ivermectina na COVID-19, conforme Quadro 2.

Quadro 2- Classificação dos grupos de estudos de acordo com os critérios adotados.

Estudos	Grupo 1	Grupo 2
Efetividade profilática da ivermectina	Alam <i>et al.</i> ¹⁷ Behera <i>et al.</i> ¹⁸ ShouMann <i>et al.</i> ²⁶	- - -
Eficácia e/ou segurança da ivermectina	Ahmed <i>et al.</i> ¹⁶ Okumuş <i>et al.</i> ²² Rajter <i>et al.</i> ²⁵ Pott-Junior <i>et al.</i> ²⁴	Abd-Elsalam <i>et al.</i> ¹⁵ Camprubi <i>et al.</i> ¹⁹ Galan <i>et al.</i> ²⁰ Lopez-Medina <i>et al.</i> ²¹ Podder <i>et al.</i> ²³

Fonte: Elaboração própria

Após a realização desta separação dos estudos por categorias e grupos, foram construídos os quadros 3, 4 e 5, nos quais são apresentadas as características principais de metodologia, resultados e conclusão dos estudos selecionados.

O Quadro 3 refere-se aos estudos sobre a avaliação da atividade profilática da ivermectina na COVID-19.

Quadro 3- Apresentação dos resultados do grupo 1 dos estudos sobre efetividade profilática da ivermectina.

Autor	Metodologia	Resultados	Conclusão
Alam <i>et al.</i> ¹⁷	118 profissionais da saúde Grupo experimental 58 pacientes 12 mg/mês de IVM por 4 meses Grupo controle 60 pacientes	Grupo experimental: 6,9% foram diagnosticados com COVID-19 Grupo controle: 73,3% foram diagnosticados para COVID-19	IVM mostrou-se efetiva na profilaxia de exposição à COVID-19.
Behera <i>et al.</i> ¹⁸	117 profissionais da saúde Dose: 300 µg/kg em uma ou mais doses de ivermectina Grupo caso (positivo para COVID-19) 41 profissionais de saúde Grupo controle (negativo) 76 profissionais de saúde	2 doses de IVM foram associadas a uma redução de 73% nas infecções.	A profilaxia com 2 doses de 300 µg/kg de IVM com um intervalo de 72 horas foi associada com uma redução de 73% da infecção por SARS-CoV-2 entre os profissionais de saúde durante o mês seguinte.
ShouMann <i>et al.</i> ²⁶	304 contatos de 76 pacientes com COVID-19 Grupo de intervenção 203 contatos de 52 pacientes Dose: 15 a 24 mg/dia de ivermectina no dia do diagnóstico, repetida no terceiro dia. Grupo sem intervenção 101 contatos de 24 pacientes	Taxa de positividade Grupo intervenção: 15 contatos (7,4%) Grupo sem intervenção: 59 contatos (58,4%)	A IVM foi considerada promissora droga quimioprofilática eficaz e segura no controle da COVID-19.

IVM – ivermectina Fonte: Elaboração própria.

Os Quadros 4 e 5 trazem os resultados a respeito da efetividade e segurança terapêutica deste fármaco na COVID-19.

Quadro 4- Apresentação dos resultados do grupo 1 dos estudos acerca da eficácia e segurança da ivermectina.

Autor	Metodologia	Resultados	Conclusão
Ahmed et al.¹⁶	72 pacientes hospitalizados Grupo 1- 24 pacientes Dose: IVM oral 12 mg/dia/5 dias Grupo 2- 24 pacientes IVM + DXC (12 mg de IVM e 200 mg de DXC no dia 1, seguido por 100 mg a cada 12 h por 4 dias) Grupo 3- 24 pacientes recebendo placebo	Depuração viral Grupo 1: 9,7 dias Grupo 2: 11,5 dias Grupo 3: 12,5 dias Diferença não foi significativa no caso do grupo IVM + DXC (11,5 dias).	O curso de 5 dias com IVM foi considerado seguro e eficaz em pacientes adultos com infecção leve.
Okumus et al.²²	66 pacientes com pneumonia severa por COVID-19 Grupo de estudo: 36 pacientes Dose: IVM 200 µg/kg/dia por 5 dias e protocolo padrão Grupo controle: 30 pacientes	Taxa de melhoria clínica Grupo de estudo: 73,3% Grupo controle: 53,3% (16/30) Mortalidade Grupo de estudo: 20% Grupo controle: 30%	A IVM pode aumentar recuperação clínica, melhora nos parâmetros laboratoriais de prognóstico e diminuição nas taxas de mortalidade, inclusive em pacientes graves.
Rajter et al.²⁵	280 pacientes hospitalizados Grupo 1 173 tratados com IVM 200 µg /kg Grupo 2 107 sem uso de IVM	Taxa de mortalidade Grupo 1: 15% Grupo 2: 25%	A taxa de mortalidade foi menor no grupo que recebeu IVM, inclusive entre os pacientes graves com envolvimento pulmonar.
Pott-Junior et al.²⁴	32 pacientes com COVID-19 leve - Grupo 1: Tratamento padrão (SOC)- 3 pacientes - Grupo 2: SOC + IVM Dose: 100 µg/kg – 6 pacientes - Grupo 3: SOC + IVM 200 µg/kg- 14 pacientes - Grupo 4: SOC + IVM 400 µg/kg- 7 pacientes	Taxa de obtenção de 2 resultados negativos de RT-PCR Grupo 1: 66,7% Grupo 2: 50% Grupo 3: 71,4% Grupo 4: 57%	Este efeito antiviral parece depender da dose utilizada e sugere que a IVM pode ser um adjuvante útil para o tratamento SOC em pacientes com sintomas leves de COVID-19.

IVM – ivermectina; DXC – doxiciclina; SOC – *Standart Of Care* (tratamento padrão); RT-PCR - reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase. Fonte: Elaboração própria.

Quadro 5- Apresentação dos resultados do grupo 2 dos estudos acerca da eficácia e segurança da ivermectina.

Autor	Metodologia	Resultados	Conclusão
Abd-El salam et al.¹⁵	164 pacientes com COVID-19 leve a moderada Grupo experimental: 82 pacientes Dose: IVM 12 mg/dia por 3 dias + tratamento padrão Grupo controle: 82 pacientes	Tempo de internação Grupo experimental: 8,82 ± 4,94 dias Grupo controle: 10,97 ± 5,28 dias Taxa de mortalidade Grupo experimental: 3,7% Grupo controle: 4,9%	Sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a tempo de internação ou taxa de mortalidade.
Camprubi et al.¹⁹	26 pacientes com COVID-19 grave Grupo 1- 13 pacientes Dose única: IVM 200 µg/kg com imunossuppressores. Grupo 2- 13 pacientes	RT-PCR positivo em esfregaços nasofaríngeos realizados entre 3 e 5 dias: Grupo 1: 38,46 % dos pacientes Grupo 2: 30,76 % dos pacientes	A dose única de 200 µg/kg de IVM não representou melhora clínica de pacientes com COVID-19 grave
Galan et al.²⁰	168 pacientes hospitalizados com COVID-19 Grupo A DCLQ - Dose total de 2,7 g. Grupo B SHDQ - Dose total de 2,4 g. Grupo C IVM – Dose total de 42 mg	A mortalidade foi similar nos três grupos, sendo 22,2%; 21,3% e 23,0% respectivamente	Estes fármacos não reduziram necessidade de oxigênio suplementar, admissão na UTI, ventilação invasiva ou morte em pacientes hospitalizados com uma forma grave de COVID-19.
Lopez-Medina et al.²¹	400 pacientes adultos com infecção leve Grupo experimental 200 pacientes Dose: 300 µg /kg/ dia/ 5 dias Grupo placebo 200 pessoas	Tempo médio de resolução dos sintomas Grupo experimental 10 dias Grupo placebo 12 dias	O tratamento com 5 dias de IVM não melhorou significativamente o tempo de resolução dos sintomas.
Podder et al.²³	62 pacientes com COVID-19 leve a moderada Grupo intervenção: 30 pacientes recebendo 200 µg/kg Grupo controle: 32 pacientes	Tempo total de recuperação (desde o início dos sintomas até a resolução completa) Grupo intervenção - 10,09 ± 3,236 dias Grupo controle - 11,50 ± 5,32 dias (Sem diferença significativa.)	A IVM não teve efeito benéfico no curso da doença em casos leves e moderados de COVID-19.

IVM – ivermectina; DCLQ – difosfato de cloroquina; SHDQ – sulfato de hidroxicloroquina; RT-PCR - reação da transcriptase reversa, seguida de reação em cadeia da polimerase. Fonte: Elaboração própria.

Assim sendo, foram encontrados 3 estudos sobre avaliação da capacidade quimioprolática da ivermectina e 9 estudos que investigaram a efetividade deste fármaco no tratamento da COVID-19 e seu perfil de segurança em pacientes com graus variados de gravidade desta infecção.

Em se tratando dos estudos sobre as propriedades profiláticas da ivermectina na COVID-19, Alam *et al.*¹⁷, Behera *et al.*¹⁸ e Shoumann *et al.*²⁶ apontaram resultados satisfatórios. O estudo de Alam *et al.*¹⁷ encontrou baixa taxa de positividade nos profissionais de saúde que utilizaram 12 mg/mês por 4 meses. Behera *et al.*¹⁸ demonstraram que duas doses de 300 µg/kg com intervalo de 72 horas foi associado à redução das taxas de infecção também

entre profissionais de saúde; no entanto a dose única não foi associada à redução de infecções pelo SARS-CoV-2. Já o estudo de Shoumann *et al.*²⁶ mostrou baixa taxa de positividade entre familiares que receberam duas doses de 15 mg/dia de ivermectina (no dia do diagnóstico do paciente e no terceiro dia) após contato com pacientes diagnosticados com COVID-19 (a dose foi ajustada conforme o peso corporal).

Os três estudos apontam a ivermectina como promissora droga profilática, principalmente entre os profissionais de saúde, sabidamente mais vulneráveis às infecções. Além disso, Alam *et al.*¹⁷ afirmam que a disseminação do vírus por vezes ocorre de modo silencioso devido aos casos assintomáticos ou leves, por isso tem-se pensado na abordagem farmacológica coletiva de controle da COVID-19. Desta forma, por sua utilização em massa no tratamento de parasitoses, aliada à baixa toxicidade, a ivermectina dada precocemente pode reduzir a disseminação viral e a ocorrência de maiores complicações e óbitos decorrentes da doença. Considerando os resultados dos estudos de Behera *et al.*¹⁸, o Instituto de Ciências Médicas da Índia (AIIMS) publicou uma declaração de consenso para recomendar que todos os profissionais de saúde recebessem ivermectina como profilático.

Em relação aos 9 estudos que investigaram a efetividade e segurança da ivermectina na COVID-19, quatro estudos encontraram resultados favoráveis (grupo 1) e cinco, por sua vez, não demonstraram maiores benefícios deste fármaco nos resultados de seus estudos (grupo 2).

No grupo 1, Ahmed *et al.*¹⁶, Okumuş *et al.*²², Pott-Junior *et al.*²⁴ e Rajter *et al.*²⁵ reportaram benefícios da utilização da ivermectina em pacientes com COVID-19. O estudo Ahmed *et al.*¹⁶ encontrou maior depuração viral e redução dos níveis séricos de proteína C reativa (PCR) e da enzima lactato desidrogenase (LDH) no grupo sem comorbidade que recebeu ivermectina 12 mg/kg por 5 dias; já a associação de ivermectina com doxiciclina não apresentou diferença significativa para o grupo placebo no tempo de depuração viral. De modo similar, Okumuş *et al.*²² concluíram que a 200 µg/kg por 5 dias de ivermectina associado ao protocolo padrão melhorou os parâmetros laboratoriais de prognóstico, aumentou a taxa de melhora clínica e reduziu a mortalidade neste grupo. Pott-Junior *et al.*²⁴ concluíram que associação da ivermectina (100 a 400 µg/kg) com o tratamento padrão proporcionou maior redução da carga viral do que o tratamento padrão isoladamente. Já Rajter *et al.*²⁵ encontraram menor mortalidade no grupo que recebeu pelo menos uma dose de 200 µg/kg de ivermectina, mesmo nos pacientes com envolvimento pulmonar grave; nos casos leves, contudo, o resultado não foi significativo.

Segundo Ahmed *et al.*¹⁶ o aumento da depuração viral pode ser devido à limitação da replicação viral causada pela ivermectina no hospedeiro. Além disso, a intervenção precoce em pacientes com COVID-19 pode ter influenciado na recuperação mais rápida, devido ao menor envolvimento do sistema imunológico; e a redução da carga viral pode contribuir para redução da disseminação viral, a transmissibilidade, gravidade da doença e mortalidade, tal como concluído Pott-Junior *et al.*²⁴.

No grupo 2, os estudos de Abd-Elsalam *et al.*¹⁵ (12 mg/dia por 3 dias), Camprubí *et al.*¹⁹ (200 µg/kg em dose única), Galan *et al.*²⁰ (14 mg/dia por 3 dias), Lopez-Medina *et al.*²¹ (300 µg/kg por 5 dias) e Podder *et al.*²³ (200 µg/kg em dose única) não encontraram maiores benefícios da ivermectina na COVID-19, não sendo encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto à mortalidade, tempo de hospitalização, necessidade de oxigênio suplementar ou ventilação mecânica em comparação com controle ou placebo. Contudo, Abd-Elsalam *et al.*¹⁵ concluíram que os pacientes que receberam ivermectina tiveram tendência de menor tempo de hospitalização.

Segundo López-medina *et al.*²¹, Podder *et al.*²³ e Camprubí *et al.*¹⁹, a ineficácia da ivermectina não é inesperada, já que as concentrações de 5 µmol/L utilizadas nos estudos *in vitro* para inibir a replicação viral não são possíveis de serem alcançadas no plasma ou no tecido pulmonar mesmo após altíssimas doses (2000 µg/kg), onde o risco de efeitos adversos sobre o SNC é aumentado significativamente. A concentração de 5 µmol/L de ivermectina é cerca de 30 vezes maior que o regimes de dosagem comuns (150 a 200 µg/kg) aprovadas para tratar parasitoses, contudo a hipótese é que esta dose pode ser suficiente para prevenir uma possível infecção em contatos próximos de pacientes com COVID-19²⁶.

Camprubí *et al.*¹⁹, porém, afirmam que a falta de efetividade da ivermectina em seu estudo pode ser devida à utilização do medicamento nas fases finais da infecção (média de 12 dias) e, principalmente, a dose oral única de 200 µg/kg pode não ser suficiente para alcançar as concentrações inibitórias da replicação do SARS-CoV-2.

Quando se considera as limitações da utilização da ivermectina, os efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC) são os mais preocupantes²². No entanto a prevalência de efeitos adversos foi consideravelmente baixa nas doses e período de tempo utilizados nos estudos selecionados e nenhum evento adverso grave foi reportado. No estudo de Shoumann *et al.*²⁶ os efeitos adversos predominantes foram diarreia, náuseas, azia, dor abdominal, formigamento,

sensação de queimação, fadiga e sonolência. Apenas no estudo de López-Medina *et al.*²¹ que foi encontrada falência multiorgânica, porém o mesmo problema e na mesma frequência foi observado no grupo placebo. Entretanto não se pode afirmar com certeza se a ocorrência de tais sinais e sintomas se devem à ivermectina ou se decorre da história natural da doença.

Inclusive, Okumuş *et al.*²² afirmam que eventos colaterais do SNC relacionados à ivermectina podem ser devidos à inibição de CYP3A4 ou polimorfismos do gene MDR-1/ABCB1, o que pode afetar a taxa metabólica e o transporte da droga para o SNC; neste estudo, 6 pacientes com mutações genéticas do metabolismo foram excluídos pela possibilidade de efeitos colaterais. Entre os quais, 2 pacientes apresentaram sintomas graves de ordem neurológica após a 1ª dose de ivermectina (momento em que foi coletada amostra para o teste genético para identificação de mutação destes genes). Contudo segundo os autores, a ivermectina é um fármaco seguro em pacientes sem mutação nos genes MDR-1/ABCB1 e/ou CYP3A4, sendo que os efeitos colaterais emergentes podem ser atenuados com tratamento adequado.

Shoumann *et al.*²⁶, Pott-Junior *et al.*²⁴ e Alam *et al.*¹⁷ concluíram que a ivermectina é uma opção promissora, barata e segura a fim de ser empregada na COVID-19 seja para tratar ou prevenir a COVID-19. Contudo, como salienta Rajter *et al.*²⁵, não há dosagem definitivamente eficaz, nem são conhecidos exatamente os mecanismos antivirais e seus efeitos sobre o desenvolvimento da COVID-19 nos pacientes. Podder *et al.*²³ ainda concluem que mesmo diante de resultados preliminares satisfatórios quanto à efetividade da ivermectina, são necessárias mais evidências para provar seus benefícios sobre os cuidados habituais em casos leves e moderados.

Por fim, cabe mencionar que a maioria dos estudos apresentam limitações importantes, como baixa quantidade de participantes, curto período de acompanhamento, falta de critérios claros de alocação e cegamento, não inclusão de grupos de risco, não testagem de pacientes assintomáticos, uso simultâneo de outras drogas, diferentes esquemas de dosagens de ivermectina entre outras. Desta maneira, os autores Rajter *et al.*²⁵, Behera *et al.*¹⁸, Camprubí *et al.*¹⁹, Podder *et al.*²³, Ahmed *et al.*¹⁶, Pott-Junior *et al.*²⁴, López-medina *et al.*²¹ e Abd-Elsalam *et al.*¹⁷ são enfáticos em recomendar novos estudos randomizados mais amplos para confirmarem seus resultados e fornecer evidências mais robustas a respeito das atividades antivirais e o potencial profilático da ivermectina.

Neste cenário a Organização Mundial da Saúde (OMS) orientou que a ivermectina, um medicamento incluído na lista de medicamentos essenciais da OMS como antiparasitário, seja utilizada apenas em ensaio clínicos e outros estudos, já que as evidências são de certeza muito baixa e inconclusivas para recomendá-la no tratamento da COVID-19. No entanto, esta recomendação da OMS não avaliou as evidências da ivermectina no seu uso profilático na COVID-19²⁸. Uma recomendação que dispõe sobre o tratamento de adultos hospitalizados com COVID-19²⁹ e outra nota técnica sobre a ivermectina do Ministério de Saúde do Brasil³⁰, orientam que este fármaco não deve ser utilizado para tratamento da COVID-19 devido à falta de evidências a respeito de sua efetividade. O Conselho Federal de Medicina (CFM), através do parecer nº 4/2020³⁰, não apoia nem condena qualquer tipo de tratamento farmacológico da COVID-19, apenas reconhece a autonomia do médico e do paciente em decidirem pela melhor alternativa terapêutica disponível, mesmo que seja um medicamento com uso *off-label*.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ivermectina apresentou excelentes propriedades antivirais *in vitro*, no entanto sua indicação como antiviral não é encontrado em bulas, nem seu uso *off-label* é respaldado por nenhum órgão de vigilância sanitária no mundo. Alguns estudos encontraram resultados satisfatórios, porém outros trazem pouca significância estatística e/ou baixa qualidade metodológica. Considerando o papel essencial do farmacêutico na educação para a saúde e na disseminação de informações baseadas em evidências científicas a respeito dos medicamentos, conclui-se que são necessários estudos mais amplos e com boa qualidade metodológica para traçar o perfil de segurança e efetividade da ivermectina como antiviral ou como quimioprofilático na COVID-19. Desta forma, os resultados dos estudos não são satisfatórios para favorecer a indicação da ivermectina na COVID-19. Portanto, as medidas convencionais de proteção e de suporte aos pacientes, e mais recentemente a vacinação, são ainda a melhor opção para o controle do novo coronavírus.

IVERMECTIN AS A THERAPEUTIC ALTERNATIVE TO COVID-19: A REVIEW

ABSTRACT

COVID-19 is a respiratory infection caused by SARS-CoV-2 that has severely impacted global health and economy. In the chaos of the epidemiological crisis, ivermectin was recommended for prophylactic and therapeutic purposes due to its antiviral effectiveness *in vitro*. The aim of this study was to review the evidence regarding the therapeutic and prophylactic effectiveness of ivermectin. This study is a literature's review, carried out in the Virtual Health Library (VHL), PUBMED and Scientific Electronic Library Online (SciELO) databases. The descriptors used were: "Coronavirus", "Ivermectin", "COVID-19" and "Severe acute respiratory syndrome" in Portuguese and the corresponding terms in English. Twelve articles were selected, and the studies were separated into two categories according to the objective: (1) Prophylactic effectiveness of ivermectin and (2) Therapeutic effectiveness and safety of ivermectin. Then, each category was subdivided into 2 groups: (1) favorable results and (2) non-favorable results. 3 studies evaluated the prophylactic effect of ivermectin and found favorable results. Meanwhile, 9 studies evaluated the therapeutic effectiveness of ivermectin, of which 4 found favorable results and 5 did not find significantly favorable results. Despite the *in vitro* antiviral efficacy, this use is not yet foreseen in package inserts. The studies, despite some favorable results, have certain limitations, which is why larger studies are needed. Thus, the World Health Organization recommends that ivermectin be reserved only for clinical studies due to the lack of evidence to support its use in COVID-19.

Keywords: Coronavirus. Ivermectin. COVID-19. Severe acute respiratory syndrome.

REFERÊNCIAS

- 1 Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*; 2020;395(10223):507-13.
- 2 Kumar M, Taki K, Gahlot R, Sharma A, Dhangar K. A chronicle of SARS-CoV-2: Part-I - Epidemiology, diagnosis, prognosis, transmission and treatment. *Science of the Total Environ*. 2020 Sep 10;734:139278.
- 3 Shu C et al. Exploring Potential Super Infection in SARS-CoV2 by Genome-Wide Analysis and Receptor–Ligand Docking. Preprints, n. 2020030310, 2020.
- 4 Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):889-890
- 5 Brasil. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus. [Homepage]. [acesso em 2021 set 14]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
- 6 Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, Ko WC, Hsueh PR. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease and pneumonia due to coronavirus 2 of severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2): facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect* . 2020 Jun;53(3):404-412.
- 7 Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A *et al*. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574-1581
- 8 Da Silveira Cespedes M, Souza JC. SARS-CoV-2: uma revisão para o clínico
- 9 Souza JB, Farias PCA, Oliveira FHPC, Albuquerque JPAS. Abordagens farmacológicas para o tratamento da infecção ocasionada por SARS-CoV-2: Uma revisão integrativa. *Braz. J. of Develop*. 2020; 39060-39078
- 10 Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *The Journal of Antibiotics*. 2020 Sep;73(9):593-602
- 11 Portmann-Baracco A, Bryce-Alberti M, Accinelli RA. Propriedades antivirales y antiinflamatorias de ivermectina y su potencial uso en COVID-19. *Archivos de Bronconeumología* 2020; 56(12):831-6.
- 12 Martin RJ, Robertson AP, Choudhary S. Ivermectin: an anthelmintic, na insecticide and much more. *Trends in parasitology*. 2021 Jan;37(1):48-64.
- 13 Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The-FDA approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antivir Res*. 2020;178:104787.

- 14 Mastrangelo E, Pezzullo M, Burghgraeve TD, et al. Ivermectin is a potente inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(8):1884–94.
- 15 Abd-Elsalam S, Noor RA, Badawi R, Khalaf M, Esmail ES, Soliman S, et al. Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. *J Med Virol.* 2021; 93(10):5833-5838.
- 16 Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis.* 2021;103:214–6.
- 17 Alam MT, Murshed R, Gomes PF, Masud ZM, Saber S, Chaklader MA, et al. Ivermectin as Pre-exposure Prophylaxis for COVID-19 among Healthcare Providers in a Selected Tertiary Hospital in Dhaka – An Observational Study. *Eur J Med Heal Sci.* 2020;2(6):1–5.
- 18 Behera P, Patro BK, Singh AK, Chandanshive PD, Ravikumar SR, Pradhan SK, et al. Role of ivermectin in the prevention of SARSCoV-2 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. *PLoS One [Internet].* 2021;16(2):1–12.
- 19 Camprubí D, Almuedo-Riera A, Martí-Soler HI, Soriano A, Hurtado JC, Subirà C, et al. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PLoS One.* 2020;15(11):1–6.
- 20 Galan LEB, Santos NM dos, Asato MS, Araújo JV, de Lima Moreira A, Araújo AMM, et al. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Pathog Glob Health [Internet].* 2021;115(4):235–42.
- 21 López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms among Adults with Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2021;325(14):1426–35.
- 22 Okumuş N, Demirtürk N, Çetinkaya RA, Güner R, Avcı İY, Orhan S, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1–11.
- 23 Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Haque WMMU. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. *IMC J Med Sci.* 2021;14(2):11–8.
- 24 Pott-Junior H, Bastos Paoliello MM, Miguel A de QC, da Cunha AF, de Melo Freire CC, Neves FF, et al. Use of ivermectin in the treatment of Covid-19: A pilot trial. *Toxicol Reports.* 2021;8:505–10.

- 25 Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest* [Internet]. 2021;159(1):85–92.
- 26 Shoumann WM, Hegazy AA, Nafae RM, Ragab MI, Samra SR, Ibrahim DA, et al. Use of Ivermectin as a Potential Chemoprophylaxis for COVID-19 in Egypt: A Randomised Clinical Trial. *J Clin Diagnostic Res.* 2021;27–32.
- 27 World Health Organization. WHO advises that ivermectina Only be used to treat COVID-19 within clinical trials. [Homepage]. [Acesso em 2021 ago 25]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials>
- 28 Brasil. Ministério da Saúde. Orientações sobre o tratamento farmacológico do paciente adulto hospitalizado com COVID-19. [Homepage]. [Acesso em 2021 ago 18]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/recomendacoes/tto_farmacologico_pacienteadultohospitalizado_covid19_18052021.pdf/view
- 29 Brasil. Ministério da Saúde. Colaborador C. Ivermectina para o tratamento de pacientes com COVID-19. [Homepage]. [Acesso em 2021 set 1]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/notas-tecnicas/nota-tecnica-ivermectina-covid-19/view>
- 30 Conselho Federal de Medicina. Parecer nº 4/2020. Dispõe sobre tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. [Homepage]. [Acesso em 2021 set 1]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/4>