

IVERMECTINA E SARS-COV-2: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

IVERMECTIN AND SARS-COV-2: AN INTEGRATIVE REVIEW

João Artur Veloso Antunes¹

Willian Matheus Calaça Barbosa¹

Hildemberg Agostinho Rocha de Santiago²

Felipe Camargo Munhoz³

¹Acadêmico de Medicina do ITPAC Porto Nacional – TO

²Docente do ISB-UFAM, AM, Brasil

³Docente na ITPAC Porto Nacional – TO

RESUMO:

INTRODUÇÃO: A recente pandemia trouxe grandes desafios para as nações, sobretudo para a comunidade científica internacional, que trabalhou de forma rápida no intuito de atender às demandas prioritárias, como desenvolvimento de tratamentos, vacinas e métodos de diagnósticos, apoiada em conhecimento e inovação científica. Diferentes drogas tiveram ação comprovada *in vitro*, mas este efeito não foi observado nos estudos controlados realizados com número significativo de pacientes. Vários tratamentos passaram a ser utilizados, enquanto mais resultados eram divulgados, mas é importante que a comunidade médica tenha conhecimento de quais desses tratamentos são respaldados por evidências sólidas, para que se possa propiciar tratamento adequado para as pessoas. **OBJETIVO:** Analisar os estudos que avaliaram a eficiência da Ivermectina no tratamento para SARS-CoV-2. **MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, onde os critérios de inclusão foram artigos publicados em inglês, acessibilidade de acesso na íntegra ao trabalho, publicados durante o período de janeiro de 2020 a março de 2021. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Na dose padrão, não ocorreram efeitos colaterais no uso da Ivermectina para o tratamento da Covid-19, sendo consideradas drogas seguras. Existem evidências positivas para o uso deste medicamento para o tratamento da Covid-19, mas são estudos *in vitro* ou com amostras populacionais pouco expressivas ou não controladas. Estudos clínicos duplo-cego controlados realizados com amostra significativa não mostraram efeitos positivos na prevenção ou tratamento de pacientes com Covid-19 em estado leve, moderado ou severo. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** São necessários muitos estudos comparando diferentes drogas para que se possa escolher por terapias comprovadamente eficientes na prevenção ou tratamento da Covid-19 ou novas variantes desse vírus que possam surgir. Algumas terapias têm se mostrado bastante promissoras para este propósito, mas como foi avaliado no presente estudo, não é o caso da Ivermectina.

Palavras-chave: Ivermectina. SARS-CoV-2. Tratamento.

ABSTRACT:

INTRODUCTION: This pandemic time has converged on great challenges for nations, especially for the international scientific community, which has worked quickly to meet

priority demands, such as the development of treatments, vaccines, and diagnostics, supported by scientific knowledge and innovation. **OBJECTIVE:** To evaluate the efficiency of Ivermectin in the treatment of SARS-CoV-2. **METHODS:** An integrative literature review was carried out, where the inclusion criteria were articles published in English, accessibility in full access to the work, published during the period from 2020 onwards. **RESULTS AND DISCUSSION:** It is concluded, based on the studies, that there is no overwhelming evidence of a positive effect of Ivermectin in the fight against Covid-19. However, the studies were unanimous in saying that in a standard dose there were no side effects, being considered safe drugs. **FINAL CONSIDERATIONS:** The administration of Ivermectin in the approved doses did not show any negative effects. However, there are insufficient results from studies of clinical trials to support positive effects of Ivermectin in the prevention or treatment of patients with Covid-19. Further studies are needed to analyze drugs that can be effective in preventing or treating SARS-CoV-2 or new forms of this virus that may arise.

Keywords: Ivermectin. SARS-CoV-2. Treatment.

1 INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2, vírus da síndrome respiratória aguda grave 2, disseminou-se rapidamente por todo o mundo, tendo origem em Wuhan, na China e causou graves encadeamentos sociais, econômicos e na saúde pública. Neste mesmo período no Brasil, foram aproximadamente 4,8 milhões de casos confirmados do Covid-19 e 143 mil mortes, com mais de 4 milhões de pessoas que se recuperaram da doença. O Brasil ocupava a terceira colocação mundial em número de casos do novo coronavírus, ficando atrás dos Estados Unidos (EUA) e da Índia, que contabilizaram 7,1 e 6,1 milhões de casos, respectivamente. São dados extremamente preocupantes que exigiram drásticas medidas de isolamento social. Esse foi um grande desafio para as nações, sobretudo para a comunidade científica internacional, que trabalhou de forma rápida no intuito de atender às demandas prioritárias, como desenvolvimento de tratamentos, vacinas e diagnósticos, apoiada em conhecimento e inovação científica. Com isso, muitas pesquisas foram realizadas com medicamentos já existentes por serem uma opção oportuna para lidar com o Covid-19, já que pouco se sabia da doença (ANDRICOPULO; FERREIRA, 2020).

Entre as drogas estudadas, têm-se a Ivermectina, um agente antiparasitário de amplo espectro, que tem como mecanismo de ação a imobilização dos vermes por causar paralisia tônica nesses parasitas. Segundo Marra *et al.* (2020), este medicamento tem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, sendo indicado para algumas parasitoses como estrongiloidíase intestinal,

Filariose, entre outras. Alguns estudos em animais têm mostrado atuação dessa droga em estágios do desenvolvimento do material genético do vírus em estudos *in vitro*. No entanto, drogas que têm efeito *in vitro* nem sempre possuem resultados igualmente promissores nas fases seguintes dos testes, quando sua ação é modificada em condições fisiológicas. De acordo com esses autores, apesar da necessidade de testes em humanos para verificar se a Ivermectina seria de fato eficaz para o tratamento de Covid-19 em pessoas, fez com que ocorresse uma alta quantidade de divulgações de informações incorretas, como se houvesse evidências da ação desta droga no tratamento ou cura do novo coronavírus. Tais declarações inadequadas levaram a Agência de Regulação de Medicamentos dos Estados Unidos, o FDA, a emitir uma nota de alerta para que as pessoas não usem a Ivermectina destinada a animais como tratamento para o Covid-19 em seres humanos, devido ao fato de não ter nada comprovado, além do risco causar danos à saúde.

2 OBJETIVOS

O objetivo principal do presente trabalho é analisar a relação do medicamento Ivermectina com a doença Covid-19, a fim de esclarecer dúvidas e desmistificar processos. Para isto, foi realizada pesquisa bibliográfica, que será exposta na forma desta revisão integrativa, que tem a intenção de combinar dados empíricos para esclarecer as lacunas de conhecimento existentes em relação aos estudos que utilizaram a Ivermectina para tratamento de pacientes infectados com este novo coronavírus.

3 MÉTODOS

O método utilizado foi a revisão integrativa da literatura, que foi realizada a partir das seguintes fases: delimitação da pergunta problema, estipulação do título, desenho da pesquisa, critérios inclusivos e exclusivos de trabalhos relacionados, junção dos artigos, interpretação e análise dos resultados e apresentação dos mesmos, discutindo os desfechos interconexos. A pergunta elaborada foi: a Ivermectina é eficiente no tratamento para SARS-CoV-2? A investigação se deu por acesso as bases de dados do PUBMED, com as palavras-chaves: “Ivermectin, Treatment, SARS-CoV-2”, em inglês. Os critérios de inclusão foram: artigos

publicados em inglês, acessibilidade de acesso na íntegra ao trabalho, publicados durante o período de janeiro de 2020 à março de 2021. Como critério de exclusão definiu-se os artigos que se baseavam em especulações e observações e os que não tratavam focadamente na temática escolhida. Foi estipulado um parâmetro para análise e síntese dos resultados e posteriormente foram discutidos, conforme achou-se relevante. Foram encontrados 35 artigos no total. Destes, 12 artigos foram escolhidos e citados no presente trabalho.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos abaixo foram divididos e organizados em dois quadros, sendo descrito na primeira coluna o título do artigo, os autores e o ano da publicação; na segunda coluna foi exposta a metodologia e na terceira coluna a conclusão. No primeiro quadro estão os artigos que suportam o efeito positivo da Ivermectina no tratamento do Covid-19, enquanto o segundo relata artigos que contrariam a eficiência da Ivermectina para o mesmo.

Quadro 1 – Artigos que suportam o efeito positivo com a Ivermectina no tratamento para Covid-19

Título do Artigo	Métodos	Conclusão
The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. (CALY <i>et al.</i> , 2020)	Cultura de células, infecção viral e tratamento com drogas, geração de cDNA SARS-CoV-2 e detecção de SARS-CoV-2 usando um ensaio TaqMan RT-PCR em tempo real.	Foi relatado que a Ivermectina, um antiparasitário aprovado pela FDA que já demonstrou ter atividade antiviral de amplo espectro <i>in vitro</i> , é um inibidor do vírus causador (SARS-CoV-2), com uma única adição ao Vero-hSLAM células 2 h após a infecção com SARS-CoV-2 capazes de efetuar uma redução de ~ 5000 vezes no RNA viral em 48 h. A Ivermectina, portanto, justifica mais investigações para possíveis benefícios em humanos.

Quantitative proteomics reveals a broad-spectrum antiviral property of ivermectin, benefiting for COVID-19 treatment. (LI; ZHAO; ZHAN, 2021)	Marcação de isótopos estáveis por aminoácidos em cultura de células (SILAC) proteômica quantitativa foi usada para analisar células de câncer de ovário humano TOV-21G tratadas com e sem Ivermectina (20 μmol / L) por 24 h, que identificou 4447 proteínas relacionadas à Ivermectina em células de câncer de ovário. A análise da rede de vias revelou quatro vias antivirais estatisticamente significativas, incluindo as vias de infecção de HCMV, HPV, EBV e HIV1. Curiosamente, em comparação com os 284 genes relacionados ao SARS-CoV-2 / COVID-19 do GencLip3, identificamos 52 alterações nas proteínas relacionadas ao SARS-CoV-2 / COVID-19 quando tratados com e sem Ivermectina. A rede proteína-proteína (PPI) foi construída com base nas interações entre 284 genes relacionados com SARS-CoV-2 / COVID-19 e entre 52 proteínas relacionadas com SARS-CoV-2 / COVID-19 reguladas por Ivermectina	Conclui-se propriedade antiviral de amplo espectro da Ivermectina, beneficiando-se do tratamento com COVID-19 no contexto da medicina preditiva, preventiva e personalizada em doenças relacionadas a vírus.
An in-silico analysis of ivermectin interaction with potential SARS-CoV-2 targets and host nuclear importin α. (AZAM; <i>et al.</i>, 2020)	Foi realizado docking molecular, análise de área de superfície de Born generalizada por mecânica molecular (MM-GBSA) e estudos de simulação de dinâmica molecular para descriptografar o modo de ligação, resíduos de interação chave, bem como percepções mecanicistas sobre a interação de IVM	Verificou-se que a Ivermectina, um agente antiparasitário de amplo espectro, inibe a replicação do SARS-CoV-2 <i>in vitro</i>. Neste estudo, 15 alvos COVID-19 potenciais foram usados para enfatizar a afinidade IVM por técnicas computacionais que empregam docking

	com 15 alvos potenciais de drogas associado com COVID-19, bem como IMP α .	molecular, computação MM / GBSA e simulação de dinâmica molecular
A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. (HELLWIG; MAIA, 2021)	Coleta de dados em países que implantam rotineiramente a quimioterapia profilática (PCT) usando vários medicamentos, incluindo Ivermectina. Com base nos diversos projetos de MDA, agrupamos esses países em duas categorias diferentes - aquelas que incluem Ivermectina em seu PCT e aquelas que não incluem. Em seguida, comparando a proliferação de COVID-19 entre esses dois grupos e os comparando com um terceiro grupo de países que não usa PCT.	Conclui-se que os países com administração em massa de medicamentos de rotina de quimioterapia profilática, incluindo Ivermectina, têm uma incidência significativamente menor de COVID-19. Foi suposto que isso pode estar relacionado à capacidade da Ivermectina de inibir a replicação do SARS-CoV-2, o que provavelmente leva a taxas de infecção mais baixas. No entanto, devem existir outras vias para explicar a persistência de tal efeito inibitório após a queda dos níveis séricos de Ivermectina.
Use of ivermectin in the treatment of Covid-19: A pilot trial. (POTT-JUNIOR <i>et al.</i> , 2021)	Os pacientes foram designados aleatoriamente para receber tratamento padrão de cuidados (SOC) na admissão hospitalar; SOC mais Ivermectina 100 mcg / kg; SOC mais Ivermectina 200 mcg / kg; ou SOC mais Ivermectina 400 mcg / kg. O desfecho primário avaliado foi a proporção de pacientes que obtiveram dois testes consecutivos de RT PCR para SARS-CoV-2 negativos em até 7 dias após o início do período de dosagem.	A Ivermectina é segura em pacientes com SARS-CoV-2, reduzindo a sintomatologia e a carga viral do SARS-CoV-2. Este efeito antiviral parece depender da dose usada e, se confirmado em estudos futuros, sugere que a Ivermectina pode ser um adjuvante útil para o tratamento SOC em pacientes com sintomas leves de COVID-19.
A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. (AHMED <i>et al.</i> , 2021)	Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi conduzido para determinar a rapidez da eliminação viral e a segurança da Ivermectina	Não houve eventos adversos graves a medicamentos registrados no estudo. Um curso de 5 dias de Ivermectina foi considerado seguro e eficaz no tratamento de

	entre pacientes adultos com SARS-CoV-2.	pacientes adultos com COVID-19 leve. Ensaios maiores serão necessários para confirmar esses achados preliminares.
Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double-blind, dose-response study in Lagos. (BABALOLA <i>et al.</i> , 2021).	Foi feito um estudo de prova de conceito translacional (PoC), randomizado, duplo-cego controlado por placebo, resposta à dose, estudo de grupo paralelo de eficácia IV em pacientes positivos COVID 19 comprovados por RT-PCR. 62 pacientes foram randomizados para 3 grupos de tratamento. (A) regime IV de 6 mg, (B) regime IV de 12 mg (administrado Q84hrs por 2 semanas) (C, controle) Lopinavir / Ritonavir. Todos os grupos mais o padrão de cuidado.	O regime de 12 mg IV pode ter eficácia superior. IV deve ser considerado para uso no manejo clínico de SARS-Cov-2 e pode encontrar aplicações na profilaxia comunitária em áreas de alto risco.
Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-sync review with clinical and computational attributes. (KAUR <i>et al.</i> , 2021)	Uma revisão racional dos medicamentos foi realizada utilizando seus atributos clinicamente significativos. Uma compreensão mais completa foi alcançada pela incorporação virtual da estrutura da droga e alvos virais realizáveis usando estudo baseado em inteligência artificial (IA) e baseado em simulação de dinâmica molecular (MD).	Certos estudos destacaram a importância da Ivermectina no COVID-19; no entanto, requer evidências de mais ensaios clínicos randomizados (RCTs) e estudos de dose-resposta para apoiar seu uso. A análise baseada em silico da especificidade de interação molecular da Ivermectina usando métodos baseados em simulação de IA e mecânica clássica indica interação positiva de Ivermectina com alvos de proteína viral, que está levando para SARS-CoV 2 N-proteína NTD (nucleocapsídeo proteína N-terminal domínio).

Fonte: elaborado pelos autores do trabalho

Quadro 2 – Artigos que contrariam o uso da Ivermectina como eficiente no tratamento para COVID-19

Título do Artigo	Método	Conclusão
Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. (CAMPRUBÍ <i>et al.</i> , 2020)	Pacientes graves com COVID-19 recebendo doses padrão de Ivermectina e comparando com resultados clínicos e microbiológicos com um grupo semelhante de pacientes que não receberam Ivermectina.	Nenhuma diferença relevante nos resultados microbiológicos ou clínicos foi observada entre os grupos. SARS-CoV-2 PCR de esfregaços nasofaríngeos realizados entre 3 e 5 dias após o recebimento de Ivermectina resultou positivo em 5 de 13 pacientes no grupo IVM (38,5%), e 4/13 no grupo não IVM (30,8%, <i>p</i> -valor > 0,999).
Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection (GALAN <i>et al.</i> , 2021)	Estudo duplo-cego, randomizado para avaliar a segurança e eficácia de cloroquina, hidroxicloroquina ou Ivermectina enteral em pacientes hospitalizados por infecção por SARS-CoV-2, admitidos em um Hospital de Referência em Roraima (Brasil) em maio de 2020. Pacientes foram randomizados em uma proporção de 1: 1: 1.	Embora cloroquina, hidroxicloroquina ou Ivermectina revelem um perfil de segurança favorável, os medicamentos testados não reduzem a necessidade de oxigênio suplementar, admissão em UTI, ventilação invasiva ou morte em pacientes hospitalizados com uma forma grave de COVID-19.
Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. (LÓPEZ-MEDINA <i>et al.</i> , 2021)	Ensaio duplo-cego, randomizado, realizado em um único local em Cali, Colômbia. Os participantes potenciais do estudo foram identificados por amostragem aleatória simples do banco de dados eletrônico do departamento de saúde do estado de pacientes com COVID-19 sintomático confirmado por laboratório durante o período do estudo. Um total de 476 pacientes adultos com	Entre os adultos com COVID-19 leve, um curso de Ivermectina de 5 dias, em comparação com o placebo, não melhorou significativamente o tempo de resolução dos sintomas. Os resultados não apoiam o uso de Ivermectina para o tratamento de COVID-19 leve, embora estudos maiores possam ser necessários para compreender os efeitos da Ivermectina em outros

	doença leve e sintomas por 7 dias ou menos (em casa ou hospitalizados) foram inscritos entre 15 de julho e 30 de novembro de 2020, e acompanhados até 21 de dezembro de 2020.	resultados clinicamente relevantes.
The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. (SCHMITH; ZHOU; LOHMER, 2020)	As simulações foram conduzidas usando um modelo farmacocinético populacional disponível para prever perfis de concentração plasmática total (ligada e não ligada) e não ligada após uma administração única e repetida em jejum da dose aprovada de Ivermectina (200 µg / kg), 60 mg e 120 mg.	A probabilidade de um ensaio clínico bem-sucedido usando a dose aprovada de Ivermectina é baixa. A terapia combinada deve ser avaliada <i>in vitro</i> . O reaproveitamento de medicamentos para uso no tratamento da doença coronavírus (COVID-19) é uma estratégia ideal, mas só é viável quando a segurança do produto foi estabelecida e os experimentos de medicamentos reaproveitados são conduzidos em concentrações clinicamente relevantes.

Fonte: elaborado pelos autores do trabalho

Nos quadros 1 e 2 constam as sínteses de alguns estudos mais relevantes sobre a temática no uso da Ivermectina para o combate ao SARS-CoV-2. Cientistas de diferentes países sentiram a necessidade de estudar o medicamento e sua eficiência no combate a essa patologia, com intuito de evitar internações e mortalidade. Para se avaliar tais particularidades foram realizados estudos *in vitro*, estudo populacional retrospecto utilizando dados de prontuários e dados populacionais, estudo piloto, duplo-cego, randomizado e de análise computacional.

Foram realizados três estudos *in vitro* sobre a utilização da Ivermectina, um antiparasitário já aprovado pela FDA (CALY *et al.*, 2020; LI; ZHAO; ZHAN, 2021; AZAM *et al.*, 2020). Foi verificada atividade antiviral, inibindo a replicação do SARS-CoV-2 em cultura de células. Essas informações foram promissoras, porém exigiam que mais investigações fossem feitas para que se verificassem reais benefícios da utilização desse medicamento em condições fisiológicas.

Nesse sentido foi feito um estudo populacional retrospectivo utilizando dados de prontuários e dados populacionais que evidenciaram inicialmente que em países que implantaram uma rotina de quimioterapia profilática com a administração dessa droga em massa, possuíam uma incidência significativamente menor de casos de Covid-19 (HELLWIG; MAIA, 2021). Entretanto estudos de correlação não revelam causalidade, sendo necessários mais pesquisas com outras metodologias para verificar um efeito de causa no uso deste medicamento.

Começaram a testar Ivermectina em pessoas, sendo feito um estudo piloto que verificou que a droga é segura para ser usada por pacientes com SARS-CoV-2, sugerindo que tal medicamento poderia ser um adjuvante útil para tratamento em pacientes com sintomas leves de Covid-19. Entretanto, o efeito antiviral dependeria da dose utilizada e seriam necessários estudos complementares para que se chegar à conclusões mais definitivas (POTT-JUNIOR *et al.*, 2021).

Foram realizados então dois ensaios duplo-cego, randomizados controlados, onde um dos grupos recebia placebo (AHMED *et al.*, 2021; BABALOLA *et al.*, 2021). Notou-se que não houve efeitos adversos graves do uso da Ivermectina, que foi considerada uma droga segura, que obteve inclusive resultado positivo no grupo com Covid-19 leve. Entretanto, os autores fazem ressalvas alertando para a necessidade de outros ensaios clínicos randomizados com populações maiores.

Foi realizada uma análise computacional que verificou que, apesar de existirem pesquisas indicando efeitos positivos da Ivermectina, seriam necessários mais ensaios clínicos randomizados para que se pudesse garantir seu efeito positivo na terapia clínica (KAUR *et al.*, 2021). Para se testar a efetividade de uma droga, vários estudos randomizados são realizados em diferentes lugares. Em seguida, são submetidos à análise de outros autores que realizam revisões sistemáticas e metanálises, comparando esses resultados. Apenas assim é possível se obter uma resposta mais definitiva, que mesmo assim, pode ser alterada futuramente após ter novas evidências e novos fatos serem apresentados.

Desse modo, foram analisados quatro artigos que contrariam a eficiência da Ivermectina no tratamento para SARS-CoV-2. O primeiro descrito nessa revisão foi realizado em pacientes com Covid-19 grave que receberam a dose padrão e foram comparados com resultados clínicos e microbiológicos com outro grupo que não fez o uso. Não foram encontradas diferenças entre os grupos (CAMPRUBÍ *et al.*, 2020).

Foram realizados também dois estudos duplo-cego, randomizados para avaliar a segurança e eficácia da Ivermectina no enfrentamento ao Covid-19 em humanos. Foi verificado um perfil de segurança favorável para a droga. Entretanto, não houve a redução da necessidade de oxigênio suplementar, ventilação invasiva, internação ou na mortalidade de pacientes em estado grave. Sendo assim, os resultados não apoiam o uso de Ivermectina no tratamento de Covid-19, necessitando de mais ensaios clínicos para que se possa compreender os efeitos desse medicamento frente o SARS-CoV-2 (GALAN *et al.*, 2021; LÓPEZ-MEDINA *et al.*, 2021).

Foram realizadas também simulações conduzidas utilizando um modelo farmacocinético populacional, que demonstrou que a probabilidade de um estudo clínico bem-sucedido usando a dose aprovada de Ivermectina seria baixa (SCHMITH; ZHOU; LOHMER, 2020). Dessa forma, até o presente momento dessa revisão, no que possa constar nos artigos investigados, ainda não existem evidências contundentes do efeito positivo da Ivermectina na prevenção, na melhora de quadros leves, moderados ou severos de Covid-19, além de não evitar o uso de oxigênio e não reduzir a mortalidade. Entretanto, os estudos foram unânimes em dizer que a dose padrão aprovada pelos órgãos reguladores não traz efeitos colaterais significativos, o que a fazer ser considerada uma droga segura, desde que utilizada dentro desses limites pré-estabelecidos.

Até então, a comunidade científica teve a possibilidade de desenvolver a vacina em tempo recorde, o que vai ter um efeito profilático/preventivo significativo, que já estar sendo observado nas diferentes populações. Entretanto, estudos relacionados à farmacoterapêutica da Covid-19 utilizando drogas que possam ter efeitos positivos continuarão sendo realizados, tendo em vista que esse vírus irá circular pela população por um tempo significativo, inclusive em formas mutantes como as que já estão ocorrendo.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi demonstrado que a administração da Ivermectina nas doses aprovadas pelas agências reguladoras não trouxe efeitos adversos significativos para as populações estudadas. Apresenta efeito positivo *in vitro*. Entretanto, os estudos clínicos duplo-cego controlados realizados com amostra significativa não mostraram efeitos positivos na prevenção ou tratamento de pacientes com Covid-19 em estado leve, moderado ou severo. São necessários muitos estudos comparando diferentes

drogas para que se possa escolher por terapias comprovadamente eficientes na prevenção ou tratamento da Covid-19 ou novas variantes desse vírus que possam surgir. Algumas terapias têm se mostrado bastante promissoras para este propósito, mas como foi avaliado no presente estudo, não é o caso da Ivermectina.

REFERÊNCIAS

AHMED, Sabeena *et al.* A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. **Int J Infect Dis.** 103:214-216, 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278625/>>. Acesso em 05 abr 2021.

AZAM, Faizul *et al.* An in-silico analysis of ivermectin interaction with potential SARS-CoV-2 targets and host nuclear importin α . **J Biomol Struct Dyn.** V. 2; p. 1-14, 2020. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33131430/>>. Acesso em 01 abr 2021.

BABALOLA, Olufemi Emmanuel *et al.* Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double-blind, dose-response study in Lagos. **Biblioteca Virtual em Saúde** [online], 2021. Disponível em: < <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/ppmedrxiv-21249131>>. Acesso em 01 abr 2021.

CALY, Leon *et al.* The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Research**, [online], v. 178, 104787, 2020. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011> >. Acesso em 01 abr 2021.

CAMPRUBÍ, Daniel *et al.* Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. **PLoS One.** 2020 Nov, 11;15(11):e0242184. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33175880/> >. Acesso em 01 abr 2021.

FERREIRA, Leonardo L. G.; ANDRICOPULO, Adriano D. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. **Estud. av.**, São Paulo, v. 34, n. 100, p. 7-27, Dec. 2020. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142020000300007&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 01 abr 2021.

GALAN, Luis Enrique Bermejo *et al.* Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Pathog Glob Health**, 8;1-8, 2021. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33682640/>>. Acesso em 01 abr 2021.

HELLWIG, Martin. D.; MAIA, Anabela. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. **Int J Antimicrob Agents.** 2021 Jan;57(1):106248. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33259913/> >. Acesso em 01 abr 2021.

KAUR, Harpinder, *et al.* Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-sync review with clinical and computational attributes. **Pharmacol Rep.** [online], 2021 Jan 3;1-14. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33389725/> >. Acesso em 02 abr 2021.

LI, Na; ZHAO, Lingfeng; Zhan, Xianquan. Quantitative proteomics reveals a broad-spectrum antiviral property of ivermectin, benefiting for COVID-19 treatment. **Journal of Cellular Physiology**, 2021. v. 236, p. 2959–2975. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcp.30055> >. Acesso em 02 abr 2021.

LÓPEZ-MEDINA, Eduardo *et al.* Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults with Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**. 2021. V. 4, e213071. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33662102/> >. Acesso em 02 abr 2021.

MARRA L.P. *et al.* Ivermectina para covid-19. Revisão sistemática rápida. **Revisão sistemática rápida**. São Paulo, mai 2020. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1099488/rs_rapida_ivermectina_covid19_06_05_20-1.pdf>. Acesso em 01 abr 2021.

POTT-JUNIOR, Henrique, *et al.* Use of ivermectin in the treatment of Covid-19: A pilot trial. **Toxicol Rep.** 2021, v. 8, p. 505-510. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33723507/> >. Acesso em 01 abr 2021.

SCHMITH, Virginia D.; ZHOU, Jie Jessie; LOHMER, Lauren R. L. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. **Clin Pharmacol Ther.** 2020 Oct, v.108, n. 4, p. 762-765. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32378737/> >. Acesso em 01 abr 2021.