



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação Farmácia-Bioquímica**



**Julia Ferreira Alves**

**Revisão bibliográfica sobre as evidências científicas da possível  
ação da ivermectina frente ao SARS-CoV-2**

**Araraquara, SP**  
**2021**

**Julia Ferreira Alves**

**Revisão bibliográfica sobre as evidências científicas da possível  
ação da ivermectina frente ao SARS-CoV-2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutico(a) Bioquímico(a).

Orientadora: Profa. Dra. Mara Cristina Pinto

**Araraquara, SP  
2021**

---

**A474r** Alves, Julia Ferreira.  
Revisão bibliográfica sobre as evidências científicas da possível ação da ivermectina frente ao SARS-CoV-2 / Julia Ferreira Alves. – Araraquara: [S.n.], 2021.  
50 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia Bioquímica) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Mara Cristina Pinto.

1. Ivermectina. 2. COVID-19. 3. Tratamento. 4. Prevenção. 5. SARS-CoV-2. 6. Administração. I. Pinto, Mara Cristina, orient. II. Título.

## **Agradecimentos**

Agradeço à minha família por ter me permitido a experiência de fazer Faculdade fora de casa, dando todo apoio necessário, inclusive financeiro e emocional para que esse processo fosse completo.

À minha eterna casa em Araraquara, em especial à Vivi e a Paulinha, que fizeram com que eu descobrisse que era possível ter um lar e uma nova família fora de casa e que levarei para toda vida. Obrigada por cada momento de alegria, pelas comidas deliciosas, pelas festinhas, pelos desabafos, por desbravarem Araraquara e por estarem ao meu lado nos momentos difíceis. Obrigada por cada momento compartilhado!

A todos os amigos incríveis que conheci em Araraquara, em especial ao “Grupo Campeão”, Le e Luiz, que estiveram ao meu lado em todos esses anos, seja na companhia fiel com as matérias da faculdade ou compartilhando momentos maravilhosos ou difíceis da vida.

À minha outra família, o PET Farmácia, com cada pessoa que fez parte dessa jornada ao longo desses anos incríveis. Vocês fizeram e fazem com que eu seja um ser humano e cidadão cada dia melhor. Sem vocês, talvez eu nem estivesse terminando esse curso. Cada momento de aprendizagem e compartilhamento foi essencial.

Um agradecimento especial à Professora Mara, que me salvou e aceitou me orientar no TCC no meio desses últimos anos intensos e complicados que vivemos; ao “Grupo para cobrar o TCC”, João, Jacque, Alice e Maiza, que estão dividindo comigo essa reta final, aprendendo, lamentando e vibrando muito juntos; ao meu namorado Gustavo pelo apoio em todo esse longo e tortuoso processo, principalmente por muitos finais de semana de estudo; ao Francisco pelas tão necessárias aulas de Yoga (mesmo online) e à minha psicóloga Bruna, por todo auxílio nesse momento de tantas incertezas.

“O correr da vida embrulha tudo, a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem.”

João Guimarães Rosa, “Grande Sertão: Veredas”

## Resumo

A pandemia de COVID-19 se instalou ao redor do mundo trazendo muitas incertezas devido ao desconhecimento do vírus denominado SARS-CoV-2 e, conseqüentemente, a falta de opções terapêuticas para controlar a doença, o que gerou uma sobrecarga nos sistemas de saúde e a busca incessante por uma opção terapêutica que apresentasse resultados. Devido à urgência do contexto pandêmico, descobrir um novo fármaco era menos viável do que a possibilidade de testar se medicamentos já existentes poderiam ter efeito sobre o novo vírus, principalmente ao se considerar que deveria ser um medicamento de fácil acesso e com um perfil de segurança bem estabelecido. Assim, pesquisadores começaram a buscar opções terapêuticas já existentes baseadas nos sintomas causados pela doença e uma classe de medicamentos de escolha foram os antiparasitários, mais especificamente a ivermectina. A ivermectina já havia apresentado alguns resultados em testes com outros tipos de vírus, como o da dengue e Zika, e os testes *in vitro* com o SARS-CoV-2 trouxeram alguns resultados promissores. Com isso, o medicamento foi testado de diversas formas, desde a prevenção até em pacientes com casos graves da doença estabelecida, assim como novas formas de administração na tentativa de atingir as possíveis doses necessárias para o tratamento. A revisão de literatura sobre o tema revela uma série de observações contraditórias sobre o efeito da ivermectina na COVID-19 e não aponta, com segurança, sua utilização com eficácia na terapêutica dessa doença.

**Palavras-chave:** ivermectina; COVID-19; tratamento; prevenção; SARS-CoV-2; administração;

## **Abstract**

The COVID-19 pandemic was installed around the world, bringing much concern due to the lack of knowledge of the new virus called SARS-CoV-2 and consequently the lack of therapeutic options to control the disease, which generated an overload on health systems and the incessant search for a therapeutic option that would show results. Due to the urgency of the pandemic context, discovering a new drug was less viable than the possibility of testing whether existing drugs have an effect on this new virus, especially considering that it should be an easily accessible drug with a well-established safety profile. Thus, researchers began to look for therapeutic options that already exist based on the symptoms caused by the disease, which one of the drugs of choice being antiparasitic, more specifically ivermectin. Ivermectin had already shown some results in tests with other types of viruses, such as dengue and Zika virus, and in vitro tests with SARS-CoV-2 brought promising results. Thus, the drug was tested in several ways, from prevention to patients with severe cases of the disease, as well as new ways of administration to reach the possible doses necessary for the treatment. The literature review on the subject reveals a series of contradictory observations about the effect of ivermectin on COVID-19 and does not safely point out its effective use in the treatment of this disease.

**Keywords:** ivermectin; COVID-19; treatment; prevention; SARS-CoV-2; administration;

## **Lista de Figuras**

<b>Figura 1</b> - Representação esquemática de um vírion de betacoronavírus (linhagem A).....	8
<b>Figura 2</b> - Representação das proteínas S e ECA2.....	9
<b>Figura 3</b> - Possível mecanismo de ação antiviral da ivermectina .....	16

## **Lista de Quadros**

<b>Quadro 1</b> - Escala ordinal do agravamento clínico na COVID-19.....	11
<b>Quadro 2</b> - Estudos <i>in silico</i> da interação da ivermectina com proteínas virais ou do hospedeiro.....	19
<b>Quadro 3</b> - Estudos <i>in vivo</i> considerando pacientes infectados por SARS-Cov-2....	23



## Sumário

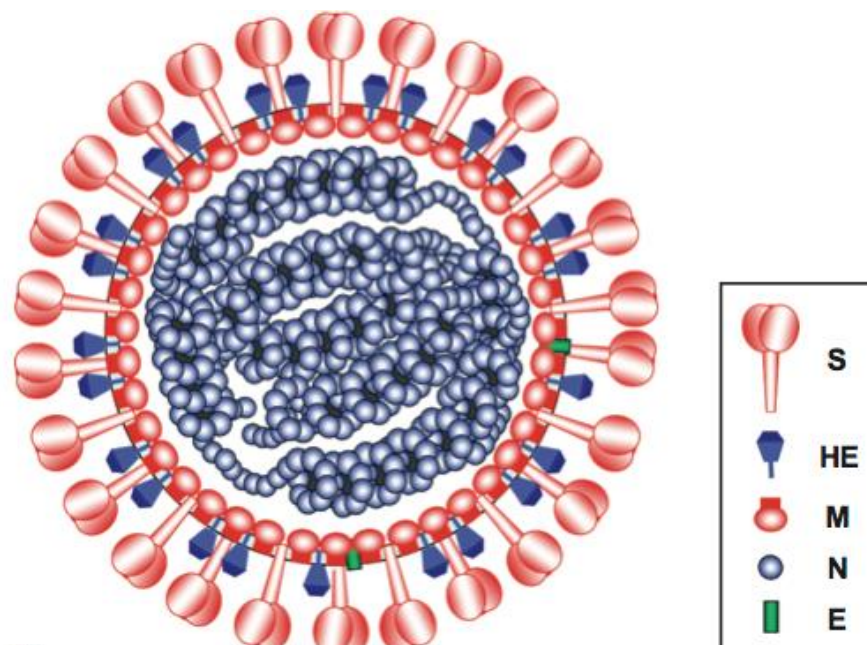
Lista de Figuras.....	6
Lista de Quadros.....	7
1. Introdução.....	8
2. Objetivos.....	14
3. Metodologia.....	14
4. Desenvolvimento.....	14
4.1 Ivermectina e a COVID-19.....	14
4.2 Estudos <i>in silico</i> .....	17
4.3 Estudos <i>in vivo</i> .....	21
4.3.1 Ivermectina utilizada em pacientes com COVID-19 já estabelecida.....	21
4.3.1.1 Interpretações apresentadas para a falha terapêutica da ivermectina no tratamento da COVID-19.....	31
4.3.2 Avaliação da ação da ivermectina como fator de prevenção para COVID-19.....	32
4.4 Novas formas de administração.....	35
5. Conclusão.....	37
6. Referências.....	39

## 1. Introdução

No final de 2019, foram reportados os primeiros casos de um novo vírus que ocasionava uma doença respiratória na China, mais especificamente na cidade de Wuhan, causando transtorno para as autoridades por conta da rápida disseminação. O agente etiológico foi isolado e identificado como um novo coronavírus e após seu sequenciamento genético descobriu-se uma alta semelhança com o coronavírus causador do surto de *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) em 2003, e então foi nomeado como *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), causador da doença COVID-19, sigla referente a *CO*rona *V*irus *D*isease ou Doença do Coronavírus, somado ao número 19, devido a divulgação dos primeiros casos da doença (SANTOS, 2020; FIOCRUZ, 2020).

O SARS-CoV-2 consiste em um vírus envelopado, de RNA fita simples, pertencente ao subgrupo beta da família *Coronaviridae* e, como o próprio nome “coronavírus” representa, se caracteriza pela presença de “pontas em forma de coroa” em sua superfície, conforme Figura 1 (SANTOS, 2020).

**Figura 1** - Representação esquemática de um vírion de betacoronavírus (linhagem A)

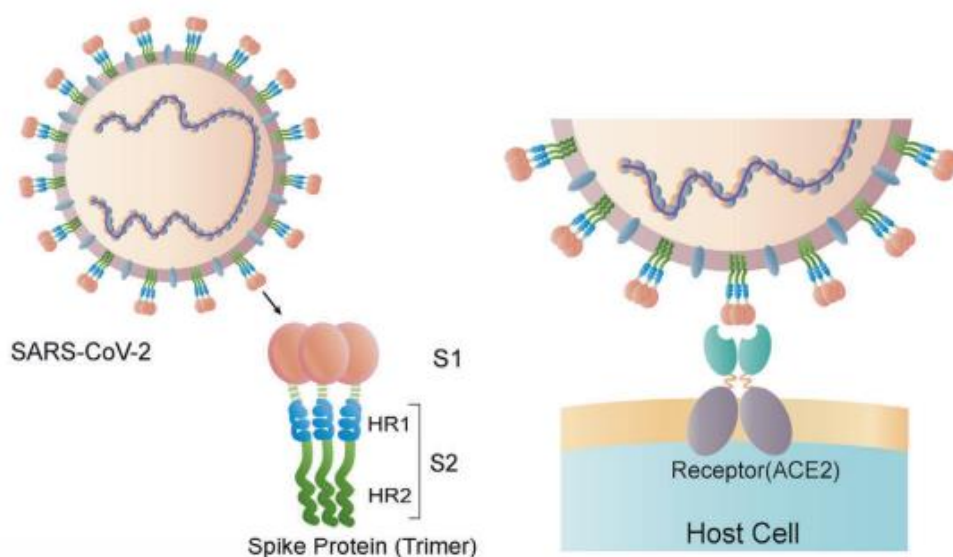


Fonte: site do *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV)

Descrevendo em mais detalhes as proteínas que compõem o SARS-CoV-2, tem-se a proteína spike S, uma glicoproteína considerada proteína de fusão classe I responsável por mediar a ligação com o receptor e a fusão entre membranas; a glicoproteína M de membrana, a qual contém um endo domínio C-terminal longo que compõe uma região anfifílica e uma cauda hidrofílica, o que pode formar uma estrutura semelhante a uma matriz, tornando o envelope do coronavírus espesso; a proteína E do envelope que apresenta atividades de canal iônico e/ou permeabilidade; A proteína N do nucleocapsídeo consiste em uma fosfoproteína de ligação ao RNA, com atividade de manter o genoma dentro do capsídeo, além do envolvimento nos processos de síntese e tradução de RNA. Por fim, tem-se uma proteína acessória do envelope, a hemaglutinina-esterase (HE) que faz o intermédio da ligação reversível do vírion com ácidos siálicos acetilados (ICTV, 2020).

Para infectar as células humanas, o novo coronavírus usa a proteína spike (S), que contém um domínio receptor-obrigatório (RBD) que se liga ao receptor da enzima conversora da angiotensina II (ACE2 ou ECA2), permitindo a fusão entre as membranas e absorção do vírus por endocitose (Figura 2). Outra questão importante da infecção é a ação do complexo importina  $\alpha/\beta$ , responsável por enviar as proteínas virais para o interior do núcleo da célula infectada (SANTOS, 2020; HEIDARY e GHAREBAGHI, 2020).

**Figura 2** - Representação das proteínas S e ECA2



Fonte: Adaptado de Huang *et al.*, 2020 (pg. 142).

No dia 11 de março de 2020, o diretor-geral da Organização Mundial da Saúde (OMS), Tedros Adhanom Ghebreyesus, anunciava que a COVID-19 se caracterizava como uma pandemia, a primeira causada por um coronavírus. De forma direta, uma pandemia é definida pela disseminação mundial de uma doença, normalmente afetando um grande número de indivíduos, podendo incluir critérios de severidade da doença nessa definição. No momento do anúncio do diretor, existiam mais de 118 mil casos de COVID-19 em 114 países e 4.291 pessoas já haviam falecido. A perspectiva era que nas semanas seguintes esses números aumentassem, fato que infelizmente se concretizou (OMS, 2020). Tratando-se do Brasil, desde o começo da pandemia em março de 2020 até o momento do presente trabalho (primeira quinzena de novembro de 2021), os dados registram 21.849.137 casos notificados e confirmados da doença e 608.671 mortes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

A origem desse novo coronavírus ainda é considerada incerta, apesar de existirem hipóteses que correlacionam a venda de cobras, aves, morcegos e outros animais no mercado de frutos do mar de Huanan (Sul da China) com as infecções, considerando que muitos dos trabalhadores do local e visitantes foram identificados com a doença. Porém, a transmissão humano-humano começou a ser fortemente considerada após uma visita da delegação da OMS a cidade de Wuhan em 22 de janeiro de 2020. Com todos os estudos já realizados, hoje sabe-se que o SARS-CoV-2 apresenta transmissão humano-humano principalmente por gotículas respiratórias e contato próximo (menos de um metro), e há estudos referentes a transmissão oral-fecal e contato com aerossol, sendo o distanciamento social e o uso de máscaras de proteção medidas essenciais para conter a rápida transmissão (SANTOS, 2020).

Considerando as características do vírus e sua semelhança com o causador da SARS, os principais sintomas iniciais da COVID-19 são febre, tosse, dor de garganta e de cabeça, fadiga, dores musculares e falta de ar ou dificuldade para respirar. Além desses, também foram relatadas falta ou alteração de paladar e olfato, náusea, vômito e diarreia (SANTOS, 2020).

A severidade dos sintomas pode ser muito variável entre os pacientes, dependendo, principalmente, da presença de fatores de risco e doenças crônicas que podem agravar o quadro da infecção, como diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares e renais. Além disso, o agravamento dos sintomas está relacionado a intensa produção de citocinas pró-inflamatórias (tempestade de citocinas) em resposta a infecção do vírus (SANTOS, 2020). Como cada situação de agravamento

necessita de atenção especial, um comitê da OMS estabeleceu uma escala ordinal para medir a gravidade da COVID-19 no decorrer do tempo e estabelecer uma “nomenclatura global” para descrever os estágios da doença (Quadro 1).

**Quadro 1** - Escala ordinal do agravamento clínico na COVID-19

<b>Estado do paciente</b>	<b>Descritivo</b>	<b>Pontuação</b>
Não infectado	Não há evidência clínica ou virológica de infecção	0
Ambulatório	Sem limitação das atividades	1
Ambulatório	Com limitação das atividades	2
Hospitalizado – doença leve	Sem terapia de oxigênio	3
Hospitalizado – doença leve	Terapia de oxigênio através de máscaras ou cânulas nasais	4
Hospitalizado – doença grave	Ventilação não invasiva ou alto fluxo de oxigênio	5
Hospitalizado – doença grave	Intubação e ventilação mecânica	6
Hospitalizado – doença grave	Ventilação e suporte de órgão adicional (como transplante ou oxigenação extracorpórea)	7
Morte	-	8

Fonte: Adaptado e traduzido de COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis (OMS, 2020)

Conforme a situação da pandemia da COVID-19 foi se agravando, com aumento do número de mortes e transmissão desenfreada, os pesquisadores começaram a estudar medicamentos já aprovados e bem estabelecidos para outras doenças, que pudessem ter algum efeito contra o SARS-CoV-2, com foco principal em diminuir a severidade da doença ou sua transmissão, para evitar um colapso dos sistemas de saúde. A tentativa da obtenção de uma nova indicação é uma alternativa mais segura, barata, rápida e com condições de distribuição mais concretas em

comparação com o desenvolvimento de uma nova molécula, ideal para o contexto pandêmico (HILL, 2021).

Com o avanço cada vez mais rápido da pandemia e a falta de perspectiva de melhora do cenário, médicos, agências regulatórias e autoridades de saúde começaram a adentrar uma questão delicada ao terem que decidir entre o processo um pouco mais lento da medicina baseada em evidência ou a rápida disponibilização de um possível tratamento, ainda sem indicação aprovada, com o intuito de tentar conter a transmissão do vírus. Esse cenário desencadeou em grandes pressões e guerras políticas, principalmente no Brasil, culminando no “kit de tratamento precoce”, que consiste em fornecer hidroxiquina, azitromicina, ivermectina, nitazoxanida e suplementos como zinco e vitamina C e D no estágio inicial da doença (MOMEKOV e MOMEKOVA, 2020; PASSARINHO, 2021).

No início da emergência sanitária era compreensível testar as possibilidades disponíveis como tentativa de reduzir os danos, considerando que não tínhamos conhecimentos aprofundados do vírus e seus mecanismos de ação. Em julho de 2020, a Associação Médica Brasileira (AMB) divulgou uma nota defendendo a “autonomia médica” para prescrever medicamentos sem comprovação científica ou ineficazes contra o SARS-CoV-2, situação modificada em março de 2021, em que a AMB divulgou um novo boletim “banindo” o uso dos medicamentos supracitados, além de reforçar alguns pontos para a contenção da pandemia, como a vacinação em massa, uso de máscara, distanciamento social e higienização frequente (AMB, 2021).

Após mais de um ano da pandemia ter sido decretada, ainda rondam muitas controvérsias quanto ao uso ou não desses medicamentos. Muitos médicos continuam a prescrevê-los, e muitas pessoas acreditam estarem protegidas ou se curar ao fazerem uso dessas medicações, uma situação perigosa considerando uma doença altamente transmissível, pois pode levar a diminuição das medidas de segurança. Há também as que não acreditam na cura e proteção, porém pensam que não há nenhum perigo em utilizar esses medicamentos; pensamento muito equivocado considerando que todos os medicamentos apresentam efeitos adversos, principalmente ao serem utilizados de forma indiscriminada e sem o devido acompanhamento médico (CFF, 2021).

Com base nas diferentes versões do uso de tais medicamentos para a COVID-19, em especial no uso da ivermectina, um tradicional antiparasitário, foi detectada a necessidade de buscar na literatura dados que embasem ou rejeitem seu uso nesse contexto.

## 2. Objetivos

Identificar na literatura científica as informações existentes sobre o SARS-CoV-2 e a possível ação da ivermectina como forma de tratamento.

## 3. Metodologia

Foi realizada a busca de artigos na plataforma PubMed, utilizando os termos “SARS-CoV-2”, “ivermectin” e “COVID-19” separadamente ou em combinação, no período de setembro de 2020 a agosto de 2021. Para identificar os artigos relevantes, foram verificados os títulos, palavras-chaves e resumos, e se tratando da relação COVID-19 e ivermectina, os artigos seguiram para análise mais detalhada.

Os critérios de exclusão considerados foram: o período da pesquisa, por se tratar de um assunto novo, os estudos encontrados sobre o assunto são recentes, sendo publicados desde o final de 2019; o tipo de estudo, sendo desconsiderados os artigos de opinião e o idioma em que os estudos foram publicados, sendo apenas considerados os estudos em português e inglês.

Alguns editoriais foram considerados focando em um primeiro contato com o assunto a ser tratado. Além disso, foram realizadas buscas ativas de algumas referências citadas nos estudos analisados.

Após primeira análise geral, os estudos foram divididos de acordo com o foco, como estudos *in silico*, *in vitro*, *in vivo*, tratamento, prevenção e forma de administração.

## 4. Desenvolvimento

### 4.1 Ivermectina e a COVID-19

A descoberta da ivermectina nos leva para a década de 60, quando o pesquisador Satoshi Omura estudava as bactérias *Streptomyces* e selecionou 50 cepas com potencial terapêutico. Nos Estados Unidos, o pesquisador William C. Campbell, especialista em parasitologia e líder da Merck Research Labs identificou, em conjunto com sua equipe, que uma dessas cepas tinha ação contra parasitas, isolando o ativo que foi chamado de avermectina, por ser produzido pela cepa



*Streptomyces avermectinius*. Posteriormente por meio de uma modificação química com o intuito de tornar o ativo mais seguro e potente, foi originada a ivermectina, inicialmente utilizada para o tratamento de parasitas em animais (FAPESP, 2015; ROVNER, 2016).

Partindo dessa obtenção, o medicamento continuou a ser estudado até a identificação do possível mecanismo de ação. A ivermectina se liga e ativa os canais de cloro mediados pelo glutamato presentes nas células nervosas e musculares dos parasitas, aumentando a permeabilidade dos íons cloreto e levando a uma hiperpolarização, tendo como resultado a paralisia e morte dos parasitas. Como o alvo do tratamento era um mecanismo presente nos parasitas, a equipe de Campbell começou a estudar o uso em humanos em conjunto com a OMS, focado principalmente no tratamento de oncocercose. Com bons resultados de eficácia obtidos, a ivermectina desenvolvida pela Merck, Mectizan®, foi aprovada para uso em humanos em 1987 (base de dados ivermectina PubChem; ROVNER, 2016).

Desde então, a ivermectina tornou-se um antiparasitário indicado para diferentes tipos de parasitoses, como filariose linfática (elefantíase), escabiose (sarna) e estrogiloidíase, utilizado em todo o mundo (KROLEWIECKI *et al.*, 2021).

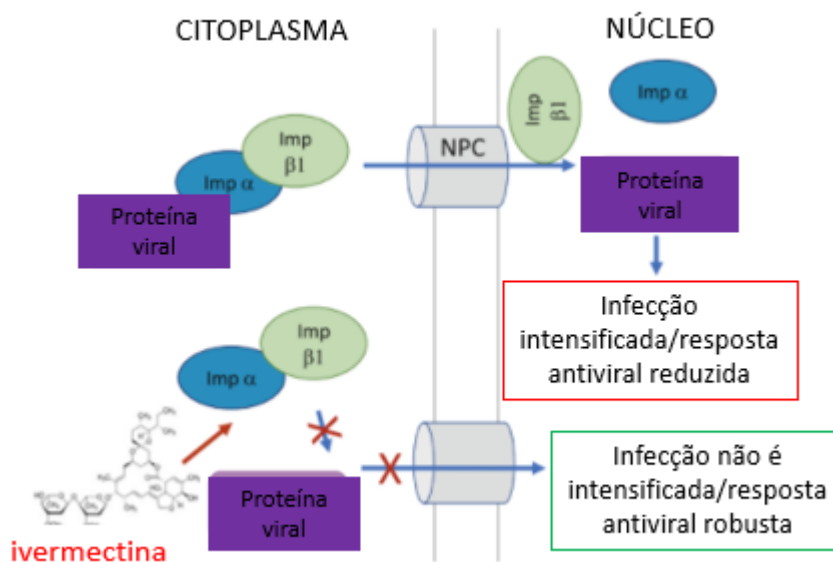
No Brasil, no momento da escrita deste trabalho, temos nove medicamentos com o princípio ativo “ivermectina” registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e as indicações presentes em bula destinam-se a:

- **Estrongiloidíase intestinal:** causada por *Strongyloides stercoralis*;
- **Oncocercose:** causada por *Onchocerca volvulus* (sem atividade contra parasitas adultos);
- **Filariose:** causada por *Wuchereria bancrofti*;
- **Ascaridíase:** causada por *Ascaris lumbricoides*;
- **Escabiose:** causada por *Sarcoptes scabiei*;
- **Pediculose:** causada por *Pediculus humanus capitis*;

Apenas um dos medicamentos, Soolantra®, na forma de creme dermatológico, é indicado para o tratamento de lesões de pele inflamatórias decorrente da rosácea, a única indicação não associada diretamente às parasitoses.

No decorrer dos anos, devido ao perfil de segurança bem estabelecido, a ivermectina começou a ser estudada para o uso em outras doenças e demonstrou inibição *in vitro* de alguns vírus de RNA fita-simples como dengue, Zika, febre amarela, vírus do Oeste do Nilo e vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) (CHACCOUR et al., 2020a). O possível mecanismo identificado refere-se à inibição da importação nuclear de partículas virais, considerando que diferentes vírus de RNA dependem do complexo da importina para infectar as células do hospedeiro. A importina  $\alpha$  tem o papel de carregar as proteínas do citoplasma para o núcleo, sendo possível apenas com o transportador, importina  $\beta$ . A ação do complexo pode ser entendida conforme representada na figura 3 (CHACCOUR et al., 2020a; CALY et al., 2020; HEIDARY e GHAREBAGHI, 2020; GUPTA et al., 2020).

**Figura 3** - Possível mecanismo de ação antiviral da ivermectina



\*NPC = *Nuclear Pore Complex* ou poro nuclear

Fonte: Adaptado de CALY et al, 2020 (pg. 2).

O efeito antiviral da ivermectina pode ocorrer por sua ação de se ligar no sítio de ligação do sinal de localização nuclear, do inglês *nuclear localization signal* (NLS), da importina  $\alpha$ , o que impediria a formação do complexo  $\alpha/\beta$ , não se ligando com as proteínas virais e assim, impedindo o transporte do citoplasma para o núcleo (GUPTA *et al.*, 2020).

Baseados nessas considerações, pesquisadores do *Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory* e *Biomedicine Discovery Institute* (Universidade Monash) na Austrália, realizaram um estudo *in vitro* para identificar se a ação antiviral encontrada para ivermectina poderia ser aplicada para o SARS-CoV-2. O vírus (Australia/VIC01/2020) foi isolado e colocado para infectar células Vero/hSLAM e posteriormente realizada a adição de 5  $\mu\text{M}$  de ivermectina. Todos os dias, do dia 0 ao dia 3, o sobrenadante e os agregados celulares foram colhidos e analisados por RT-PCR (reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase) para permitir a quantificação de RNA viral no decorrer dos dias. O sobrenadante fornece a informação em relação aos vírions, ou seja, a partícula viral completa e pronta para promover a infecção de uma nova célula. Já os agregados celulares indicam as partículas virais ainda não envelopadas e incompletas. Os pesquisadores obtiveram resultados com potencial promissor, principalmente nas primeiras 48 horas de análise, as quais indicaram uma importante redução do RNA viral em ambas as situações analisadas (CALY *et al.*, 2020). Além dessa análise, duas horas após a infecção, as células foram tratadas com diluições em série de ivermectina, obtendo-se o mesmo padrão de resultados para o agregado celular e sobrenadante, permitindo a determinação da dose necessária para reduzir o RNA viral em 50% (IC50) de aproximadamente 2  $\mu\text{M}$  de ivermectina (CALY *et al.*, 2020).

De acordo com os achados, foram abertas possibilidades para estudos mais aprofundados, computacionais, em animais e em humanos, com o objetivo de comprovar se, de fato, a ivermectina teria efeito contra a COVID-19, e se tivesse, em que níveis da doença, perfis de paciente e baseado em qual regime terapêutico.

#### **4.2 Estudos *in silico***

Estudos *in silico* consistem em análises computacionais com o intuito de avaliar a possível interação entre duas ou mais moléculas, principalmente envolvendo o efeito

de uma substância com seu possível alvo, o que permite um levantamento de possíveis ligantes para uma dada molécula ou de forma mais específica, uma proteína. Um ponto importante da realização de estudos computacionais é a possibilidade de identificar se a molécula em estudo poderá ter efeitos clínicos e ser disponibilizada no mercado (EKINS, MESTRES e TESTA, 2007), mesmo que a confirmação só ocorra através de estudos em animais e humanos.

As análises computacionais podem envolver: acoplamento molecular, que consiste na utilização das moléculas tridimensionais para verificação dos tipos de interação que ocorrem entre elas e simulação de dinâmica molecular, com o foco de utilizar os princípios de mecânica para obter informações do comportamento dinâmico de átomos. Os resultados obtidos com esse tipo de análise, como por exemplo a energia livre de ligação, permitem um extenso entendimento das possibilidades de interações entre o ligante e o receptor, permitindo a previsão de mudanças internas da molécula, mudanças conformacionais e estabilidade dos compostos formados (GUPTA *et al.*, 2020; NAMBA *et al.*, 2008).

No contexto do SARS-CoV-2, o principal interesse consiste na identificação de proteínas e seus possíveis ligantes com efeito na inibição da entrada do vírus nas células do hospedeiro, replicação e transmissão viral. Os principais alvos identificados para esse vírus são: protease principal (*main protease* ou Mpro), protease como a papaína (*papain-like* ou PLpro), replicase de RNA (RdRp, do inglês *RNA-dependent RNA polymerase*, também conhecida como polimerase de RNA dependente de RNA), com suas subunidades de proteínas não estruturais (Nsp, do inglês *non structural proteins*) Nsp7, Nsp8 e Nsp12; Nsp 9, helicase (Nsp13), Nsp14 domínio de exoribonuclease, Nsp14 domínio N7-metil-transferase, proteína spike ou S (domínio de ligação, monômero e trímero), proteína do nucleocapsídeo (proteína N), proteína da membrana (proteína M) e canais iônicos (proteína E) (AZAM *et al.*, 2020; EWEAS *et al.*, 2021; GUPTA *et al.*, 2020; JANABI, 2020; LEHRER e RHEINSTEIN, 2020).

Além dos alvos encontrados no vírus, alguns estudos analisaram possíveis alvos do hospedeiro, como a importina- $\alpha$ , enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e serina protease transmembrana (TMPRSS2, do inglês *type-II transmembrane serine protease*) (AZAM *et al.*, 2020; GUPTA *et al.*, 2020; EWEAS *et al.*, 2021; LEHRER e RHEINSTEIN, 2020).

Apesar dos estudos analisados terem um intuito em comum, as metodologias e análises apresentam muitas divergências, tornando a comparação dos resultados dificultada (Quadro 2).

**Quadro 2** - Estudos *in silico* da interação da ivermectina com proteínas virais ou do hospedeiro

Referência	Proteínas analisadas	Fármacos	Resultado (melhores ligantes com a ivermectina)
AZAM, Faizul <i>et al.</i> , 2020	protease principal, proteases como a papaína, RdRp, Nsp9, Nsp13 (helicase), Nsp14 domínio de exoribonuclease, Nsp14 domínio N7-metil-transferase, domínio de ligação da proteína spike S, monômero da spike, trímero da spike, proteína N e importina- $\alpha$	ivermectina	Nsp9
EWEAS, Ahamad F. <i>et al.</i> , 2020	Protease principal, protease como a papaína, RdRp, Nsp14, proteína spike S, proteína N, proteína M ECA2 e TMPRSS2 humanas	cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina, remdesivir, favipiravir, lopinavir e camostato	Protease como a papaína, Nsp14, proteína spike S, proteína M e proteína N; ECA2 e TMPRSS2 humanas.
GUPTA, Parth Sarthi Sen, <i>et al.</i> , 2020	protease principal, proteases como a papaína, RdRp (com Nsp7, Nsp8 e RNA), Nsp13 (helicase), Nsp14 domínio de exoribonuclease, Nsp14 domínio N7-metil-transferase, Nsp15, Nsp16, proteína N, proteína E e importina- $\alpha$	ivermectina	RdRp, helicase, importina- $\alpha$  Complexo mais estável: RdRp
JANABI, Ali Hassan Dagher, 2020	Locais de ligação ativos da RdRp	milbemicina, ivermectina,	Maior afinidade de ligação com RdRp ocorreu com as 3

		baloxavir, marboxil e tadalafina	formas de milbemicina, e em seguida, a ivermectina
LEHRER, Steven e RHEINSTEIN, Peter H., 2020	Receptor da Spike S ligado a ECA2	ivermectina	Apenas um modelo de acoplamento com a ivermectina obteve resultado satisfatório

Fonte: Autoria própria

Alguns autores detalham mais especificamente o papel de algumas proteínas encontradas nos estudos supracitados no Quadro 2.

Estudos acerca da proteína não estrutural 9 indicam um possível efeito na replicação viral, pois é uma das proteínas responsáveis por formar o complexo de replicação sendo descrita como a proteína de ligação do ácido nucleico. Além disso, já foi demonstrado que a deleção da Nsp9 prejudicou a síntese de RNA (FARIAS *et al.*, 2020).

Em relação a proteína M, apesar do efeito no SARS-CoV-2 não estar totalmente estabelecido, sabe-se que é a mais abundante das proteínas estruturais e está concentrada na membrana viral, podendo estar relacionada com o processo de “brotamento” de vírus do tipo coronavírus, corroborando com alguns achados do processo de montagem viral, em que a proteína M interage com proteínas do nucleocapsídeo, envelope e Spike (MARTINA *et al.*, 2020). A ligação da proteína M com a proteína N é especialmente importante, pois auxilia na estabilidade da proteína N com o RNA, permitindo a montagem viral completa (THOMAS, 2020).

A polimerase de RNA dependente de RNA (RdRp) é composta pelas Nsps 7, 8 (subunidades acessórias) e 12 (subunidade catalítica), tendo um papel essencial como catalisador da replicação e transcrição do genoma viral (GUPTA *et al.*, 2020; HILLEN *et al.*, 2020).

Por fim, as proteínas S, ECA2 e TMPRSS2 têm as suas funções interligadas. A proteína S cobre a parte externa do vírus e liga-se no receptor da ECA2 do hospedeiro, formando endossomos que permitem a fusão viral em pH ácido, possibilitando a entrada do vírus na célula. A ligação entre essas duas proteínas não é suficiente para a fusão viral. É necessário que uma protease, como é o caso da

protease transmembrana do hospedeiro, a TMPRSS2, clive a proteína S nas subunidades 1 e 2, gerando uma mudança conformacional e permitindo a fusão viral completa (HUANG, *et al.*, 2020).

Os achados dos estudos demonstram um possível efeito da ivermectina na inibição da entrada do SARS-CoV-2 nas células do hospedeiro, sua replicação e infecção de novas células. Porém, todos os estudos ressaltam a importância da realização de estudos em animais e humanos para garantir que esses dados tenham algum efeito clinicamente relevante.

### **4.3 Estudos *in vivo***

Conforme já citado anteriormente, a ivermectina é um medicamento bem estabelecido em relação a segurança e eficácia considerando sua ação antiparasitária. Assim, os estudos *in vivo*, realizados em animais e humanos, têm como foco estabelecer a possível ação antiviral clinicamente relevante do medicamento frente ao SARS-CoV-2, além da possível confirmação de segurança em relação a diferentes esquemas posológicos ou novas vias de administração.

Traduzir achados *in vitro* em aplicações clínicas é uma questão crítica que deve ser realizada com cuidado, principalmente considerando os princípios farmacológicos fundamentais, como possibilidade das doses para atingir o IC50 nos sistemas biológicos (MITTAL e MITTAL, 2021).

Os estudos avaliados incluem estudos clínicos randomizados, caso-controle, retrospectivos, avaliações farmacocinéticas, entre outros.

Como forma de facilitar o entendimento e organização, essa seção está dividida de acordo com o foco dos estudos, sendo eles: pacientes com COVID-19 já estabelecida ou prevenção da doença.

#### **4.3.1 Ivermectina utilizada em pacientes com COVID-19 já estabelecida**

Considerando o estudo de Caly *et al.* (2020) como grande motivador para o início dos estudos *in vivo* devido aos resultados promissores encontrados *in vitro*, o foco de muitos dos estudos realizados foi na atuação da ivermectina em pacientes

infectados por SARS-CoV-2 com a intenção de reduzir a carga viral, o que possivelmente levaria a uma diminuição dos casos graves da doença ou diminuiria o tempo de hospitalização e sintomas dos pacientes. Além disso, também foi verificada a incidência de eventos adversos em relação a ivermectina.

Um resumo dos estudos analisados considerando esse cenário é apresentado no Quadro 3.



**Quadro 3** - Estudos *in vivo* considerando pacientes infectados por SARS-Cov-2

Referência	Tipo de estudo	Nº de pacientes	Dose e duração do tratamento	Terapia/tratamento padrão	Grau da doença	Resultados
LOPEZ-MEDINA, Eduardo <i>et al.</i> , 2021	Clínico randomizado	476	300 µg/kg por dia (5 dias) de solução de IVM ou placebo	N/A	leve	- IVM não apresentou diferença significativa no tempo médio entre os grupos para resolução dos sintomas nem piora dos casos; - Sem diferença significativa em relação a eventos adversos;
POTT-JUNIOR, Henrique <i>et al.</i> , 2021	Clínico randomizado (não cego)	31	4 grupos: - TP (n = 4); - TP + 100 µg/kg IVM (n = 6); - TP + 200 µg/kg IVM (n = 14); - TP + 400 µg/kg IVM (n = 7);	Não especificado	leve	Estudo sem análises estatísticas - Não demonstrado eventos adversos graves com IVM; - Todos os grupos apresentaram redução da carga viral em 7 dias; - Carga viral negativa mais rápida para grupos IVM;
VALLEJOS, Julio <i>et al.</i> , 2021	Clínico randomizado	501	- IVM dose dependente do peso – até 80 kg 24 mg, entre 80 a 110 kg 36 mg e mais de 110 kg 48 mg – diferença de 24 h entre elas (n = 250) - Placebo (n = 251)	Não especificado (recomendação do Ministério de Saúde da Argentina)	leve	- Sem diferença significativa na porcentagem de pacientes que precisaram de hospitalização e na média de tempo do início do estudo até hospitalização; - Sem diferença significativa na porcentagem de pacientes que precisaram de ventilação mecânica – dos que precisaram, grupo IVM precisou antes que o placebo; - Sem diferença significativa no perfil de segurança;

CHACCOU R, Carlos, <i>et al.</i> , 2021	Clínico randomizado (piloto)	24	400 µg/kg de IVM dose única ou placebo	N/A	Leve a moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- IVM não apresentou resultado em depuração viral em 7 dias e resultados nos dias seguintes foram de menores cargas virais em relação ao placebo, mas não significativo;</li> <li>- Grupo IVM teve recuperação mais rápida para sintomas de anosmia, hiposmia e tosse;</li> <li>- Sem diferença significativa para eventos adversos;</li> </ul>
AHMED, Sabeena, <i>et al.</i> , 2020	Clínico randomizado	72 (24 por grupo)	<p>3 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IVM 12 mg/dia por 5 dias;</li> <li>- IVM 12 mg dose única + doxiciclina 200 mg no dia 1, e 100 mg a cada 12 h por 4 dias;</li> <li>- placebo;</li> </ul>	N/A	Leve a moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo IVM não apresentou diferença no tempo de hospitalização;</li> <li>- Sem diferenças em relação a eventos adversos graves;</li> <li>- Grupo exclusivo de IVM apresentou depuração viral em menos dias do que o placebo;</li> </ul>
BABALOLA, O. E. <i>et al.</i> , 2021	Prova de conceito	62	<p>3 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IVM 6 mg (a cada 84 h, 2x/semana);</li> <li>- IVM 12 mg (a cada 84 h, 2x/semana);</li> <li>- placebo + ritonavir/lopinavir (todos os dias por 2 semanas)</li> </ul>	Lopinavir/ritonavir	Leve a moderada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo IVM apresentou quantidade média de dias para teste negativo de COVID menor do que comparado com grupo controle (resultado mais importantes com doses mais altas);</li> <li>- Sem diferença significativa para parâmetros clínicos e laboratoriais;</li> </ul>

						-Sem eventos adversos relatados;
KHAN, Md Saiful Islam <i>et al.</i> , 2020	Retrospectivo	248	2 grupos: - IVM 12 mg dose única + TP; - Apenas TP (S/N);	Antipiréticos, anti-histamínicos e antibióticos	Leve a moderada	- Sem efeitos adversos significativos; - Grupo IVM apresentou menor taxa de necessidade de cuidados mais intensivos ou piora do quadro clínico; - Média de dias menor para resultado de PCR negativo, menos dias de hospitalização e menor taxa de mortalidade comparado com TP;
KROLEWIECKI, Alejandro <i>et al.</i> , 2021	Clínico randomizado	45	2 grupos: - IVM 6 µg/kg/dia por 5 dias; - Sem tratamento;	Hospitalização de todos os pacientes sintomáticos	Leve a moderada	- Ambos os grupos apresentaram queda da carga viral, sem diferença significativa entre eles (5º dia); - Pacientes que atingiram maior concentração plasmática de IVM (acima de 160 ng/ml) apresentaram maiores reduções de carga viral;
RAJTER, Juliana C. <i>et al.</i> , 2021	Retrospectivo	280	- 200 µg/kg em adição ao TP; 2ª dose em 7 dias (caso o médico julgasse necessário) (n=173); - Sem IVM (n=107)	Sem informação clara sobre TP, mas a decisão de prescrever IVM, HCQ ou azitromicina era do médico	Pacientes hospitalizados (envolvimento pulmonar grave ou não)	- Menor mortalidade no grupo IVM; - Sem diferenças significativas para taxa de extubação e duração da internação;

<p>NIAEE, Morteza S., <i>et al.</i>, 2020</p>	<p>Clínico randomizado, duplo-cego</p>	<p>180</p>	<p>6 grupos: - TP; - TP + placebo; - TP + dose única de IVM 200 µg/kg 1x/dia; - TP + IVM 200 µg/kg (3 comprimidos em dias intercalados); - TP + dose única de IVM 400 µg/kg; - TP + IVM 400 µg/kg (1º dia) e 200 µg/kg nos outros 2 dias (3 comprimidos em dias intercalados);</p>	<p>200 mg/kg 2x/dia de HCQ, heparina e oxigênio suplementar</p>	<p>Leve a grave</p>	<p>- Grupo IVM apresentou redução na taxa de mortalidade e duração da hospitalização - dose única de 400 µg/kg apresentou os melhores resultados; - Melhora em todos os parâmetros clínicos (principalmente inflamatórios);</p>
<p>HASHIM A. Hashim <i>et al.</i>, 2020</p>	<p>Clínico, randomizado</p>	<p>140</p>	<p>2 grupos: - IVM 200 µg/kg por 2 ou 3 dias + doxiciclina 100 mg, 2x/dia, por 5 a 10 dias + TP (n=70); - TP (n=70);</p>	<p>Paracetamol 500 mg S/N, vitamina C 1000 mg 2x/dia, zinco 75 a 125 mg/dia, azitromicina 250 mg/dia por 5 dias, terapia de oxigênio S/N, dexametasona 6</p>	<p>Leve a grave</p>	<p>- Tempo para recuperação em pacientes com doença leve a moderada foi significativamente menor comparando o grupo IVM a o controle; - Taxa de mortalidade sem dados significativos;</p>

				mg/dia ou metilprednisolona 40 mg 2x/dia S/N, ventilação mecânica S/N; Variava de acordo com severidade da doença.		
CAMPRUBÍ, Daniel <i>et al.</i> , 2020	Retrospectivo	26	2 grupos: - IVM 200 µg/kg em dose única; - Sem IVM mas poderia ter a utilização de outros medicamentos;	Todos os pacientes receberam HCQ, azitromicina; maioria também utilizava lopinavir/ritonavir	Grave	- Sem diferença significativa para melhora ou piora clínica;
GALAN, Luis E. B. <i>et al.</i> , 2021	Fase 2 randomizado	168	3 grupos: - HCQ 400 mg 2x/dia no dia 0 + 400 mg/dia do dia 1 ao 4 → total de 2,4 g (n=54); - CQ 450 mg 2x/dia no dia 0 + 450 mg/dia do dia 1 ao 4 → total de 2,7 g (n=61); - IVM 14 mg + comprimido placebo no dia 0. 14 mg/dia no dia 1 e 2 e um	- Todos os pacientes receberam enoxaparina (se não tivessem contraindicação); - Pacientes em síndrome respiratória aguda receberam azitromicina e ceftriaxona; - Pacientes com suspeita de infecção por influenza	Grave	- Mortalidade semelhante para os três grupos; - Nenhuma mudança em relação a eventos adversos graves; - Sem diferença para dados de necessidade de suplementação de O <sub>2</sub> (tempo de início ou duração da suplementação);

			placebo por dia nos dias 3 e 4 → total de 42 mg (n=53)	receberam oseltamivir; - Uso de corticosteróides era decisão do médico;		
--	--	--	--	--	--	--

CQ = cloroquina; HCQ = hidroxicloroquina; IVM = ivermectina; N/A = Não aplicável; S/N = se necessário; TP = Terapia/tratamento padrão;

Fonte: Autoria própria

De acordo com os resultados dos estudos analisados, foram identificados alguns estudos como os de Lopez-medina *et al.* (2021), Vallejos *et al.* (2021), Camprubí *et al.* (2020) e Galan *et al.* (2021) que não apresentaram efeitos relevantes ou diferenças significativas para o uso da ivermectina no tratamento da COVID-19, considerando os desfechos de tempo para resolução dos sintomas, necessidades de cuidados intensivos, porcentagem de hospitalização e até mesmo taxa de mortalidade, o que não sustentaria o uso do medicamento na pandemia, em linha com o guia *Therapeutics and COVID-19* divulgado pela Organização Mundial de Saúde (2021) que apresenta a análise de diversas possíveis terapias.

Divergindo desses resultados e em alguns pontos de forma contraditória, os outros estudos analisados, como Ahmed *et al.* (2020), Hashim *et al.* (2020), Khan *et al.* (2020), Niaee *et al.* (2020), Babalola *et al.* (2021), Chaccour *et al.* (2021), Krolewiecki *et al.* (2021), Pott-Junior *et al.* (2021), Rajter *et al.* (2021), demonstraram pelo menos um resultado positivo e relevante para o uso do medicamento no tratamento da COVID-19, como por exemplo, redução da carga viral no período de estudo, recuperação mais rápida de alguns sintomas característicos (anosmia, hiposmia e tosse), menor taxa de necessidades de cuidados intensivos, menor taxa de mortalidade e melhora de parâmetros clínicos inflamatórios.

Metade dos estudos analisados utilizaram uma posologia acima do que é atualmente regulamentada e aprovada para o tratamento de parasitoses, considerada uma dose única de 150 a 200 µg/kg, resultando em média 14 mg para um adulto de 70 kg (bulas no site da Anvisa e FDA). Um estudo clínico relacionado com o vírus da dengue, de fase III, avaliou doses de 200 a 400 µg/kg e um pequeno estudo de fase I analisou doses únicas de 120 mg ou três doses de 60 mg, sem impactos significativos no perfil de segurança, nos quais os principais eventos adversos reportados foram dor de cabeça, náusea, tontura e irritação de pele (SCHMITH *et al.*, 2020).

Mesmo considerando doses mais altas ou prolongadas de ivermectina não foi detectado aumento significativo em efeitos adversos ou outras questões de segurança, apesar de Chaccour *et al.* (2020a) terem apresentado em seu editorial, estudos que demonstram um risco aumentando para pacientes em estados hiper inflamatórios, por aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica possibilitando que a ivermectina atinja os receptores gabaérgicos do sistema nervoso

central ou até mesmo o uso combinado com antivirais como ritonavir e lopinavir, por serem inibidores do citocromo P450, a principal via de eliminação da ivermectina, fato que poderia aumentar a concentração da ivermectina a níveis tóxicos. Corroborando com essa questão, temos pelo menos um relato confirmado no Brasil de um paciente com hepatite medicamentosa, após o uso prolongado da combinação de ivermectina, hidroxicloroquina, azitromicina, zinco e vitamina D (PORTAL G1).

Em relação aos resultados positivos encontrados nos estudos, uma das possíveis explicações para os achados de redução da carga viral de forma mais rápida nos grupos de intervenção com ivermectina foi relacionado ao fato da intervenção medicamentosa ter ocorrido no início da doença, ou seja, após os primeiros sintomas, possivelmente limitando a replicação viral, como levantado no estudo de Ahmed *et al.* (2020), corroborando com alguns achados *in silico* relacionados a ligação da ivermectina a Nsp9, proteína M e RdRp.

Além dos mecanismos de ação já citados anteriormente no presente trabalho relacionados com o efeito antiviral da ivermectina, Hill *et al.* (2021) apresentaram informações retiradas principalmente de estudos *in vitro* de um possível mecanismo de ação voltado para um efeito anti-inflamatório, inibindo a via inflamatória do complexo proteico NF- $\kappa$ B, o que traria benefícios em relação a COVID-19, considerando o grande impacto da infecção nos processos inflamatórios. Ainda considerando esse efeito, Chaccour *et al.* (2021) propuseram no estudo clínico que a inibição das vias pró-inflamatórias poderiam explicar a diminuição mais rápida da anosmia, perda parcial ou total do olfato, no grupo ivermectina, considerando que a inflamação da mucosa nasal pode ser responsável por esse sintoma característico da doença. Esses dados corroboram o estudo de Melo *et al.* (2021) em que foi verificada a ação da ivermectina subcutânea em hamsters infectados com SARS-CoV-2 e o uso do medicamento foi associado a uma melhora clínica relacionada à redução da perda olfatória e diminuição do edema nos pulmões; esses resultados provavelmente foram devidos à redução da resposta inflamatória principalmente relacionada à diminuição de IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , citocinas pró-inflamatórias. Mesmo que com outro intuito, mas ainda voltado para ação anti-inflamatória, o medicamento de uso tópico Soolantra® (ivermectina), descreve em bula que o mecanismo de ação está relacionado com os efeitos anti-inflamatórios do fármaco.



#### 4.3.1.1 Interpretações apresentadas para a falha terapêutica da ivermectina no tratamento da COVID-19

Camprubí *et al.* (2020) atribuíram como possíveis falhas em seu estudo o início tardio do tratamento (média de 12 dias após início dos sintomas) e o uso da dose padrão para estrogiloidíase, que provavelmente estava abaixo da IC50 ideal para o tratamento da COVID-19, reportada por Caly *et al.* (2020). Vallejos *et al.* (2021) também apresentaram na discussão que a falta do efeito da ivermectina pode ser atribuída a utilização de uma posologia incorreta para a COVID-19.

Em contrapartida, existe a questão de que a EC50 (concentração efetiva para fármaco produzir 50% do efeito máximo – mesmo conceito de IC50) pode apresentar grandes variações dependendo da metodologia laboratorial, linhagem celular utilizada, método de quantificação viral, cepa do vírus, entre outros aspectos. Esse é um ponto importante de ser verificado nos estudos a serem realizados, pois não se pode definir o EC50 citado apenas por Caly *et al.* (2020) como o único e mais confiável, considerando a necessidade de realização de mais estudos *in vitro* utilizando variáveis diferentes (HILL *et al.* 2021).

Os dados contraditórios entre os estudos analisados levantam um alerta em relação à confiabilidade dos mesmos. Muitos são os pontos de viés que podem não ter sido corretamente controlados nas análises dos estudos. Pode-se citar alguns como: o critério de randomização de dias pares e ímpares no estudo de Hashim *et al.* (2020); o erro ocorrido durante o estudo de Lopez-Medina *et al.* (2021) em que todos os pacientes receberam ivermectina durante um determinado período de tempo; a administração realizada pelos próprios pacientes em ambiente domiciliar em Lopez-Medina *et al.* (2021) e Vallejos *et al.* (2021); os estudos de Galan *et al.* (2021) e Camprubí *et al.* (2020) em que o método utilizado para confirmação da infecção foi teste sorológico para IgM ou RT-PCR, além de testes clínicos e exames de imagem, dificultando a padronização dos resultados considerando que os testes têm seletividade diferente. Além dos fatores específicos citados, temos fatores comuns entre muitos estudos, como população mais jovem, citada em de Lopez-Medina *et al.* (2021), pequena população de estudo, considerando um desenho de estudo piloto, como em Chaccour *et al.* (2021) e Krolewiecki *et al.* (2021).

Estudos retrospectivos como os de Camprubí *et al.* (2020) e Rajter *et al.* (2021) também podem apresentar diversas limitações na análise de dados, justamente por

coletarem dados de eventos que ocorreram em tempo passado em relação ao início do estudo e não permitirem um controle da intervenção, podendo apresentar “fatores de confusão” significativos, conforme citado nos próprios estudos.

Um outro ponto de atenção em relação aos dados levantados é o uso da ivermectina adicionada a outros tratamentos medicamentosos, como é possível visualizar no Quadro 3 em praticamente todos os estudos analisados. Esse cenário dificulta a análise do efeito específico da ivermectina em relação à COVID-19, visto que o efeito final de possível melhora das condições pode estar relacionado com o efeito aditivo dos tratamentos (HASHIM *et al.*, 2020).

Não apenas como adição ao tratamento, outros medicamentos também foram utilizados como grupos controle. Apesar da decisão de uso de “placebo puro” ou placebo inerte (forma farmacêutica sem efeito no organismo) em estudos clínicos ser amplamente discutida por questões bioéticas, é estabelecido pela declaração de Helsinki de 1964 que “em todo estudo médico, cada paciente mesmo aquele que pertence ao grupo controle, se houver, deve ter acesso aos métodos diagnósticos e terapêuticos que demonstraram eficácia comprovada”. Porém, considerando a situação da pandemia, nenhum tratamento medicamentoso teve tempo hábil para demonstrar sua eficácia na COVID-19 aplicada a todos os graus da doença, fato que permitiria o uso do placebo inerte, principalmente em situações mais leves da doença e não ferindo o princípio bioético de beneficência, corroborando com a atualização da declaração de Helsinki de 1996, na qual foi acrescentado à declaração anteriormente citada: “isto não exclui o uso do placebo inerte onde não existe diagnóstico ou tratamento eficaz” (ELKIS e GATTAZ, 2000).

Um dos maiores desafios ao analisar os estudos apresentados consiste na divergência entre seleção de pacientes, metodologias e tratamentos utilizados, além da tentativa de separação dos resultados atrelados exclusivamente a ivermectina e a influência dos controles ativos.

#### **4.3.2 Avaliação da ação da ivermectina como fator de prevenção para COVID-19**

Com toda atenção voltada para os possíveis tratamentos da COVID-19, estudiosos da área também começaram a focar seus esforços para verificar se a

ivermectina poderia ser utilizada como prevenção da doença, o que ajudaria a diminuir a transmissão e conseqüentemente, a alta carga nos sistemas de saúde (HELLWIG e MAIA, 2021).

Um desenho de estudo interessante para tentar identificar uma relação causal como a descrita pode ser o estudo ecológico, que consiste em comparar a ocorrência de uma doença com uma exposição de interesse em dada população para identificar se há uma relação entre os dois fatores (LIMA-COSTA, e BARRETO, 2003).

Guerrero *et al.* (2020) realizaram um estudo ecológico para identificar a possível relação entre a ivermectina e a prevenção da COVID-19 no continente africano, após verificarem a baixa incidência de casos da doença no local, considerando que alguns países da África fazem parte do Programa Africano de Controle de Oncocercose (APOC) da OMS, em que há a distribuição massiva de ivermectina. Assim, o continente foi dividido nos 19 países em que há política de uso e distribuição da ivermectina e os outros 35 países em que essa exposição não ocorre e tiveram seus dados analisados em relação à pandemia. Os países APOC apresentaram menores taxas de infecção e mortalidade relacionadas à COVID-19, mesmo com um ajuste em relação ao Índice de Desenvolvimento Humano (IDH).

Seguindo a mesma linha de análise, Hellwig e Maia (2021) coletaram dados através de bases de dados públicas de países que realizam profilaxia medicamentosa, independente da doença ou medicamento e dividiram esse grupo em países em que a ivermectina faz parte dos protocolos de profilaxia e países que não a utilizam, para realizar uma análise comparativa da proliferação de COVID-19 nesses grupos e incluir a comparação de países que não possuem nenhum programa de profilaxia medicamentosa estabelecido. A maioria dos países que apresentavam algum programa de profilaxia eram países do continente africano. Os resultados obtidos incluíam a correlação entre a profilaxia com ivermectina e uma menor incidência de COVID-19, mesmo ao comparar com outros grupos de países do conjunto mundial.

Behera *et al.* (2021) também utilizaram dados retrospectivos para realizar um estudo de caso-controle com o intuito de analisar o efeito preventivo do uso de ivermectina em profissionais da saúde do Instituto de Ciências Médicas na Índia. Os profissionais foram alocados de acordo com o risco de exposição ao SARS-CoV-2 e foram considerados “casos” os profissionais que testaram positivo para o vírus e

“controle” os profissionais que atingiram a mesma classificação de exposição de risco, mas testaram negativo. Os dados retrospectivos foram coletados através de ligações e entrevistas com os próprios profissionais, incluindo informações em relação ao tipo de profilaxia utilizado, podendo ser hidroxicloroquina e/ou ivermectina e/ou vitamina C. Após a análise estatística dos dados, foi identificado que o uso de duas doses de ivermectina 300 µg/kg em dias alternados estava associado a uma redução de risco da infecção por SARS-CoV-2.

Porém, assim como nos estudos relacionados à COVID-19 já estabelecida, há diversas limitações na interpretação dos estudos acima citados. Hellwig e Maia (2021) explicitam o problema da falta de dados ou dados incompletos ao buscarem as informações nas bases de dados públicas, além da dificuldade de correlação entre os dados obtidos de plataformas diferentes. Somado a essa questão, a separação por países torna a análise difícil, considerando as variabilidades específicas entre eles, ponto também levantado no estudo Guerrero *et al.* (2020) ao versar sobre a diferença de IDH entre os países analisados, métrica que pode estar diretamente relacionada ao acesso a saúde e conseqüentemente ao número de testes realizados, podendo levar a dados incorretos devido à subnotificação de casos.

Por si só, estudos observacionais apresentam questões importantes de fatores de confusão, justamente pelo uso de dados retroativos e dependendo do desenho do estudo esses fatores podem ser mais ou menos exacerbados. No caso de Behera *et al.* (2021) um fator de confusão que deve ser levado em consideração é a coleta de dados através dos próprios profissionais de saúde, dependendo praticamente de forma exclusiva do fator “memória”.

Ainda, para existir uma ação de prevenção, a molécula precisa apresentar capacidade de penetrar nos possíveis locais de entrada do vírus, como mucosas da cavidade nasal e garganta, superfície ocular e parte superior do trato respiratório, em concentrações suficientes para impedir a replicação viral, fato que retorna na discussão de estabelecimento de uma posologia e forma de administração ideais (ARSHAD *et al.*, 2020).

#### 4.4 Novas formas de administração

Conforme já citado no presente trabalho, a publicação do estudo de Caly *et al.* (2020), levou a diversas pesquisas sobre o tema, com foco em áreas distintas. Através do dado da IC50 (concentração que resulta em 50% da inibição) da ivermectina para o SARS-CoV-2 que foi estabelecida como 2  $\mu\text{M}$  (1.750 ng/mL), foram iniciados diversos questionamentos em relação à aplicabilidade do tratamento para uso em humanos, considerando que a concentração obtida é por volta de 35 vezes maior do que a concentração plasmática máxima de 0,05  $\mu\text{M}$  (46 ng/mL) obtida após a dose oral aprovada para parasitoses de 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de ivermectina (SCHMITH *et al.*, 2020; JERMAIN *et al.*, 2020).

A concentração pulmonar também é considerada um fator importante, devido ao órgão ser avaliado como um local primário de infecção por apresentar grande quantidade de células que expressam ECA2. Analisando a concentração de ivermectina nos pulmões, que pôde ser verificada através de alguns estudos, sendo um deles o desenvolvimento de modelo farmacocinético com base fisiológica de Jermain *et al.* (2020), mesmo após uma dose oral de 120 mg, considerada muito alta para o tratamento com ivermectina, a máxima concentração pulmonar obtida foi de 772 ng/mL, muito distante da concentração encontrada por Caly *et al.* (2020) de 1.750 ng/mL.

Considerando essas questões, o estudo de Schmith *et al.* (2020) teve como objetivo avaliar quais doses previstas para humanos resultariam na obtenção do IC50 pulmonar em conformidade com os achados. Utilizou-se um modelo farmacocinético para testar doses de 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , dose única de 120 mg e três doses semanais de 60 mg e, como não é possível fazer essa avaliação em humanos, os resultados encontrados em gado foram ajustados para predizer um valor para humanos. Em nenhuma das posologias utilizadas o IC50 reportado por Caly *et al.* (2020) conseguiu ser atingido, tanto no plasma quanto nos pulmões. Uma das opções sugeridas para atingir esse valor, é a realização de futuros estudos com a ivermectina inalatória ou outra via de administração, caso tenham dados de segurança suficientes, pois garantiria uma concentração maior no local de entrada do vírus, com menor exposição sistêmica.

Uma das opções, principalmente considerando a dificuldade da ivermectina de solubilização em água, seria a utilização de micro e nano formulações, pois elas permitem o direcionamento a um alvo específico, alta estabilidade metabólica, alta permeabilidade em membranas, melhora da biodisponibilidade e liberação controlada e prolongada (FORMIGA *et al.*, 2021). A liberação prolongada na corrente sanguínea, mantém a concentração mínima de dose terapêutica diminuindo o risco de atingir a dose máxima tolerada (SURNAR *et al.*, 2020).

Surnar *et al.* (2020) desenvolveram uma formulação nanoparticulada de ivermectina e realizaram testes *in vitro* comparativos entre a ivermectina nanoparticulada e ivermectina livre em relação ao SARS-CoV-2. Células infectadas tratadas com a formulação nanoparticulada tiveram redução da expressão de ECA2 e spike S em um período de quatro horas. Além disso, foi testada uma abordagem preventiva que identificou redução na absorção viral pela célula tratada com a nanoformulação. A rápida redução da expressão das proteínas em um período curto pode indicar que as nanopartículas são absorvidas mais rapidamente do que a ivermectina livre, tendo início de ação mais rápido. Porém, qualquer aplicação desse estudo precisaria de mais análises e testes *in vivo*.

Em relação às terapias inalatórias, sabe-se que essa via de administração tem maiores possibilidades de garantir concentrações mais altas nos pulmões e no tecido nasofaríngeo (MITTAL e MITTAL, 2021). Além disso, permite que essas concentrações sejam atingidas de forma rápida e evitando o metabolismo de primeira passagem, muitas vezes responsável por diminuir a biodisponibilidade de fármacos administrados pela via oral. Porém, não existem muitos estudos disponíveis em relação ao uso inalatório da ivermectina (CHACCOUR, *et al.*, 2020a; ERRECALDE, *et al.*, 2021).

Considerando que a ivermectina é um fármaco com alta lipofilia e grande volume de distribuição, há grande indício de alta biodisponibilidade no trato respiratório (ERRECALDE *et al.*, 2021).

Chaccour *et al.* (2020b) desenvolveram um piloto com ratos para determinar a viabilidade do uso inalatório do medicamento, considerando questões de segurança e farmacocinética, utilizando doses abaixo e acima da dose oral letal de 50% (LC50) para essa população. Nesse modelo, foi comprovado que existe a possibilidade de

utilizar a ivermectina pela via inalatória, pois é capaz de atingir concentrações pulmonares significantes e sem demonstrar efeitos adversos significativos, apesar de não ter sido identificada a concentração plasmática da IC50 reportada por Caly *et al.* (2020). Corroborando esses achados, Errecalde *et al.* (2021) testaram em porcos uma formulação de ivermectina em spray nasal em comparação com doses orais do medicamento, obtendo resultados positivos em relação à segurança da formulação, sem eventos adversos locais ou sistêmicos, além da possibilidade de atingir concentrações pulmonares e na nasofaringe significativas. Esta última é considerada importante por ser o primeiro local de entrada do vírus.

Um dado interessante levantado por Errecalde *et al.* (2021) diz respeito às doses orais da ivermectina (por volta de 2 mg considerando que os animais pesavam por volta de 10 kg) terem atingido concentrações pulmonares maiores do que as encontradas ao comparar a administração nasal (2 mg em aplicação única ou dupla). Porém, conforme verificado anteriormente, a administração oral pode aumentar os riscos de eventos adversos sistêmicos, fato menos comum considerando a administração nasal. Além disso, com a administração oral não são obtidas concentrações significativas na nasofaringe (ERRECALDE *et al.*, 2021).

Conforme já citado anteriormente, a definição da IC50 de Caly *et al.* (2020) não necessariamente é a única possível e mais correta. Além disso, a extrapolação dos dados de administração nasal para humanos não pode ser feita de forma direta e imediata, considerando que o modelo com ratos também apresentava uma parcela de administração oral pela impossibilidade do método de inibir a mesma (CHACCOUR *et al.*, 2020b). Outro ponto de atenção é a formulação à base de álcool utilizada na via inalatória, em ambos os estudos verificados, por dificuldade de solubilização da ivermectina em água. Apesar dos estudos não terem demonstrado riscos para os animais, estudos mais extensos precisariam ser realizados para permitir a extrapolação para humanos.

## **5. Conclusão**

Passados praticamente um ano e meio após ter sido decretada pandemia de COVID-19 pela Organização Mundial da Saúde, o mundo ainda enfrenta muitos desafios considerando que a pandemia continua instalada.

Como apresentado por Vallejos *et al.* (2021) muito do interesse em pesquisar a ivermectina na situação da pandemia girou em torno de tentar encontrar com rapidez, um medicamento eficaz, de baixo custo e fácil administração, considerando a alta transmissibilidade da doença.

Observa-se que muitos esforços foram realizados, testando as possibilidades do medicamento *in silico* para identificar quais proteínas do SARS-CoV-2 poderiam ser consideradas alvo; em humanos para identificar se todos os resultados encontrados teriam algum impacto clínico e seriam seguros para uso, além dos testes em animais para identificar novas formas de administração.

Apesar dos esforços, os dados obtidos pelos estudos, não garantem que a ivermectina seria o medicamento de escolha para tratar ou mesmo prevenir pacientes da COVID-19, considerando que os estudos não seguiram todos os rigores científicos, além de terem apresentado resultados contraditórios, o que torna inviável a utilização em massa do medicamento. Além disso, não foi possível definir qual seria a posologia e forma de administração adequada para o uso na doença.

É importante ressaltar que a maioria dos estudos foram realizados quando o cenário ainda era de falta de opções terapêuticas. Ao longo do ano de 2020, as vacinas para a COVID-19 começaram a ser desenvolvidas e já estão sendo aplicadas ao redor do mundo, o que permitiu a diminuição dos casos graves da doença, reduzindo a sobrecarga dos sistemas de saúde e portando a desaceleração do contexto pandêmico.

Apesar da desaceleração, a pandemia ainda permanece, portanto além da vacinação em massa, os cuidados de distanciamento, uso de máscaras e higienização devem ser mantidos, considerando a sua eficácia comprovada.



## 6. Referências

AHMED, Sabeena, *et al.* A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 103, p. 214-216, 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220325066>. Acesso em: 29 jul. 2021;

AMB. **Associação Médica Brasileira diz que uso de cloroquina e outros remédios sem eficácia contra Covid-19 deve ser banido.** Disponível em: <https://amb.org.br/noticias/associacao-medica-brasileira-diz-que-uso-de-cloroquina-e-outros-remedios-sem-eficacia-contra-covid-19-deve-ser-banido/>. Acesso em: 23 mar. 2021;

ANVISA. Consulta a medicamentos registrados na ANVISA com o princípio ativo ivermectina. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=5756>. Acesso em 17 mar. 2021;

ARSHAD, Usman *et al.* Prioritisation of Anti-SARS-Cov-2 Drug Repurposing Opportunities Based on Plasma and Target Site Concentrations Derived from their Established Human Pharmacokinetics. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 108, 2020. DOI 10.1002/cpt.1909. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7280633/>. Acesso em: 23 jun. 2021;

AZAM, Faizul *et al.* An in-silico analysis of ivermectin interaction with potential SARS-CoV-2 targets and host nuclear importin  $\alpha$ . **Journal of Biomolecular Structures and Dynamics**, 2020. DOI 10.1080/07391102.2020.1841028. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7643422/>. Acesso em: 12 abr. 2021;

BABALOLA, O. E. *et al.* Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: a randomized controlled double-blind, dose-response study in Lagos. **QJM: An International Journal of Medicine**, 2021. DOI <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab035>. Disponível em: <https://academic.oup.com/qjmed/advance-article/doi/10.1093/qjmed/hcab035/6143037>. Acesso em: 28 jul. 2021;

BEHERA, Priyamadhaba *et al.* Role of ivermectin in the prevention of SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. **PLoS One**, V. 16, 2021. DOI 10.1371/journal.pone.0247163. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33592050/>. Acesso em: 28 jul. 2021;

BIANCHI, Martina *et al.* Sars-CoV-2 Envelope and Membrane Proteins: Structural Differences Linked to Virus Characteristics? **Biomed Research International**, v. 2020, p. 1-6, 2020. DOI 10.1155/2020/4389089. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/42416>. Acesso em: 09 jun. 2021;

CALY, Leon *et al.* **The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro***. Antiviral Research, 2020. DOI 10.1016/j.antiviral.2020.104787. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129059/>. Acesso em: 01 de fev. 2021;

CAMPRUBÍ, Daniel *et al.* Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. **PLoS One**, 2020. V. 15. DOI 10.1371/journal.pone.0242184. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7657540/>. Acesso em: 22 ago. 2021.

CFF. **Busca de fórmulas milagrosas contra a Covid-19 continua impulsionando vendas de medicamentos**. Disponível em: <http://covid19.cff.org.br/busca-de-formulas-milagrosas-contr-a-covid-19-continua-impulsionando-vendas-de-medicamentos/>. Acesso em 30 mar. 2021;

CHACCOUR, Carlos *et al.* Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 2020a. p. 1156-1157. DOI 10.4269/ajtmh.20-0271. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253113/> Acesso em: 22 fev. 2021;

CHACCOUR, Carlos *et al.* Nebulized ivermectin for COVID-19 and other respiratory diseases, a proof of concept, dose-ranging study in rats. **Scientific reports**, 2020b. V. 10. DOI 10.1038/s41598-020-74084-y. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7555481/>. Acesso em: 08 jul. 2021;

CHACCOUR, Carlos *et al.* The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot,

double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **EClinicalMedicine**, 2021. V. 32. DOI <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30464-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30464-8/fulltext)

Acesso em: 21 jul. 2021;

EKINS, S., MESTRES, J. e TESTA, B. In silico pharmacology for drug discovery: methods for virtual ligand screening and profiling. **British Journal of Pharmacology**, 2007, vol. 152, p. 9–20. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707305. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC1978274/>. Acesso em: 14 set. 2021;

ELKIS, Helio e GATTAZ, Wagner F. Algumas recomendações para estudos com placebo. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, p. 153-154, 2000. DOI <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000400001>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/LVJ56QZ9sRdzCwNTRCBxjKb/?lang=pt>. Acesso em: 07 set. 2021;

ERRECALDE, Jorge *et al.* Safety and Pharmacokinetic Assessments of a Novel Ivermectin Nasal Spray Formulation in a Pig Model. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 110, p. 2501-2507, 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2021.01.017>. Disponível em: [https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(21\)00032-0/fulltext](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(21)00032-0/fulltext). Acesso em: 05 ago. 2021;

EWEAS, Ahamad F. *et al.* Molecular Docking Reveals Ivermectin and Remdesivir as Potential Repurposed Drugs Against SARS-CoV-2. **Frontiers in Microbiology**, 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2020.592908. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33746908/>. Acesso em: 03 maio 2021.

FAPESP. **A safra 2015 do Nobel**. Disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/a-safra-2015-do-nobel/>. Acesso em 16 mar. 2021;

FARIAS, André B. *et al.* Targeting Nsp9 as an anti-SARS-CoV-2 strategy. **New Journal of Chemistry**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0NJ04909C>. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2021/NJ/D0NJ04909C#!divAbstract>. Acesso em 08 jun. 2021;

FDA. Consulta de bulas de medicamentos com o princípio ativo ivermectina. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.proces>. Acesso em: 15 set. 2021;

FIOCRUZ. **Covid-19 Perguntas e Respostas.** Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pergunta/por-que-doenca-causada-pelo-novo-coronavirus-recebeu-o-nome-de-covid-19>. Acesso em 21 mar. 2021;

FORMIGA, Fabio R. *et al.* Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19. **Journal of controlled release**: official journal of the Controlled Release Society, V. 329, p. 758-761, 2021. DOI 10.1016/j.jconrel.2020.10.009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7539925/>. Acesso em: 12 ago. 2021;

GALAN, Luis E. B. *et al.* Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Pathogens and Global Health**, V. 115 p. 235-242, 2021. DOI 10.1080/20477724.2021.1890887. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7938655/>. Acesso em: 19 jul. 2021;

GALDERMA. **Bula do medicamento Soolantra®.** Última aprovação da Anvisa em 21/01/2020. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=soolantra>. Acesso em: 15 set. 2021;

GUERRERO, Rodrigo *et al.* COVID-19: The Ivermectin African Enigma. **Colombia Médica**, v. 51, n. 4, e2014613, 2020. DOI <http://doi.org/10.25100/cm.v51i4.4613>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7968425/>. Acesso em: 05 jul. 2021;

GUPTA, Parth Sarthi Sen, *et al.* Binding mechanism and structural insights into the identified protein target of COVID-19 and importin- $\alpha$  with in-vitro effective drug ivermectin. **Journal of Biomolecular Structures and Dynamics**, 2020. DOI:

10.1080/07391102.2020.1839564. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605516/>. Acesso em: 30 abr. 2021;

HASHIM A., Hashim *et al.* Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. **Preprint MedRxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345>. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.26.20219345v1>. Acesso em: 28 jun. 2021.

HEIDARY, Fatemeh e GHAREBAGHI, Reza. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. **The Journal of Antibiotics**, v. 73, p. 593–602, 2020. DOI <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41429-020-0336-z#citeas>. Acesso em: 25 mar. 2021;

HELLWIG, Martin D; e MAIA, Anabela. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. **International journal of antimicrobial agentes**, V. 57, 2021. DOI 10.1016/j.ijantimicag.2020.106248. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7698683/>. Acesso em: 09 ago. 2021;

HILL, Andrew *et. al.* Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. **Preprint**, 2021. DOI 10.21203/rs.3.rs-148845/v1. Disponível em: <https://www.researchsquare.com/article/rs-148845/v1>. Acesso em: 13 mar. 2021;

HILLEN, H.S. *et al.* Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. **Nature**, , v. 584, p.154–156, 2020. DOI <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2368-8>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2368-8#citeas>. Acesso em: 25 maio 2021;

HUANG, Yuan *et al.* Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. **Acta Pharmacologica Sinica**, vol. 41, p. 1141–1149, 2020. DOI <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41401-020-0485-4>. Acesso em: 13 junho 2021;

ICTV. **Classificação do coronavírus**. International Committee on Taxonomy of Viruses Ninth Report, 2020. Disponível em: [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna\\_viruses/222/coronaviridae](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae). Acesso em: 09 jan. 2022;

JANABI, Ali Hassan Daghir. Effective Anti-SARS-CoV-2 RNA Dependent RNA Polymerase Drugs Based on Docking Methods: The Case of Milbemycin, Ivermectin, and Baloxavir Marboxil. **Avicenna Journal of Medical Biotechnology**, v. 12. p. 246-250, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7502160/>. Acesso em 12 maio 2021;

JERMAIN, Brian *et al.* Development of a Minimal Physiologically-Based Pharmacokinetic Model to Simulate Lung Exposure in Humans Following Oral Administration of Ivermectin for COVID-19 Drug Repurposing. **Journal of pharmaceutical sciences**, 2020. v. 109, p. 3574-3578. DOI 10.1016/j.xphs.2020.08.024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7473010/>. Acesso em: 15 ago. 2021;

KELLY, Heath. The classical definition of a pandemic is not elusive. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 89. p. 540-541, 2011. DOI 10.2471/BLT.11.088815. Disponível em: <https://www.who.int/bulletin/volumes/89/7/11-088815/en/>. Acesso em 29 mar. 2021;

KHAN, Md Saiful Islam *et al.* Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. **Archivos de bronconeumologia**, v. 56,12 p. 828-830, 2020. DOI 10.1016/j.arbres.2020.08.007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7837160/>. Acesso em: 09 ago. 2021;

KROLEWIECKI, Alejandro *et al.* Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: A proof-of-concept randomized trial. **EClinicalMedicine**, v. 37, 100959, 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100959>. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00239-X/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00239-X/fulltext#%20). Acesso em: 15 ago. 2021;

LEHRER, Steven e RHEINSTEIN, Peter H. Ivermectin Docks to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-binding Domain Attached to ACE2. **In Vivo**, 2020. DOI: 10.21873/invivo.12134. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7652439/>. Acesso em: 11 maio 2021;

LIMA-COSTA, Maria F. ; BARRETO, Sandhi M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12 p. 189-201, 2003. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/pdf/ess/v12n4/v12n4a03.pdf>. Acesso em: 07 set. 2021;

LOPEZ-MEDINA, Eduardo *et al.*, Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19. **JAMA**, v. 325, p. 1426-1435, 2021. DOI 10.1001/jama.2021.3071. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389?resultClick=24>. Acesso em: 05 jul. 2021.

MELO, Guilherme D. *et al.* Attenuation of clinical and immunological outcomes during SARS-CoV-2 infection by ivermectin. **EMBO Molecular Medicine**, v. 13, 2021. DOI <https://doi.org/10.15252/emmm.202114122>. Disponível em: <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/emmm.202114122>. Acesso em: 25 jul. 2021;

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil**. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 24 out. 21;

MITTAL, Niti e MITTAL, Rakesh. Inhaled route and anti-inflammatory action of ivermectin: Do they hold promise in fighting against COVID-19? **Medical hypotheses**, v. 146, 2021. DOI 10.1016/j.mehy.2020.110364. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7644229/>. Acesso em: 10 ago. 2021;

MOMEKOV, Georgi; MOMEKOVA, Denitsa. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. **Biotechnology & Biotechnological Equipment**, p. 469-474, 2020. DOI <https://doi.org/10.1080/13102818.2020.1775118>. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13102818.2020.1775118>. Acesso em: 3 mar. 2021.

NAMBA, A. M. *et al.* Dinâmica molecular: teoria e aplicações em planejamento de fármacos. **Eclética Química**, v. 33 nº 4. p. 13-23, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eq/a/FKXQP7hsfpP3Sgzw4GL7Vkg/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 01 jun. 2021;

NIAEE, Morteza S., *et al.* Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized multi-center clinical trial. **Preprint Research Square**, 2020. DOI 10.21203/rs.3.rs-109670/v1. Disponível em: <https://www.researchsquare.com/article/rs-109670/v1>. Acesso em: 27 jun. 2021.

OMS. **OMS afirma que COVID-19 é agora caracterizada como pandemia.** Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6120:oms-afirma-que-covid-19-e-agora-caracterizada-como-pandemia&Itemid=812](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6120:oms-afirma-que-covid-19-e-agora-caracterizada-como-pandemia&Itemid=812). Acesso em: 18 mar. 2021;

OMS. **Therapeutics and COVID-19.** Living Guideline, 2021. WHO/2019-nCoV/therapeutics/2021.1. Acesso em: 15 set. 2021.

PASSARINHO, Nathalia. Coronavírus: Chefes de UTIs ligam 'kit Covid' a maior risco de morte no Brasil. **BBC News Brasil**. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-56457562>. Acesso em 23 mar. 2021;

PORTAL G1. HC da Unicamp confirma 1º caso de hepatite medicamentosa relacionada ao uso do 'kit Covid'. **Portal G1 Campinas e Região**. Disponível em: <https://g1.globo.com/sp/campinas-regiao/noticia/2021/03/23/hc-da-unicamp-confirma-1o-caso-de-hepatite-medicamentosa-relacionada-ao-uso-do-kit-covid.ghtml>. Acesso em: 15 set. 2021;

POTT-JUNIOR, Henrique *et al.* Use of ivermectin in the treatment of Covid-19: A pilot trial. **Toxicology Reports**, v. 8, p. 505-510, 2021. DOI 10.1016/j.toxrep.2021.03.003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7942165/>. Acesso em: 19 jul. 2021;



PUBCHEM. Base de dados PubChem para o composto ivermectina. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6321424>. Acesso em 24 mar. 2021;

RAJTER, Juliana C. *et al.* Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (The Ivermectin in COVID Nineteen Study). **Chest**, v. 159, p. 85–92, 2021. DOI 10.1016/j.chest.2020.10.009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7550891/>. Acesso em: 26 jun. 2021;

ROVNER, Sophie. **Discovery of Ivermectin**. American Chemical Society, 2016. Disponível em: <https://www.acs.org/content/dam/acsorg/education/whatischemistry/landmarks/discovery-of-ivermectin-mectizan.pdf> Acesso em: 04 abr. 2021;

SANTOS, Wagner Gouvea. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 2020. DOI 10.1016/j.biopha.2020.110493. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332915/>. Acesso em: 16 jan. 2021;

SCHMITH, Virginia D. *et al.* The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 108 p. 762-765, 2020. DOI <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>. Disponível em: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.1889>. Acesso em: 29 jun. 2021;

SURNAR, Bapurao *et al.* Clinically Approved Antiviral Drug in an Orally Administrable Nanoparticle for COVID-19. **ACS Pharmacology & Translational Science**, v. 3, p. 1371-1380, 2020. DOI 10.1021/acspsci.0c00179. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7724756/?report=classic>. Acesso em: 07 ago. 2021;

THOMAS, Sunil. The Structure of the Membrane Protein of SARS-CoV-2 Resembles the Sugar Transporter SemiSWEET. **Pathogens and Immunity**, v. 5 nº 1. p. 342–363, 2020. DOI 10.20411/pai.v5i1.377. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7608487/>. Acesso em: 09 jun. 2021;

VALLEJOS, Julio *et al.* Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **BMC**

**infectious diseases**, v. 21, 2021. DOI 10.1186/s12879-021-06348-5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC8250562/>. Acesso em: 09 jul. 2021;

### Referências de Figuras e Quadros

Figura 1 - Representação esquemática de um vírion de betacoronavírus (linhagem A). Disponível em: [https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv\\_9th\\_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna\\_viruses/223/coronaviridae-figures](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/223/coronaviridae-figures). Acesso em 09 jan. 2022;

Figura 2 - HUANG, Yuan et al. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 41, p. 1141–1149 2020. DOI <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41401-020-0485-4>. Acesso em: 13 junho 2021;

Figura 3 - CALY, Leon et. al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. **Antiviral Research**, 2020. DOI 10.1016/j.antiviral.2020.104787. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129059/>. Acesso em: 01 de fev. 2021;

Quadro 1 - Escala ordinal do agravamento clínico na COVID-19. WHO R&D Blueprint. **Novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis**. WHO, 2020. Disponível em: [https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19\\_Treatment\\_Trial\\_Design\\_Master\\_Protocol\\_synopsis\\_Final\\_18022020.pdf](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf). Acesso em 22 mar. 2021;

Quadro 2 – Autoria própria;

Quadro 3 – Autoria própria;