

O uso da Ivermectina no tratamento da COVID-19: uma revisão integrativa da literatura

The use of Ivermectin in the treatment of COVID-19: an integrative literature review

DOI:10.34119/bjhrv4n2-294

Recebimento dos originais: 20/03/2021

Aceitação para publicação: 06/04/2021

Adrienne Raposo Ponte

Medicina, Universidade Metropolitana da Amazônia – UNIFAMAZ
Av. Visc. de Souza Franco, 72 - Reduto, Belém – PA
E-mail: adriannerp@hotmail.com

Camylla Rebbeca Bezerra de Aragão

Medicina, Universidade Metropolitana da Amazônia – UNIFAMAZ
Av. Visc. de Souza Franco, 72 - Reduto, Belém – PA
E-mail: camyllarebbeca@gmail.com

Carla Dulcirene Parente Novaes

Medicina, Universidade Metropolitana da Amazônia- UNIFAMAZ
Av. Visc. de Souza Franco, 72 - Reduto, Belém – PA
E-mail: carla8parente@gmail.com

Gabriela Blanco de Morais Trindade

Medicina, Universidade Metropolitana da Amazônia – UNIFAMAZ
Av. Visc. de Souza Franco, 72 - Reduto, Belém – PA
E-mail: gabblancoo@icloud.com

Ketre Iranmarye Manos Nascimento

Medicina, Universidade Metropolitana da Amazônia – UNIFAMAZ
Av. Visc. de Souza Franco, 72 - Reduto, Belém – PA
E-mail: iranmarye@gmail.com

Lara Rosa Cardoso e Cardoso

Medicina, Universidade Metropolitana da Amazônia- UNIFAMAZ
Av. Visc. de Souza Franco, 72 - Reduto, Belém – PA
E-mail: laracardoso99@gmail.com

Lorena da Motta Alcântara

Medicina, Universidade Metropolitana da Amazônia- UNIFAMAZ
Av. Visc. de Souza Franco, 72 - Reduto, Belém – PA
E-mail: lorenaalcantara86@hotmail.com

Raissa Maria Albuquerque Pinheiro

Medicina, Universidade Metropolitana da Amazônia – UNIFAMAZ
Av. Visc. de Souza Franco, 72 - Reduto, Belém – PA
E-mail: raissampinheiro0@gmail.com

Vitória de Souza Lima

Medicina, Universidade Metropolitana da Amazônia- UNIFAMAZ
Av. Visc. de Souza Franco, 72 - Reduto, Belém – PA
E-mail: vitoriasouza09@hotmail.com

Marcia Cristina Monteiro Guimarães

Doutora, Universidade Metropolitana da Amazônia – UNIFAMAZ
Rua Municipalidade 1080 – Umarizal, Belém – PA
E-mail: guimarcia@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: A pandemia do novo coronavírus, iniciada em 2019, e com repercussão mundial em 2020 gerou uma grande problemática em torno de uma nova afecção de saúde sem tratamento efetivo, com alta infectividade. Nesse contexto, com a escassez de medicamento e a necessidade de terapias efetivas, a ivermectina destaca-se pela sua ação antiviral como possível forma de tratamento medicamentoso. **Objetivo:** Avaliar na literatura científica mundial acerca do uso da ivermectina como parte do tratamento da COVID-10. **Método:** Revisão integrativa da literatura, com análise transversal e observacional, com coleta de dados em bases de dados como LILACS, PUBMED e Scielo, com o mecanismo de busca que incluía “ivermectina”, “terapêutica” e “COVID-19” durante o período de agosto à novembro de 2020. **Resultados:** Foram encontrados 83 artigos, dos quais apenas 7 eram pertinentes a revisão, sendo que apenas um deles era um estudo transversal e observacional, e os demais abordavam ensaios clínicos ainda em andamento. **Discussão:** Ainda não existem evidências que sustentem o uso da ivermectina com efetividade, porém em meio a escassez de medicamentos e falta de informações sobre a COVID-19, alguns autores indicam esse fármaco na posologia de 0,4-0,6mg/kg/dia por 5 dias. **Conclusão:** São necessários ensaios clínicos para avaliação da efetividade clínica da ivermectina no tratamento dos pacientes com o novo coronavírus, pois esses dados ainda são incongruentes e divergentes.

Palavras-chave: Infecção por Coronavírus, Ivermectina, Revisão.

ABSTRACT

Introduction: The pandemic of the new coronavirus, which started in 2019, and with worldwide repercussions in 2020, generated a major problem around a new health condition without effective treatment, with high infectivity. In this context, with the scarcity of medication and the need for effective therapies, ivermectin stands out for its antiviral action as a possible form of drug treatment. **Objective:** To evaluate in the world scientific literature about the use of ivermectin as part of the treatment of COVID-10. **Method:** Integrative literature review, with cross-sectional and observational analysis, with data collection in databases such as LILACS, PUBMED and Scielo, with the search engine that included "ivermectin", "therapeutics" and "COVID-19" during the period from August to November 2020. **Results:** 83 articles were found, of which only 7 were pertinent to review, with only one of them being a cross-sectional and observational study, and the others addressed clinical trials still in progress. **Discussion:** There is still no evidence to support the use of ivermectin effectively, however in the midst of a shortage of drugs and a lack of information about COVID-19, some authors indicate this drug at a dosage of 0.4-0.6mg / kg / day for 5 days. **Conclusion:** Clinical trials are needed to assess

the clinical effectiveness of ivermectin in treating patients with the new coronavirus, as these data are still incongruous and divergent.

Keywords: Review, Ivermectin, Coronavirus Infection

1 INTRODUÇÃO

A pandemia do novo coronavírus, iniciada em 2019, e com repercussão mundial em 2020 gerou uma grande problemática em torno de uma nova afecção de saúde sem tratamento efetivo, com alta infectividade, apesar da baixa taxa de mortalidade. Segundo dados do boletim epidemiológico do Ministério da Saúde do Brasil (MSB) em 30 de setembro de 2020 os casos ultrapassaram a marca de 4,7 milhões de casos registrados no país, e mais de 989 mil óbitos relacionados à COVID-19.¹

O SARS-Cov-2 é transmitido pelo contato entre os indivíduos, por meio das gotículas respiratórias de pessoas infectadas, sobretudo sintomáticas, com período médio de incubação de 5 a 6 dias. A apresentação clínica clássica é febre alta, tosse seca ou produtiva, fadiga, dispneia, mialgia, astenia e, mais raramente, sintomas gastrointestinais, além dos sintomas de ageusia e anosmia. As complicações mais relacionadas aos grupos de risco mais associadas ao óbito é a hipossaturação ao ar ambiente (<95%), sinais de desconforto respiratório, hipotensão, piora da condição clínica de base e quadro de insuficiência respiratória aguda.^{2,3}

Nesse contexto a ivermectina elevou-se como opção farmacológica para o tratamento da COVID-19, por estudos *in vitro* anteriores à pandemia demonstrarem além da sua função anti-helmíntica, ação diminutiva na replicação de alguns vírus de RNA. Esse fármaco é a primeira linha no tratamento de infecções helmínticas, porém há anos estudos vem a apontar ação antiviral a partir da inibição do transporte viral.^{4,5}

A ivermectina, de acordo com o estudo de Caly et al (2020) realizado na Austrália, demonstrou ação antiviral *in vitro* a partir da inibição das proteínas virais de transporte para o meio intracelular e da diminuição dos grânulos virais, por ação direta sobre o complexo protéico de replicação viral.^{5,6}

Assim, são necessárias pesquisas que avaliem a efetividade do uso desse fármaco no tratamento dos pacientes acometidos pelo novo coronavírus, assim como a posologia recomendada e o grau de segurança da utilização desse medicamento. Além disso, é

válido identificar se há evidência e eficácia no profilático da ivermectina como prevenção à COVID-19.^{3,5}

2 OBJETIVOS

Avaliar na literatura científica mundial acerca do uso da ivermectina como parte do tratamento da COVID-10 nos pacientes acometidos pela doença, assim como o seu nível de evidência.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica acerca do uso da ivermectina em pacientes infectados pelo novo coronavírus, delineado como um estudo observacional, transversal e qualitativo, com a coleta de dados a partir de fontes literárias e científicas. A coleta de dados foi realizada no período de agosto à novembro de 2020, a partir das bases de dados científicos mundiais Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System (Medline), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e US National Library of Medicine (PUBMED). Foi utilizada a estratégia de busca ((Ivermectina OR Ivermectin) AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR Coronavírus) and (therapeutic OR terapia)).

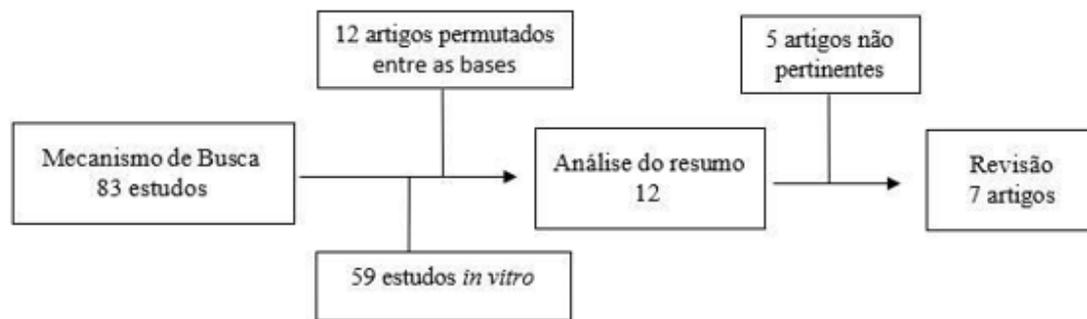
Os critérios de inclusão para os artigos selecionados pelo mecanismo de busca foram estudos publicados em português, inglês ou espanhol, que abordassem o manejo e opções terapêuticas do uso do fármaco. Os critérios de exclusão foram artigos incompletos, fora do período determinado, experimentais, estudos em animais e *in vitro*, além daqueles que não eram pertinentes a pesquisa, como anais de congressos, editoriais e artigos de opinião.

Os artigos encontrados pelo mecanismo de busca foram filtrados a partir da leitura dos seus resumos ou abstracts, com aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Posteriormente, os trabalhos selecionados foram avaliados na íntegra e os dados destes foram coletados a partir de um formulário de adaptado pelos autores. Foram identificados o uso da ivermectina, as posologias indicadas para o tratamento, as indicações e contraindicações para o uso e o nível de evidência das informações dos estudos

4 RESULTADOS

A partir do mecanismo de busca foram identificados 83 artigos em todas as bases de dados, os quais foram avaliados e nestes aplicados os critérios de inclusão. Nessa análise foram identificados 12 artigos repetidos, 59 estudos *in vitro* e 5 artigos que não retratavam o uso terapêutico do fármaco. Dessa forma, apenas 7 artigos foram selecionados como pertinentes a esta revisão de literatura.

Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos acerca do uso terapêutico da ivermectina em pacientes com COVID-19 em 2020.



Fonte: Protocolo de pesquisa, 2020.

Tabela 1. Títulos dos artigos por ano de publicação e idioma acerca do uso terapêutico da ivermectina na COVID-19 em 2020.

Título dos artigos	Ano de publicação	Idioma
Fármacos de uso frecuente en dermatologia como terapia para COVID-19	2020	Espanhol
Ivermectin-Broad Spectrum Host Directed Antiviral: The Real Deal?	2020	Inglês
Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agent for late-stage COVID-19	2020	Inglês
Ivermectin: potential candidate for the treatment of COVID-19	2020	Inglês
Three novel prevention, diagnostic, and treatment options for COVID-19 urgently necessitating controlled randomized trials	2020	Inglês
Uso da ivermectina para el tratamiento de pacientes adultos con COVID-10	2020	Espanhol
Rapid systematic review ongoing living update of potential COVID-19 therapeutics summary	2020	Inglês

Fonte: Protocolo de pesquisa, 2020.

5 DISCUSSÃO

Majoritariamente os estudos existentes acerca do uso terapêutico da ivermectina no manejo do paciente com COVID-19 ainda estão em andamento, de forma que os artigos da presente revisão são em sua maioria artigos descritivos que utilizam os dados preliminares de ensaios clínicos em andamento, sendo apenas 1 (14,2%) é um estudo observacional acerca do uso desse fármaco na prática clínica. É comprovado cientificamente a efetividade à nível biomolecular a eficácia da ação antiviral da molécula de ivermectina em reduzir a replicação e transporte viral, porém os efeitos clinicamente relevantes ainda são incertos.^{5,7}

A alta infectividade e complicações relacionadas à óbito para uma doença relativamente desconhecida, sem protocolos de manejo pré-estabelecidos e sem um medicamento de tratamento eficaz, não apenas gerou um colapso nos sistemas mundiais de saúde, como desgastou todas as possíveis fontes terapêuticas, com ação antiviral. Nesse contexto, a ivermectina destacou-se como possível forma de tratamento pelos seus efeitos já identificados *in vitro* e *in vivo*, sua utilização clínica como anti-helmíntico, segurança, disponibilidade e baixo custo, num âmbito de escassez dos demais fármacos indicados. Assim, observa-se que ainda não existem dados consistentes acerca da ação clinicamente relevante do uso da ivermectina, sendo que apesar da ascensão midiática sobre o uso desse medicamento e adição dele como protocolo de tratamento em algumas localidades, ainda são escassos os estudos acerca da sua efetividade. Nenhum dos estudos (100%) indicou possuir fortes evidências que sustentassem o uso terapêutico da ivermectina para os pacientes infectados pelo novo coronavírus.^{4,5}

Tabela 2. Títulos dos estudos e as evidências acerca do uso da ivermectina para o tratamento da COVID-9 em 2020.

Título dos estudos	Evidências do uso da ivermectina
Fármacos de uso frequente em dermatologia como terapia para COVID-19	A posologia de 600 microgramas/kg dia durante 5 dias consecutivos pode ter algum efeito na diminuição da
Ivermectin-Broad Spectrum Host Directed Antiviral: The Real Deal?	Há eficácia virológica e segurança biológica a doses de 0,4mg/kg, porém o benefício clínico não é claro tanto no tratamento como na profilaxia, através da diminuição da carga viral no contexto clinicamente relevante
Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agent for late-stage COVID-19	Existem fracas evidências de que o uso da ivermectina em pacientes graves possa diminuir significativamente a mortalidade (10,2%) e o tempo de internação (13,2 dias). Porém os estudos realizados foram com associação de drogas e com pequenas amostras, a necessitar de estudos mais específicos e maiores.
Ivermectin: potential candidate for the treatment of COVID-19	A ivermectina é um potencial candidato ao tratamento do novo coronavírus. A função de diminuição da carga viral e comprovada in vitro porém sem fortes evidências de ação clinicamente relevante, na dose de 0,6mg por dia durante 5 dias
Three novel prevention, diagnostic, and treatment options for COVID-19 urgently necessitating controlled randomized trials	Não existem evidências significativas para indicar ou contraindicar o uso da ivermectina, e não há ainda dados significativos de melhora clínica ou da pneumonia associada à COVID-19 apesar dos efeitos in vitro
Uso da ivermectina para el tratamiento de pacientes adultos con COVID-10	Não é possível apoiar a viabilidade da ivermectina como tratamento para COVID-19 ainda nos estágios iniciais devendo esse uso estar restrito a estudos clínicos e esperar a consolidação das evidências
Rapid systematic review ongoing living update of potential COVID-19 therapeutics summary	Não há evidência de eficácia clínica do uso da ivermectina para COVID-19, apesar dos resultados promissores in vitro e da diminuição da carga viral, porém são necessários mais estudos para consolidação da evidência.

Fonte: Protocolo de pesquisa, 2020.

Acerca dos dados que sustentam a efetividade clínica da ivermectina como fármaco de escolha, observou-se em dois relatórios de estudos clínicos avaliados por Dinicolantonio et al (2020), que houve uma diminuição bruta de 10,2% na mortalidade em pacientes que fizeram o uso de uma ou mais doses de ivermectina, de forma significativa (p-valor= 0,03), além da diminuição do tempo de permanência hospitalar em 13,2 dias de forma significativa (p-valor= 0,00005), porém para essa variável foi avaliado uma politerapia com tratamento adjuvante com hidroxicloroquina ou azitromicina. Porém, ambos os estudos ainda não avaliam o impacto da ivermectina na imunidade antiviral, e não é claro seu efeito em pacientes graves e em fases tardias da COVID-19.

Entretanto, a ivermectina é um medicamento da prática clínica com segurança comprovada, e apesar dos riscos de complicações de efeitos adversos, a sua utilização como medicamento para o tratamento de casos não complicados de COVID-19, frente a escassez dos demais possíveis fármacos, é uma realidade segundo Dinicolantonio et al, (2020). Porém, estudos mais cautelosos indicam que evidências mais consolidadas são mais relevantes do que o uso inseguro e incerto, e indicam a corticoterapia como manejo terapêutico com maior nível de evidência e segurança, como o sumário de revisão sistemática da Pan American Health Organization de 30 de Outubro de 2020, sobre a COVID-19.

De forma geral, a posologia indicada atualmente para o manejo de pacientes acometidos por essa doença é de 0,4 a 0,6mg/kg de ivermectina via oral por dia durante 5 dias consecutivos para casos leves a moderados, sem regime de internação e suporte hemodinâmico, segundo Cally L et al (2020) concentrações acima de 0,2mg/kg até 12 horas após a infecção são capazes de in vivo induzir 50% de proteção. Logo, apesar de incerta a indicação do uso da ivermectina em doses seguras e efetivas, mesmo sem evidências, é reforçada por autores como Jans & Wagstaff (2020) e Ortega-Peña & González-Cuevas (2020).

6 CONCLUSÃO

A ivermectina revelou-se no último ano uma opção terapêutica válida no manejo de pacientes em fases iniciais da COVID-19, mediante a sua ação antiviral e a escassez dos demais medicamentos para o manejo desses pacientes. Entretanto ainda não existem evidências fortes acerca do efeito clinicamente significativo desse fármaco nos pacientes com o novo coronavírus, sobretudo acerca da pneumonia gerada por essa patologia, sendo controvérsias sobre a sua indicação terapêutica.

Assim, apesar do destaque midiático desse fármaco, ainda são necessários estudos mais direcionados acerca da avaliação da ivermectina como agente antiviral clinicamente significativo e seu efeito na COVID-19, além da necessidade de ensaios clínicos com amostras maiores e maior descrição de risco e eliminação de vieses. Porém, a priori há segurança e possível eficácia da droga na posologia de 0,4-0,6mg/kg por dia durante 5 dias, apesar das controvérsias e divergências.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde Boletim epidemiológico especial. Doença pelo Coronavírus COVID19. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020.
2. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. Protocolo de manejo clínico da Covid- 19 na Atenção Especializada. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
3. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos e Estratégicos em Saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19, Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020.
4. Oliveira HAJ, et al. Antagonistas do receptor da endotelina para o tratamento de pacientes com COVID-19. Revisão sistemática rápida. *Oswaldo Cruz*, 2020;1(1):1-21.
5. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020 Apr;104787.
6. Colpani V, et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Rev bras ter intensiva*, 2020;32(2):166-196.
7. Ortega-Peña M & González-Cuevas R. Fármacos de uso frequente em dermatologia como terapia para COVID-19. *Actas Dermosifikiorg*, 2020;1(1):1-9.
8. Jans DA & Wagstaff KM. Ivermectin as a Broad-Spectrum Host-Directed Antiviral: The Real Deal?. *Cells*, 2020;1(1):1-19.
9. Dinicolantonio JJ, Barroso-Arranda J, McCarty M. Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agente for late-stage COVID-19. *Oper Heart*, 2020;7(1):1-3
10. Sociedade Brasileira de Infectologia. Ivermectin: potencial candidate for the tratment of Covid 19. *Braz J Infect Dis*, 2020;2(4):369-371.
11. Horowitz RI, Freeman PR. Three novel prevention, diagnostic, and treatment options dor COVID-19 urgently necessitating controlled randomized trials. *Medical Hypotheses*, 2020;143(1):1-7.
12. Instituto de evaluacion de tecnologias em salud e investigación. Uso de ivermectina para el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19. *ESSALUD*, 2020;17(2):1-15.
13. Pan American Health Organization. Oncoging Living Update of Potencial COVID-19. Therapeutics: Summary of rapid systematic reviews. 2020, October.