



ESCOLA DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA
FACULDADE DE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA – FACENE
CURSO DE FARMÁCIA

A
MANDA KELLY LOPES MACHADO

**EVIDÊNCIAS DE EFEITOS ANTIVIRAIS DA IVERMECTINA SOBRE A COVID -
19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

JOÃO PESSOA
2021

AMANDA KELLY LOPES MACHADO

**EVIDÊNCIAS DE EFEITOS ANTIVIRAIS DA IVERMECTINA SOBRE A COVID -
19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)
entregue à Faculdade de Enfermagem Nova
Esperança como exigência parcial para
obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Carolina Uchôa
Guerra Barbosa de Lima

JOÃO PESSOA
2021

AMANDA KELLY LOPES MACHADO

EFEITOS ANTIVIRAIS DA IVERMECTINA SOBRE A COVID -19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pela aluna Amanda Kelly Lopes Machado, do curso de Bacharelado em Farmácia, tendo obtido o conceito de _____, conforme a apreciação da Banca Examinadora constituída pelos professores:

Aprovado (a) em: _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Orientadora: Carolina Uchôa Guerra Barbosa de Lima

Prof. Dr. Luiz Henrique Agra Cavalcante Silva

Prof. Dr. Vinícius Nogueira Trajano

Dedico primeiramente à Deus que me dá forças e coragem para atingir meus objetivos, aos meus pais por todo incentivo para que isso se tornasse possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus que me deu forças e inteligência para conclusão do trabalho, me ajudando a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso.

Agradeço a minha mãe Karla Simone e ao meu pai Valmir Almeida por acreditarem em minhas escolhas, pela compreensão e todo apoio durante os anos de faculdade.

Agradeço aos professores, por todos ensinamentos que me permitiram um melhor desenvolvimento para uma formação profissional e cidadã, em especial para minhas orientadoras Cibelle Cabral e Carolina Uchôa pela dedicação em suas orientações prestadas na elaboração deste trabalho.

Agradeço aos meus colegas de curso que se mantiveram presentes durante todos esses anos. E por fim, sou grata a todos que de alguma forma participaram da realização desse propósito.

RESUMO

O SARS-CoV-2 teve início na província de Wuhan na China, em dezembro de 2019, e desde então se espalhou rapidamente, levando a Organização Mundial da Saúde a declarar estado de Pandemia mundial. Com uma alta transmissibilidade e morbimortalidade, a COVID-19 tem ocasionado severas implicações sanitárias, políticas e sociais em todo o mundo, o que gerou intensos debates pela comunidade científica. Desde então, soluções e tratamentos para este vírus tornaram-se prioridade nas pesquisas clínicas. Nesse contexto, está inserida a ivermectina, um fármaco antiparasitário que apresentou atividade antiviral em alguns estudos *in vitro*. Dessa forma, o presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão integrativa para avaliar os estudos que abordem os efeitos antivirais da ivermectina no tratamento da COVID-19. Este estudo consiste em uma revisão integrativa. Foram incluídos estudos experimentais e farmacológicos que abordaram os efeitos antivirais da ivermectina sobre a COVID-19, de 2020 até outubro de 2021, na língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Foram excluídos aqueles estudos com metodologia não experimental ou ainda aqueles estudos que não estejam disponíveis na íntegra para a leitura. As buscas serão realizadas nas seguintes bases de dados: Scielo, PubMed, MEDSCAPE, Medline, Lilacs e BVS utilizando os seguintes descritores: ivermectina, COVID-19, SARS-coV-2 e atividade antiviral. Foram incluídos nesta revisão 10 estudos, dos quais 2 eram pré-clínicos e oito eram pesquisas clínicas. Diante dos resultados obtidos pode-se concluir as evidências disponíveis na população geral não suportam o uso da ivermectina para tratamento ou prevenção da COVID-19. O mecanismo de ação antiviral da ivermectina contra o COVID-19 encontrado pode ser mediado por meio da inibição do transportador heterodímero IMP α / β 1, responsável pela importação nuclear das proteínas virais. A maioria dos estudos avaliou a utilização da ivermectina na fase leve a moderada da doença. As doses e os esquemas terapêuticos utilizados não estavam padronizados: a ivermectina foi estudada isoladamente bem como também foi estudada com associações, que incluíram principalmente a cloroquina e a hidroxicloroquina.

Palavras-Chave: Coronavírus; SARS-CoV-2; Farmacoterapia; Medicamentos.

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 began in China's Wuhan province in December 2019 and has since spread rapidly, prompting the World Health Organization to declare a worldwide pandemic. With a high transmissibility and morbidity and mortality, COVID-19 has caused severe health,

political and social implications around the world, which has generated intense debates in the scientific community. Since then, solutions and treatments for this virus have become a priority in clinical research. In this context, ivermectin is inserted, an antiparasitic drug that has shown antiviral activity in some in vitro studies. Thus, the present study aims to carry out an integrative review to evaluate studies that address the antiviral effects of ivermectin in the treatment of COVID-19. This study consists of an integrative review. Experimental and pharmacological studies that addressed the antiviral effects of ivermectin on COVID-19 from 2020 to October 2021, in Portuguese, English or Spanish, were included. Studies with non-experimental methodology or studies that are not available in full for reading were excluded. Searches will be performed in the following databases: Scielo, PubMed, MEDSCAPE, Medline, Lilacs and BVS using the following descriptors: ivermectin, COVID-19, SARS-coV-2 and antiviral activity. Ten studies were included in this review, of which 2 were pre-clinical and eight were clinical research. Given the results obtained, it can be concluded that the evidence available in the general population does not support the use of ivermectin for the treatment or prevention of COVID-19. The antiviral mechanism of action of ivermectin against COVID-19 found may be mediated through the inhibition of the heterodimer IMP α / β 1 transporter, responsible for the nuclear import of viral proteins. Most studies have evaluated the use of ivermectin in the mild to moderate phase of the disease. The doses and therapeutic regimens used were not standardized: ivermectin was studied alone, as well as being studied with associations, which mainly included chloroquine and hydroxychloroquine.

Keywords: Coronavirus; SARS-CoV-2; Pharmacotherapy; Medicines.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-------------------|--|----|
| FIGURA 1 - | Estrutura geral do Coronavírus..... | 16 |
| FIGURA 2- | Mecanismos imunológicos envolvidos na infecção por COVID-19..... | 19 |
| FIGURA 3 - | Estrutura química da ivermectina..... | 24 |
| FIGURA 4 – | Estágios da Pesquisa Clínica..... | 32 |
| FIGURA 5 - | Parametrização dos níveis de evidência de estudos clínicos..... | 34 |

LISTA DE TABELAS E QUADRO

| | | |
|-------------------|--|----|
| TABELA 1 - | Países com maior número de casos diagnosticados e seus respectivos óbitos pelo novo Coronavírus..... | 15 |
| TABELA 2 – | Estudos <i>in vitro</i> da ação antiviral da ivermectina contra vírus de RNA e DNA | 25 |
| TABELA 3 - | Amostra dos estudos clínicos incluídos na presente revisão | 35 |
| TABELA 4 – | Doses e esquemas terapêuticos adotados pelos estudos clínicos... | 36 |
| QUADRO 1 - | Caracterização dos estudos incluídos na amostra desta revisão.... | 30 |

LISTA DE GRÁFICOS E FLUXOGRAMAS

| | | |
|-----------------------|--|----|
| GRÁFICO 1 - | Caracterização percentual do estágio da doença em que estavam os participantes das pesquisas clínicas..... | 35 |
| FLUXOGRAMA 1 - | Estratégia de busca nas bases de dados e seleção dos estudos da amostra | 29 |

SUMÁRIO

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | INTRODUÇÃO..... | 11 |
| 2. | OBJETIVOS..... | 13 |
| 2.1 | Objetivo geral..... | 13 |
| 2.2 | Objetivos específicos..... | 13 |
| 3. | REFERENCIAL TEÓRICO..... | 14 |
| 3.1 | Aspectos gerais acerca da pandemia e COVID-19..... | 14 |
| 3.2 | Epidemiologia..... | 15 |
| 3.3 | Agente etiológico..... | 15 |
| 3.3.1 | Definições..... | 15 |
| 3.3.2 | Variantes do vírus..... | 17 |
| 3.4 | Fisiopatologia..... | 18 |
| 3.5 | Manifestações clínicas..... | 20 |
| 3.6 | Diagnóstico da COVID-19..... | 21 |
| 3.7 | Terapêutica..... | 21 |
| 3.7.1 | Tratamento não farmacológico..... | 22 |
| 3.7.2 | Tratamento farmacológico..... | 22 |
| 3.8 | Ivermectina..... | 23 |
| 4. | METODOLOGIA..... | 27 |

| | | |
|-----------|------------------------------------|-----------|
| 5. | RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 29 |
| 6. | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 39 |
| | REFERÊNCIAS..... | 41 |

1. INTRODUÇÃO

Na cidade de Wuhan, China, em dezembro de 2019, diversas doenças respiratórias agudas de caráter atípico estavam acontecendo. Em seguida, foi descoberto que uma variância nova do coronavírus era responsável por tal doença. O novo coronavírus foi denominado de síndrome respiratória aguda grave coronavírus-2 (SARS-CoV-2, 2019-nCoV). (YUKI, *et al.*, 2020; FREITAS, *et al* 2021).

Suspeita-se que os surtos que estavam acontecendo devido ao SARS-CoV-2 iniciou-se por meio de uma zoonose que, por vez, a sua transmissão estava relacionada com o mercado de frutos do mar em Wuhan. Por conseguinte, foi perceptível que havia uma transmissão de pessoa para pessoa, sendo este o meio responsável para o surto seguinte (LI, *et al.*, 2019).

A doença ocasionada por este vírus foi denominada de Coronavírus 19 (COVID-19) e, em seguida, a Organização Mundial da Saúde (OMS), diante da situação da circulação do vírus em diferentes países/territórios, declarou uma pandemia. (YUKI, *et al.*, 2020; FREITAS, *et al* 2021).

Os pacientes contaminados pelo vírus apresentaram infecções principalmente no sistema respiratório o que pode levar a quadros de comprometimento e insuficiência pulmonar, porém outros sintomas relacionados como febre, tosse seca, dispneia, cefaleia, tontura, fraqueza, vômitos e diarreia foram observados e alguns casos fatais (SHI, *et al.*, 2020; HUANG, *et al.*, 2020)

O vírus apresenta uma taxa de mortalidade elevada (SOUZA; AMORIM, 2021). De acordo com dados do Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas da Universidade Johns Hopkins (JHU CSSE), até dia 31 de março de 2021, mais de 2,8 milhões de pessoas perderam suas vidas no mundo, totalizando 128 milhões de casos e 72,9 milhões recuperados no mundo. No Brasil, foram 12,7 milhões de casos confirmados, 11,1 milhões recuperados e 318 mil mortes.

O atual percentual de mortalidade advém da morbidade e gravidade da doença, além do alto índice de transmissão que culmina em um elevado fluxo de atendimentos resultando na indisponibilidade de materiais hospitalares e de leitos no tratamento intensivo. Esta variância do vírus não paralisou apenas o sistema de saúde mundial, mas também as relações econômicas (SOUZA; AMORIM, 2021).

Logo, o Reino Unido em dezembro de 2020, anunciou a presença da variante alfa em sua população. Logo depois, a África do Sul anunciou a detecção de uma nova variante do

SARS-CoV-2 (variante beta) que está associada a maior infectividade, sendo associada a segunda onda da COVID-19 no final do ano de 2020 (FREITAS, *et al* 2021).

No Brasil, foram identificadas recentemente uma nova variante denominada de gamma que oferecem risco de aumento na transmissibilidade e na evasão das respostas imunes (MICHELON, *et al*, 2021).

Até o momento, não existem evidências científicas para recomendar qualquer tratamento da COVID-19 na fase precoce. Apenas o remdesvir apresentou benefícios clínicos significantes, entretando seu custo elevado traz implicações para seu uso na rotina. Como são poucos os tratamentos, os médicos estão preconizando medicamentos sem comprovação científica. Baseado em estudos *in vitro* sobre a atenuação da atividade do SARS-CoV-2 e de estudos em outras cepas de coronavírus, vários medicamentos têm sido utilizados, diante uma linha terapêutica com intuito de inibir diferentes etapas de replicação, como Sulfato de Cloroquina e Sulfato de Hidroxicloroquina, Ivermectina, Lopinavir, Ritonavir, entre outros (SOUZA, *et al.*, 2020; MELO; DUARTE, MORAES, *et al.*, 2021).

Desse modo, entende-se que é necessário um atendimento especializado no combate da covid -19, visando a uma redução dos casos da doença e conseqüente redução dos impactos sanitários, econômicos, sociais.

Nesse contexto, a COVID-19 afetou profundamente a dinâmica global acarretando em múltiplas implicações econômicas, sociais, como também ocasionou crises no âmbito da saúde pública em muitos países. Desde então, órgãos governamentais têm encontrado dificuldades para conter a disseminação da doença e reduzir a estatística de novos casos. Assim, tratamentos empíricos contra o novo coronavírus têm sido utilizados no combate à doença. E é nessa perspectiva que surge a possibilidade do uso clínico da ivermectina, sobre a qual têm sido realizados diversos estudos que abordam sua eficácia terapêutica para a COVID-19.

Portanto, diante do contexto atual da pandemia, de seus impactos na sociedade e da ausência de um tratamento acessível para a população, a consolidação de uma terapia eficaz para a COVID-19 seria de extrema importância, acarretando impactos positivos na sociedade como o restabelecimento socioeconômico dos países, a redução das hospitalizações e de seus respectivos custos, além de findar com a crise de saúde pública instalada em muitas nações.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão integrativa para avaliar os estudos que abordem os efeitos antivirais da ivermectina no tratamento da COVID-19.

2.2 Objetivos específicos

- Verificar se há comprovação científica da eficácia do uso da ivermectina no tratamento da COVID-19;
- Identificar qual o possível mecanismo de ação antiviral relacionado ao seu combate contra a COVID-19;
- Analisar em qual fase da doença os estudos abordam o uso da ivermectina;
- Descrever as possíveis metodologias empregadas nos estudos farmacológicos que abordam o uso da ivermectina no tratamento da COVID-19;
- Detectar se há uma dose ou esquema terapêutico padronizado ou que tenha mostrado eficácia para o tratamento da COVID-19.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Aspectos gerais acerca da pandemia e COVID-19

A atual pandemia global de COVID-19 está relacionada a uma doença infecciosa respiratória aguda ocasionada pelo vírus SARS-CoV-2, que é altamente contagioso e pode evoluir rápido em alguns casos clínicos. Esta doença representa um problema importante de saúde pública em virtude de sua elevada taxa de casos novos e de morbimortalidade, o que tem gerado intensos debates pela comunidade científica (FACI; LANI; REDFIELD, 2020; ARAUJO-FILHO *et al.*, 2020).

O primeiro relato desta doença foi feito na província de Wuhan, localizada na China, no ano de 2019, no qual foi detectado um surto de pneumonia de causa desconhecida que mais tarde foi denominado de SARS-CoV-2 (HEYMANN; SHINDO, 2020). Em pouco tempo, houve a propagação global desta, resultando em implicações socioeconômicas e disrupção política em todo o mundo (IHME, 2021). No início do surto, o aparecimento dos casos estava relacionado a um mercado de animais vivos e frutos do mar. No primeiro mês, a China registrou 11.821 casos e 259 óbitos, o que causou preocupação das autoridades. Em janeiro de 2020, a doença foi registrada em outros países o que levou a Organização Mundial de Saúde a declarar Emergência de Saúde Pública (BOGOCH *et al.*, 2020; WANG; TANG; WEI, 2020).

No intuito de conter os avanços da doença, a China sancionou uma série de intervenções não farmacológicas, tais como o isolamento dos portadores e seus contactantes, distanciamento social e o até o bloqueio total do país (*lockdown*). Essas restrições, apesar de serem difíceis de adotar para o contexto socioeconômico, são capazes de diminuir a transmissibilidade e contágio da doença (WHO, 2020).

Assim, a pandemia provocou em todo o mundo a adoção de medidas de isolamento social, resultando na redução drástica do ritmo na economia. Os setores da indústria, comércio, e serviços apresentaram queda, no início da pandemia em março de 2019. Apesar do aumento na produção de alguns produtos devido à pandemia como material de higiene, seringas, máscaras, álcool em gel, luvas de borracha e caixões, estes não obtiveram força para levantar a economia. Consequentemente, foi observado impacto direto no mercado de trabalho, no qual houve o aumento no número de desempregados (BOSQUEROLLI *et al.*, 2020).

3.2. Epidemiologia

O vírus da SARS-CoV-2 vem impactando todo o mundo, especialmente no que tange a saúde pública. O primeiro caso foi diagnosticado na China em dezembro de 2019. Até agosto de 2021, já houve aproximadamente 212 milhões de casos de covid-19 confirmados no mundo, conforme dados na tabela abaixo.

Tabela 1 – Países com maior número de casos diagnosticados e seus respectivos óbitos pelo novo Coronavírus (Até Agosto/ 2021)

| País | Casos diagnosticados | Óbitos confirmados |
|--------------------------|----------------------|--------------------|
| Estados Unidos | 37.840.573 casos | 628.185 óbitos |
| Índia | 32.400.000 casos | 435.000 óbitos |
| Brasil | 20.614.404 casos | 575.318 óbitos |
| Nº casos totais no mundo | 212.000.000 casos | 4.440.000 óbitos |

Fonte: BRASIL, 2021

No Brasil, o Ministério da Saúde recebeu a primeira notificação de um diagnóstico positivo para a COVID-19 em 26 de fevereiro de 2020. O maior registro no número de novos casos em um único dia ocorreu no dia 7 de janeiro de 2021 com o diagnóstico de 87.843 casos (BRASIL, 2021).

Apesar da maioria dos casos evoluírem benignamente, algumas condições clínicas são consideradas de risco para o desenvolvimento de complicações, a exemplos de indivíduos maiores de 60 anos; cardiopatas descompensados (insuficiência cardíaca, infartados, revascularizados, portadores de arritmias e hipertensão arterial descompensada); pneumopatias graves (dependentes de oxigênio, portadores de asma moderada ou grave, DPOC); imunodeprimidos; portadores renais crônicos em estágio avançado e diabéticos (SILVA; OLIVEIRA, 2020).

3.3. Agente etiológico da doença

3.3.1. Definições

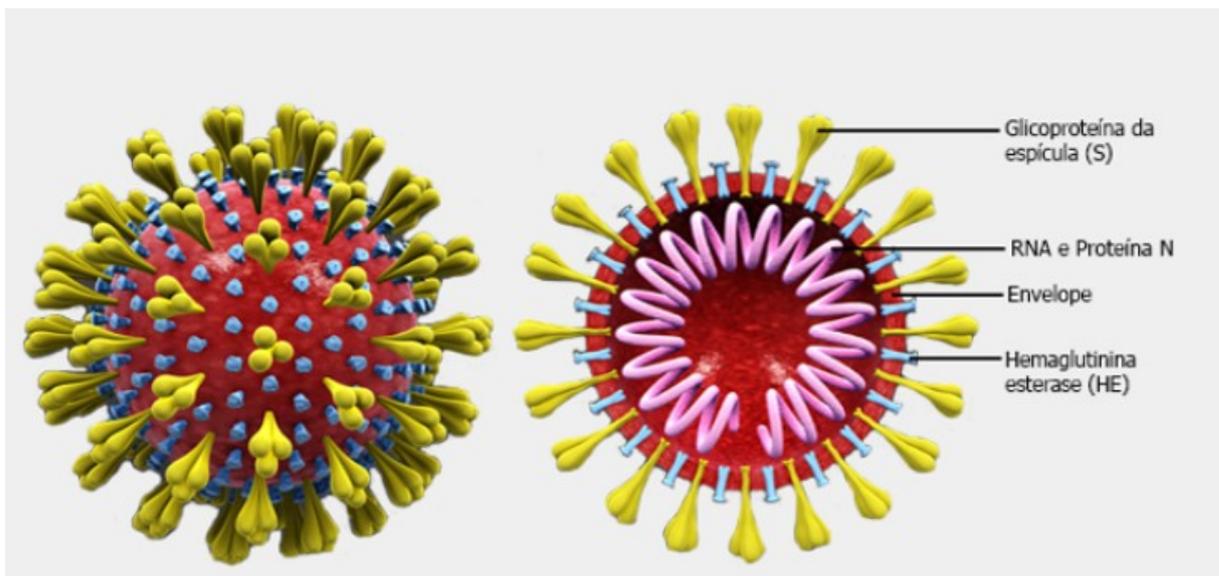
Os coronavírus (CoVs) representam uma família diversificada de vírus de RNA de fita simples. Pertencem à ordem de *Nidovirales*, subordem *Coronavirineae* e família

Coronaviridae. A família *Coronaviridae* possui a subfamília *Orthocoronavirinae*, que abrange quatro gêneros: *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus* e *deltacoronavirus*. Os alfacoronavírus e os betacoronavírus infectam exclusivamente mamíferos, ao passo que os gammacoronavírus e deltacoronavírus infectam diferentes hospedeiros, mais comum em aves. As infecções por coronavírus humanos e animais resultam, principalmente, em enfermidades respiratórias e entéricas (COORMAN *et al.*, 2018; IHME, 2020).

Estima-se que o gênero Alfa é responsável por causar infecções leves e o Beta é detectado em patologias graves como o SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 e o MERS, que ocasionam danos severos no trato respiratório em humanos infectados. O SARS-CoV-2 é o vírus que causa a COVID-19, doença potencialmente grave, de elevada transmissibilidade e de distribuição global (SOUZA, *et al.*, 2021).

Os coronavírus foram descritos pela primeira vez na década de 1960. São os maiores vírus de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, esféricos, encapsulados e cercados por uma camada de proteínas. A proteína S, aspecto de espículas, com estrutura com aparência de coroa, determinando o tropismo do vírus e fusão com as células do hospedeiro (SOUZA, *et al.*, 2021) (figura 1).

Figura 1 – Estrutura geral dos Coronavírus



Fonte: <https://www.sbac.org.br/blog/2020/04/06/covid-19/>

Desde muito tempo, alguns coronavírus (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 e HCoV-HKU1) circulam entre a população acarretando infecções respiratórias leves e sazonais. Em contrapartida, a síndrome respiratória aguda grave causada pelo SARS-CoV-2

pode evoluir para graves lesões pulmonares e extrapulmonares com risco de vida (KVOSKI *et al.*, 2021).

3.3.2. Variantes do vírus

Desde o início do aparecimento da COVID-19, investigações genéticas do vírus vêm sendo realizadas em diversos países, revelando que o vírus sofreu múltiplas mutações. Tais transformações são eventos naturais que envolvem a replicação viral e são mais comuns em vírus de RNA. Um pequeno número de mutações no SARS- coV-2 pode ocasionar alterações estruturais no vírus que faça com que este se comporte diferente nas infecções (MICHELON *et al.*, 2021).

No mês de março de 2020, foi detectada uma mutação na proteína S e alterações nos aminoácidos da cadeia do vírus de Wuhan, sendo este chamado de mutação D614G. Essa variação se mostrou com maior poder de infecção *in vitro* (MICHELON *et al.*, 2021).

No início de dezembro de 2020, o Reino Unido identificou a primeira variante denominada de B.1.1.7 e mais recentemente de variante alfa, que carrega 14 definidores de mutação relacionadas à alteração da proteína S e maior afinidade para receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2). Esta cepa apresentou alterações nos aminoácidos que o permite infectar as células mais facilmente, aumentando também a proporção de casos entre crianças e jovens adultos (RAMBAUT *et al.*, 2020; LEE, 2020). Essa mutação já foi encontrada em pelo menos 70 (setenta) países, sendo a responsável pelo agravamento da situação sanitária do Reino Unido e Portugal, entre dezembro de 2020 e janeiro de 2021 (HORBY *et al.*, 2021).

No mesmo mês, a África do Sul detectou uma nova variante chamada de B.1.351 ou variante beta, que apresenta alterações na proteína S e na região de pico no qual as imunoglobulinas neutralizantes se acoplam, permitindo assim o seu escape do sistema imunológico e elevando o risco de reinfecção. Este vírus rapidamente se espalhou para a região do Cabo oriental, sendo encontrado em cerca de 31 (trinta e um) países (NELSON *et al.*, 2021).

No início de 2021, o Japão constatou a presença de outra variante diferente dessas outras duas em quatro viajantes oriundos do Brasil, sendo denominada de variante gamma. Esta mutação já havia sido identificada em Manaus no Brasil em dezembro de 2020, com aproximadamente 12 mutações na proteína S que podem afetar a transmissibilidade e as respostas imunes contra a doença (BUSS *et al.*, 2020).

Atualmente, no Brasil já foram identificadas mais duas novas linhagens P1 e P2 presentes em Manaus e Rio de Janeiro, respectivamente. Estas variantes carregam algumas semelhanças filogenéticas com as do Reino Unido e África do Sul. A linhagem P1 está associada a uma importante evasão do sistema imune ao passo que a P2 exibe uma mutação que permite um maior escape dos anticorpos neutralizantes ao vírus (FARIA *et al.*, 2020; MICHELON *et al.*, 2021).

No primeiro semestre de 2021, a Índia anunciou a circulação de uma nova variante em sua população. Esta é denominada de variante Delta ou B.1.617.2, já foi identificada em mais de 130 países representando uma variante de preocupação por apresentar uma maior transmissibilidade. A variante delta é derivada da linhagem alfa encontrada inicialmente no Reino Unido (WHO, 2021).

3.4. Fisiopatologia envolvida na doença

A transmissão do vírus da COVID-19 se dá pela aspiração de gotículas liberadas por indivíduos contaminados com o vírus, que adentra no sistema respiratório ao atravessar a membrana das mucosas nasal e laríngea do hospedeiro (XU *et al.*, 2020).

O início da infecção pelo SARS-Cov-2 se inicia com a ligação da proteína S viral aos receptores de entrada celular, que é a ECA-2. Esse receptor está expresso nos cardiomiócitos, pneumócitos, epitélio renal e gastrointestinal humanos (KANG *et al.*, 2020). A expressão, bem como a distribuição tecidual dos receptores de entrada de cada indivíduo influenciam no tropismo do coronavírus e em sua patogenicidade. Já no ambiente intracelular, os coronavírus replicam seu RNA genômico para produzir cópias que serão incorporadas às partículas virais recém-produzidas. Estas, então, passam a produzir proteínas acessórias e específicas que estão relacionadas à modulação das respostas do hospedeiro à infecção e determinam sua patogenicidade viral (NOMBURG; MEYERSON; DICAPRIO, 2020).

Os vírus promovem a regulação negativa do receptor ECA-2, assim a regulação do sistema renina-angiotensina é prejudicada e tende a causar lesões em órgãos importantes como pulmão, coração e rins (JAVANMARD; HESHMAT-GHAHDARIJANI; VASEGHI, 2020).

A partir da replicação dos vírus nos pneumócitos tipo II, há a formação de danos no parênquima pulmonar acarretando uma resposta local com recrutamento de leucócitos, vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular (IBA *et al.*, 2019). Com isso, os pneumócitos tornam-se hiperplásicos com formação de exsudato e infiltrado inflamatório

multinucleado. Isso ocasiona hipoxemia e lesão cardiovascular, podendo evoluir para a síndrome respiratória aguda grave (GENG *et al.*, 2020).

Além disso, há o desenvolvimento de uma resposta imune intensa com a produção de citocinas pró-inflamatórias de forma exacerbada, condição denominada de “tempestade de citocinas”. A presença das interleucinas 6 e 9 que são produzidas por leucócitos e macrófagos ativados, ativa outros linfócitos B e T induzindo a formação de proteínas de inflamação de fase aguda, como a proteína C reativa (SCHULTE; BERNHAGEN; NASCIMENTO *et al.*, 2020). A elevação das citocinas séricas ocasiona injúria a órgãos vitais podendo resultar na falência múltipla de órgãos, sepse e danos vasculares e miocárdicos (KANG *et al.*, 2020).

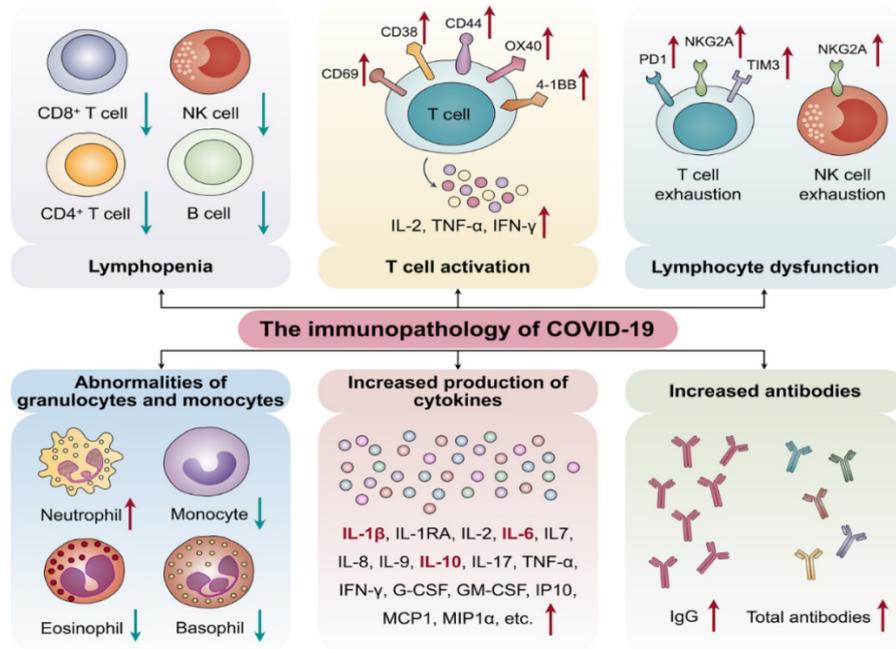
Por volta do sétimo ao décimo segundo dia dos sintomas, transcorrem as complicações da COVID-19 (HUANG *et al.*, 2020, WANG *et al.*, 2020). As manifestações clínicas de ordem grave da infecção são marcadas por uma ação inflamatória acentuada, com a presença de monócitos, linfócitos, neutrófilos e macrófagos, além de interferon gama, interleucinas 1 e 6 e fator de necrose tumoral – TNF (NASCIMENTO *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2020). A intensa resposta inflamatória causa um estado de hipercoagulabilidade e isquemia que são exacerbados pela hipoxemia (ZHANG; SUN; FENG, 2020; WANG *et al.*, 2020).

Os padrões imunológicos da doença (Figura 2) compreendem linfopenia, ativação e disfunção de linfócitos, anormalidades nos granulócitos e monócitos, elevação na produção de citocinas e imunoglobulinas. A linfopenia é uma característica presente nos portadores da COVID-19, principalmente nos quadros graves, no qual os linfócitos CD69, CD38 e CD44 apresentam expressão aumentada, além de que esses pacientes apresentam um fenótipo de memória com altos níveis de IFN- γ , TNF- α e IL-2 (LI *et al.*, 2020; DIAO *et al.*, 2020).

A expressão de neutrófilos também é maior, ao passo que eosinófilos, basófilos e monócitos têm seus percentuais reduzidos.

As citocinas IL-1 β , IL-6 e IL-10 têm sua formação aumentada. Os níveis de IgG ficam elevados há um título mais alto de anticorpos totais (HUANG *et al.*, 2020; ZHAO *et al.*, 2020; QIN *et al.*, 2020).

Figura 2 – Mecanismos imunológicos envolvidos na infecção por COVID-19



Fonte: LI *et al.*, 2020.

3.5. Manifestações clínicas

O espectro de infecção pelo vírus SARS-CoV-2 é amplo, apresentando clinicamente três quadros principais: portadores assintomáticos, pacientes com pneumonia em diferentes níveis de gravidade e portadores com a doença respiratória aguda (HUANG; WANG; LI, 2020).

As manifestações clínicas mais comuns são: febre, fadiga, dor e tosse, que podem ser acompanhadas pela presença de secreção respiratória, diarreia e hemoptise (LAI *et al.*, 2020). Os sintomas iniciais, geralmente, se assemelham aos de infecções respiratórias virais como gripes e resfriados. Todavia, os sintomas de febre alta e dispneia são os principais achados clínicos que diferem a COVID-19 de outras infecções respiratórias (WHO, 2020; BRASIL, 2020).

A COVID-19 também pode acometer o sistema nervoso central ocasionando ansiedade, rebaixamento dos níveis de consciência, prejuízo da memória, alucinações, alterações de humor, agitações, neuralgia, anosmia e ageusia. Outras manifestações neurológicas como meningite, acidente vascular encefálico, encefalite, encefalopatia necrosante aguda (ENA) e Síndrome de Guillian-Barré estariam associadas à neuroinflamação e a elevada concentração de citocinas séricas (ACCORSI *et al.*, 2020).

A maior parte dos pacientes com COVID-19 apresentam bom prognóstico e evolução da doença. No entanto, aqueles indivíduos idosos ou que apresentem comorbidades tais como diabetes e doenças renais e cardiovasculares tendem a progredir para um quadro mais grave com o desenvolvimento de pneumonia e a síndrome do desconforto respiratório agudo, com

alterações cardíacas, hepáticas e renais (GUO *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020). Portanto, aqueles pacientes com febre alta, dispneia e taquipneia exigem uma maior assistência médica (OPAS, 2020).

Os quadros graves ou críticos do novo coronavírus compreendem manifestações de dispneia, hipoxemia, elevado comprometimento pulmonar nos exames de imagem, insuficiência respiratória, choque séptico, além da insuficiência de múltiplos órgãos (WU; MCGOOHAN, 2020). Atualmente, o desenvolvimento de trombose, hipercoagulabilidade e isquemia também foram associados a intensa resposta inflamatória que ocorre na patogênese da COVID-19 e que também tendem a deixar o indivíduo em um quadro grave (ZHAN; SUN; FENG, 2020; XIAOHONG; TINGYUAN, ZHICHENG, 2020).

Já em crianças e adolescentes, a COVID-19 tende a apresentar quadros clínicos mais brandos com uma letalidade muito inferior quando comparada aos adultos (DI NARDO *et al.* 2020; SAFADI, 2020). Segundo Rabha *et al.* (2020) febre, coriza e tosse são os sintomas mais comuns. Em crianças mais jovens pode haver inapetência, irritabilidade, tosse com desconforto respiratório e sintomas gastrointestinais (RABHA *et al.*, 2020).

3.6. Diagnóstico da COVID-19

O diagnóstico da COVID-19 compreende a realização de exames laboratoriais como RT-PCR e testes imunológicos, exames de imagens entre outros, além da anamnese clínica. Até o presente momento, o RT-PCR consiste no padrão de referência para confirmar o diagnóstico pelo vírus diante de achados radiológicos que indiquem suspeita (XIE *et al.*, 2020; ZU *et al.*, 2020). Com essa técnica, é possível a identificação do RNA viral a partir da coleta de *swab* nasal ou orofaríngeo. O diagnóstico é considerado positivo quando há a detecção de dois marcadores genéticos diferentes (VIEIRA. EMELY; ANDRIOLO, 2020).

O Ministério da Saúde recomenda que o RT-PCR seja realizado entre o terceiro e sétimo dia de sintomas, podendo ainda ser coletado até o décimo dia. Mas, a partir do sétimo dia, a positividade do teste cai chegando a 45% entre os dias 15 e 39 (BRASIL, 2020).

O exame de tomografia do tórax é considerado como primeira linha mediante a suspeita de infecção pelo coronavírus. Este exame permite detectar manifestações pulmonares precoces com alta sensibilidade (ZU *et al.*, 2020; KANNE *et al.*, 2020).

Pode haver também a realização de testes rápidos ou testes laboratoriais remotos no qual há a pesquisa de anticorpos séricos por métodos manuais e que oferecem um resultado de forma rápida (entre 10 a 30 minutos). Outros testes rápidos incluem também a pesquisa por antígenos virais em materiais biológicos como nariz e garganta. No entanto, estes testes

possuem alguns relatos de deficiências de desempenho e, portanto, necessitam de avaliação e validação por laboratórios (VIEIRA; EMELY; ANDRIOLO, 2020).

Por fim, os testes imunológicos (ELISA - *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* e imunofluorescência) pesquisam a presença de anticorpos IgG e IgM para o coronavírus em indivíduos com infecção atual ou pregressa. O IgM tende a ser detectável a partir de três a seis dias após a infecção, ao passo que o IgG a partir de oito dias, sendo que ambos podem se manter positivos após a resolução da infecção (LI *et al.*, 2020).

3.7. Terapêutica utilizada na COVID-19

A base da terapêutica utilizada no tratamento da COVID-19 compreende o manejo sintomático e na oxigenoterapia, com ventilação mecânica para aqueles pacientes com insuficiência respiratória e com baixa oxigenação, além das medidas não farmacológicas e farmacológicas (CAO, 2020).

3.7.1. Tratamento não farmacológico

Entre as medidas terapêuticas indicadas pelo Ministério da Saúde e outros órgãos internacionais de saúde, estão as não farmacológicas, a exemplo do distanciamento social, etiqueta respiratória, uso de máscaras, higienização das mãos e de ambientes, isolamento de casos suspeitos e confirmados e quarentena dos contactantes dos casos de COVID-19 (CONASEMS, 2021).

Ademais, o Ministério da Saúde recomenda a vacinação para a população, especialmente para os grupos prioritários de acordo com o Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação. Juntas, estas medidas devem controlar a transmissão do SARS-CoV-2, além de permitir a retomada gradual das atividades desenvolvidas por diversos setores e o retorno seguro do convívio social (CONASEMS, 2021).

Vacinas eficazes e seguras já são uma realidade, atualmente, no combate contra a COVID-19. Diversas vacinas já foram aprovadas e seguem sendo utilizadas, tais como Coronavac, Pfizer, Oxford / Astrazeneca, Sinopharm, Janssen, Novavax, dentre outras. No Brasil, quatro vacinas estão sendo distribuídas à população: a Coronavac, Janssen Pfizer e Oxford/AstraZeneca (PROGRAMA RADIS DE COMUNICAÇÃO E SAÚDE, 2021).

3.7.2. Tratamento farmacológico

Desde que a OMS declarou situação de pandemia, medidas de profilaxia vêm sendo adotadas mundialmente para reduzir impactos sanitários. No que diz respeito ao tratamento

medicamentoso da COVID-19, os dados sobre eficácia e segurança de alguns medicamentos ainda são incipientes (ISMP, 2020). Grande parte dos pacientes (> 80-85%) com a doença se recupera sem a ajuda de nenhum tipo de tratamento, no entanto, com frequência, essa taxa de recuperação tem sido constantemente atribuída ao uso de medicamentos sem comprovação científica, pela população. A disseminação equivocada de informações sobre tratamentos sem comprovação coloca em risco a disponibilidade de determinados medicamentos que outras pessoas necessitam, além das pessoas, acabarem flexibilizando algumas medidas preventivas acreditando que estão protegidas (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020).

Alguns dos medicamentos relacionados ao uso na COVID-19 são paracetamol, dipirona, ibuprofeno, oseltamivir, noradrenalina, rivaroxabana, enoxaparina, azitromicina, remdesivir, lopinavir/ritonavir, tocilizumabe, cloroquina e hidroxicloroquina, nitaxozanida e ivermectina (LIU *et al.*, 2020; CAO, 2020; ROSENBERG *et al.*, 2020; CONITEC, 2021).

Poucos tratamentos farmacológicos mostraram-se eficazes no tratamento de pacientes hospitalizados da COVID-19. O tocilizumabe mostrou benefícios na prevenção de desfechos relevantes clinicamente que compreenderam a mortalidade e evolução para ventilação mecânica naqueles pacientes em uso de oxigênio suplementar (HORBY *et al.*, 2021).

Segundo a revisão sistemática publicada por CONITEC (2021), há incertezas sobre a utilização da anticoagulação terapêutica, que estaria relacionada ao aumento do risco de sangramento impedindo assim estes medicamentos sejam indicados na rotina. Seu uso deve ser feito em doses profiláticas para o tromboembolismo venoso. Por sua vez, os medicamentos antimicrobianos só devem ser utilizados em casos confirmados ou de suspeita de infecção bacteriana associada, não devendo ser empregado na rotina do paciente com COVID-19 (CONITEC, 2021).

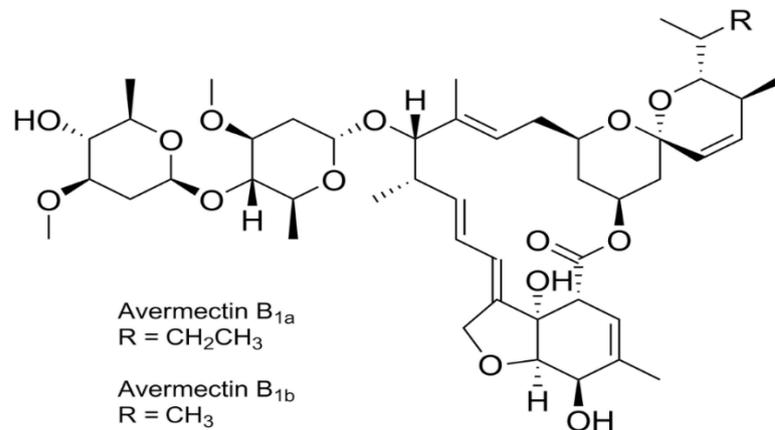
De acordo com Sousa *et al.* (2021), revisões sistemáticas realizadas em 2020 sugerem que o remdesivir pode ter benefícios no tratamento de pacientes com a COVID-19, no entanto, a qualidade da evidência é baixa. Outro limitante seria o seu alto custo.

Já a dexametasona segue sendo como um dos poucos medicamentos recomendados para o tratamento de pacientes com COVID-19 de forma grave, em virtude de que a droga foi capaz de reduzir 1/5 de mortalidade nos pacientes em uso de oxigênio e 1/3 nos indivíduos submetidos à ventilação mecânica. No entanto, não mostrou benefícios em pacientes considerados leves (MASON, 2020; LAMOTAGNE *et al.*, 2020).

3.8. Ivermectina

A ivermectina (Figura 3) consiste em um antiparasitário que atua contra uma ampla gama de helmintos e artrópodes. O fármaco é considerado seguro e efetivo para seres humanos, sendo utilizado em algumas campanhas de saúde pelo mundo. É a primeira escolha de fármaco para a oncocercose, doença causadora da cegueira do rio (RANG DALE, 2020).

Figura 3 – Estrutura química da ivermectina



Fonte: Toronto Research Chemicals (2021).

Quimicamente, consiste em uma lactona macrocíclica semi-sintética derivada das avermectinas, uma classe isolada de produtos de fermentação do *Streptomyces avermitilis*. O mecanismo de ação compreende a abertura dos canais de cloreto regulados por glutamato nos nematódeos o que gera um bloqueio neuromuscular e consequente paralisia do parasita. Outro local em que a ivermectina atua é por ligação alosterica no receptor nicotínico da acetilcolina, causa aumento na transmissão, o que leva à paralisia motora; ou ligando-se a receptores de GABA. Suas principais indicações clínicas incluem o tratamento da oncocercíase, ascariíase, estrogoloidíase, *Larva migrans* e escabiose (RANG DALE, 2020).

A ivermectina é contraindicada para aqueles pacientes com hipersensibilidade já conhecida a ivermectina, para crianças com peso inferior a 15 kg ou menores de 5 anos de idade e para os portadores de meningite ou outras afecções do Sistema Nervoso Central devido aos seus efeitos nos receptores GABAérgicos no cérebro. De modo geral, as reações

adversas relacionadas à ivermectina são de natureza transitória podendo ocasionar: diarreia, náusea, astenia e dor abdominal, anorexia, constipação, vômitos, tontura, sonolência, vertigem, tremor, prurido, erupções e urticária (ABBOT, 2014; MARRA *et al.*, 2021; RANG DALE, 2020).

Sua utilização na gravidez e na durante a amamentação deve ser realizado em último caso e sob supervisão clínica, visto que a ivermectina atravessa a barreira placentária e é excretada no leite (RANG DALE, 2020).

No tocante às interações medicamentosas associadas a ivermectina, este medicamento deve ser evitado a administração junto aos outros depressores do Sistema Nervoso Central, em virtude da ação sinérgica da combinação. Assim, medicamentos ansiolíticos, hipnóticos, analgésicos, antidepressivos e até mesmo o álcool devem ser evitados de usar concomitantemente (ABBOT, 2014).

Seu emprego como opção terapêutica na COVID-19 deu-se devido a estudos *in vitro* que apresentaram atividade antiviral. Alguns estudos realizados em laboratórios demonstraram que a ivermectina reduz a replicação de alguns vírus de RNA 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 proteico de replicação viral (CALY *et al.*, 2020).

A ação antiviral da ivermectina já vem sendo estudada antes do aparecimento do SARS-coV-2. Um dos primeiros estudos que abordou os efeitos antivirais da ivermectina foi realizado por Wagstaff *et al.*, 2011 que avaliou seu uso no Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1. Foram realizados estudos *in vitro* para avaliar sua atividade antiviral mediante o zika vírus, vírus da dengue, SARS-coV-2, influenza, HIV tipo 1, entre outros (HEIDARY; GHAREBAGHI, 2020). A tabela a seguir apresenta alguns estudos realizados que analisaram a ação da ivermectina sobre vírus de RNA e DNA (tabela 2).

Segundo Person *et al.* (2021), como a maioria dos estudos acerca da ivermectina na atual pandemia faz referência a achados *in vitro*, seriam necessárias mais pesquisas e revisões sistemáticas com metodologia adequada que avaliem o nível de evidência desse fármaco na COVID-19.

Tabela 2 – Estudos *in vitro* da ação antiviral da ivermectina contra vírus de RNA e DNA

| Autor e ano | Vírus estudado | Família | Gênero |
|-------------------------------|----------------|----------------------|----------------------|
| VÍRUS DE RNA | | | |
| CALY <i>et al.</i> , 2020 | SARS-CoV-2 | <i>Coronaviridae</i> | <i>Coronaviridae</i> |
| BARROWS <i>et al.</i> , 2016; | Zika vírus | <i>Flaviviridae</i> | <i>Flavivirus</i> |

| | | | |
|--|---|-------------------------|----------------------------|
| KETKAR <i>et al.</i> , 2019; KHALIL; AMRAH, 2018; JI; LUO, 2020; SURNAR <i>et al.</i> , 2019; WANG, <i>et al.</i> , 2020. | | | |
| TAY, <i>et al.</i> 2013; WAGSTAFF, <i>et al.</i> , 2012; YANG <i>et al.</i> , 2020; MASTRANGELO <i>et al.</i> , 2012; FRASER <i>et al.</i> , 2014; CROCI <i>et al.</i> , 2016 | Dengue vírus | <i>Flaviviridae</i> | <i>Flavivirus</i> |
| MASTRANGELO <i>et al.</i> , 2012 | Febre Amarela vírus | <i>Flaviviridae</i> | <i>Flavivirus</i> |
| MASTRANGELO <i>et al.</i> , 2012 | Febre do Nilo vírus | <i>Flaviviridae</i> | <i>Flavivirus</i> |
| ATKINSON <i>et al.</i> , 2018 | Hendra vírus | <i>Paramyxoviridae</i> | <i>Henipavirus</i> |
| AZEEM <i>et al.</i> , 2015 | Newcastle vírus | <i>Paramyxoviridae</i> | <i>Henipavirus</i> |
| LUNDBERG <i>et al.</i> , 2013 SHECHTER <i>et al.</i> , 2017 | Vírus da encefalite equina venezuelana | <i>Togaviridae</i> | <i>Alphavirus</i> |
| VARGHESE <i>et al.</i> , 2016 | Chikungunya vírus | <i>Togaviridae</i> | <i>Alphavirus</i> |
| VARGHESE <i>et al.</i> , 2016 | Vírus da Floresta Semliki | <i>Togaviridae</i> | <i>Alphavirus</i> |
| VARGHESE <i>et al.</i> , 2016 | Sindbis vírus | <i>Togaviridae</i> | <i>Alphavirus</i> |
| GOTZ <i>et al.</i> , 2016 | Influenza aviária tipo A | <i>Orthomyxoviridae</i> | <i>Alphainfluenzavirus</i> |
| LEE; LEE, 2016 | Vírus da Síndrome Respiratória e reprodutiva porcina | <i>Arteriviridae</i> | <i>Artevirus</i> |
| WAGSTAFF, <i>et al.</i> , 2011; WAGSTAFF, <i>et al.</i> , 2012 | Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 | <i>Retroviridae</i> | <i>Lentivirus</i> |
| VÍRUS DE DNA | | | |
| SLONSKA <i>et al.</i> , 2013 | Hepervírus equino tipo 1 | <i>Herpesviridae</i> | <i>Varicellovirus</i> |
| LV <i>et al.</i> , 2018 | Vírus da Pseudo raiva | <i>Herpesviridae</i> | <i>Varicellovirus</i> |
| BENETT <i>et al.</i> , 2015 | Poliomavírus | <i>Polyomaviridae</i> | <i>Polyomavirus</i> |
| WANG <i>et al.</i> , 2019 | Circovírus porcino tipo 2 | <i>Circoviridae</i> | <i>Circovirus</i> |

Fonte: ADAPTADO de HEIDARY; GHAREBAGHI (2020).

Até a metade de 2020, de acordo com a *Clinical Trials*, havia 31 estudos clínicos sendo conduzidos em todo o mundo envolvendo o uso de ivermectina isolada ou em associação, contra COVID-19 (ESPREADICO JUNIOR *et al.*, 2020; HEIDARY; GHAREBAGHI, 2020).

4. METODOLOGIA

4.1. Tipo de estudo

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa acerca dos estudos farmacológicos que abordam os efeitos antivirais da ivermectina no tratamento da COVID-19.

Segundo Sousa, Silva e Carvalho (2010), a revisão integrativa consiste em uma metodologia de abordagem mais ampla quanto às revisões já que inclui estudos experimentais e não experimentais, permitindo uma compreensão completa do fenômeno a ser analisado. Este ainda proporciona a busca de evidências, a síntese do conhecimento e a incorporação de sua aplicabilidade de resultados significativos na prática.

4.2. Procedimentos

A elaboração da presente revisão integrativa compreendeu as seguintes etapas:

4.2.1 Etapa 1: Definição da pergunta norteadora a ser respondida

A primeira etapa consistiu em nortear a construção da presente revisão integrativa, e para tal foi utilizada a seguinte pergunta: Quais são os efeitos antivirais observados nos estudos utilizando a ivermectina relacionados à COVID-19?

4.2.2 Etapa 2: Realização da busca nas bases de dados para identificar e coletar o maior número de pesquisas relevantes conforme critérios pré-estabelecidos

A busca nas bases de dados foi realizada utilizando os descritores cadastrados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde. As palavras-chave selecionadas para a busca compreenderão: ivermectina, COVID-19, SARS-coV-2 e atividade antiviral.

A busca foi feita nas seguintes bases de dados: Scielo, PubMed, MEDSCAPE, Medline, Lilacs e BVS, foram selecionados artigos científicos publicados entre os anos de 2020 a 2021, escritos na língua inglesa, espanhola ou portuguesa. Todos os artigos selecionados estavam disponíveis de forma online e completa. Para integrar a discussão dos dados desta pesquisa foi realizada uma nova pesquisa na literatura.

4.2.3 Etapa 3: Análise dos critérios empregados nos estudos selecionados para determinar se estão dentro da metodologia

Para selecionar os artigos foi realizada uma leitura exploratória, no qual foram analisados os títulos, data de publicação e resumo dos trabalhos com o objetivo de avaliar se estes atendiam aos critérios de inclusão e exclusão descritos. Os estudos selecionados constituíram a amostra e foram acessados na íntegra para a posterior leitura e avaliação.

Os artigos foram selecionados conforme os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

a) Critérios de inclusão: estudos experimentais e farmacológicos que abordassem os efeitos antivirais da ivermectina na COVID-19, desde 2020, e que estivessem escritos na língua portuguesa, inglesa ou em espanhol.

b) Critérios de exclusão: aqueles estudos com metodologia que não fosse experimental ou que abordaram o novo coronavírus, ou ainda aqueles estudos que não estavam disponíveis na íntegra para a leitura.

4.2.4 Etapa 4: Avaliação de maneira sistemática dos estudos selecionados

Foi realizada uma leitura seletiva visando observar os dados e resultados dos artigos de forma mais aprofundada para posteriormente registrar as informações retiradas da fonte de acordo com os objetivos do presente estudo. Além de observar se os artigos contribuíram para a questão norteadora do estudo.

4.2.5 Etapa 5: Interpretação e síntese dos dados

Esta etapa consistiu em organizar, quantificar e registrar tais dados, no qual foi executada a escrita dos resultados do presente estudo, além da elaboração dos gráficos e tabelas.

Após a descrição dos resultados, o último passo efetuado foi a discussão desses, no qual foi realizado um outro levantamento da literatura para comparar e avaliar tais resultados.

4.3. Análise dos dados

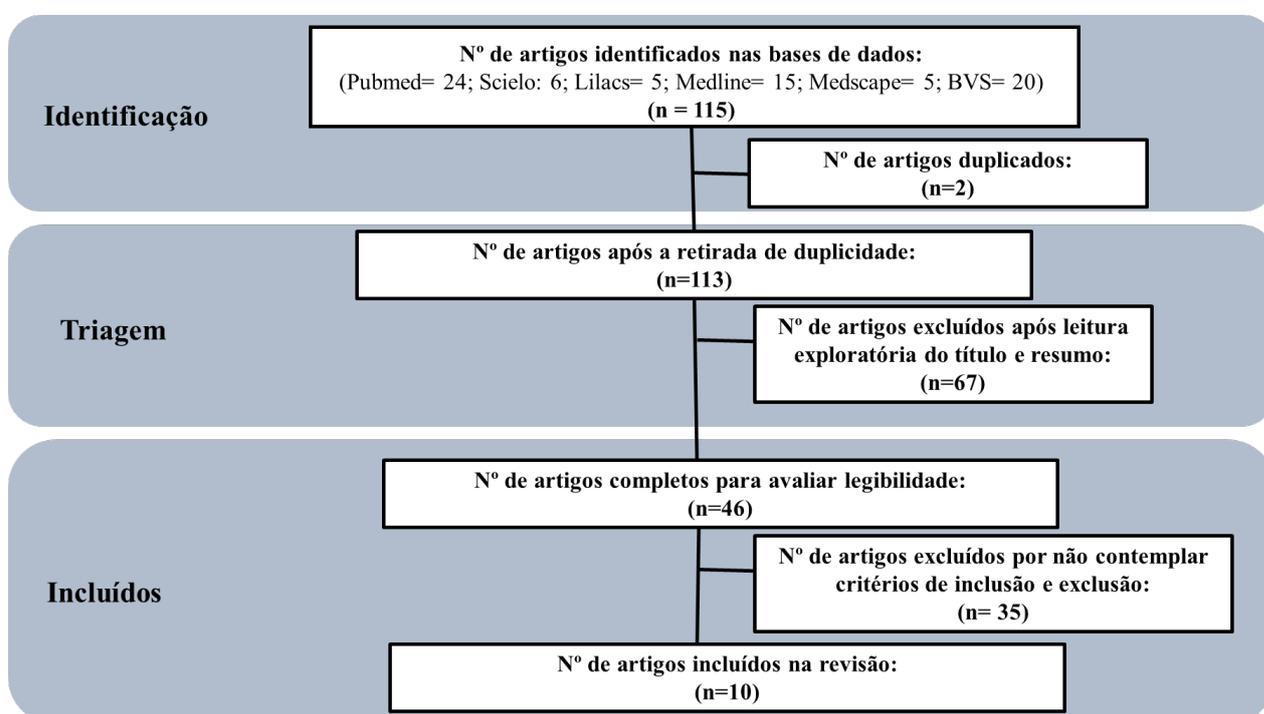
A presente pesquisa foi analisada através de uma leitura avaliativa com a organização e registro das informações selecionadas. Para quantificar os dados utilizou-se cálculos de média e porcentagem, com a criação de tabelas e gráficos para uma melhor explanação. Além de que houve a comparação e discussão dos resultados encontrados e a literatura.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O SARS-CoV-2 acarretou impactos mundiais e em múltiplos âmbitos da sociedade, o que levou os governos e a comunidade científica a buscar alternativas terapêuticas que controlassem a transmissão da doença e as implicações que esta trouxe para os serviços de saúde. Com um arsenal terapêutico reduzido, torna-se relevante o encontro de medicamentos e terapias de combate a COVID-19. Assim, observa-se o aumento no número de prescrições com o fármaco ivermectina para pacientes diagnosticados com COVID-19 (MELO; DUARTE, MORAES, *et al.*, 2021).

O Fluxograma 1 apresenta a estratégia utilizada para a pesquisa nos bancos de dados e a seleção dos estudos que constituíram a amostra da presente pesquisa.

Fluxograma 1 – Estratégia de busca nas bases de dados e seleção dos estudos da amostra



Fonte: Dados do autor, 2021.

A estratégia de busca totalizou 115 artigos, sendo 24 na Pubmed, 6 na Scielo, 5 no Lilacs, 15 na Medline, 5 no Medscape e 20 na BVS. Foram encontrados 2 artigos duplicados nesta primeira busca, restando 113 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos destes estudos, 67 foram excluídos por não atenderem aos critérios de seleção especificados. Assim, 46 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, sendo que apenas 10 atenderam os critérios de inclusão e foram incluídos na amostra da presente revisão.

Os estudos incluídos na revisão envolveram ensaios experimentais, no qual compreenderam dois estudos pré-clínicos: um foi *in vitro* utilizando cultivo de células Vero-hSLAM infectadas pelo SARS-CoV-2 e um outro foi realizado *in vivo* utilizando camundongos; e oito ensaios clínicos que buscaram avaliar a eficácia no uso da ivermectina na COVID-19. As características desses estudos estão apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Caracterização dos estudos incluídos na amostra desta revisão

| Autor e ano | Título | Objetivos |
|--------------------------------|--|--|
| CALY <i>et al.</i> , 2020 | <i>The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro</i> | Determinar a atividade antiviral <i>in vitro</i> da ivermectina mediante células Vero-hSLAM infectadas pelo vírus SARS-CoV-2. |
| AREF <i>et al.</i> , 2021 | <i>Clinical, Biochemical and Molecular Evaluations of Ivermectin Mucoadhesive Nanosuspension Nasal Spray in Reducing Upper Respiratory Symptoms of Mild COVID-19</i> | Avaliar a eficácia terapêutica de uma nano suspensão mucoadesiva de ivermectina spray intranasal no tratamento de pacientes com COVID-19 leve. |
| ÁREVALO <i>et al.</i> , 2021 | <i>Ivermectin reduces in vivo coronavirus infection in a mouse experimental model</i> | Testar a eficácia da ivermectina para o tratamento de camundongos com vírus da hepatite (MHV), um coronavírus de RNA da família tipo 2 semelhante ao SARS-CoV-2. |
| BEHERA <i>et al.</i> , 2021 | <i>Role of ivermectin in the prevention of SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study</i> | O estudo teve como objetivo explorar a associação entre a profilaxia com ivermectina e o desenvolvimento de infecção por SARS-CoV-2 nos trabalhadores de saúde. |
| CIAPPONI; CABRERA, 2021 | <i>La ivermectina no redujo el tiempo de resolución de los síntomas en adultos con COVID-19 leve</i> | Determinar a eficácia da ivermectina como tratamento para a COVID-19 leve em comparação com placebo. |

| | | |
|-------------------------------|--|---|
| GALAN <i>et al.</i> , 2021 | <i>Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection</i> | Avaliar a eficácia da cloroquina, hidroxicloroquina e ivermectina em casos graves de COVID-19, além de identificar preditores de mortalidade nesse grupo de pacientes. |
| MAHMUD <i>et al.</i> , 2021 | <i>Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial</i> | Avaliar se a ivermectina combinada com doxiciclina reduz o quadro clínico e o tempo de recuperação em adultos com infecção por COVID-19. |
| ROY <i>et al.</i> , 2021 | <i>Evaluation of Ivermectin as a Potential Treatment for Mild to Moderate COVID-19: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial in Eastern India</i> | Testar a eficácia da ivermectina em casos leve e moderado de COVID-19. |
| SAMAH <i>et al.</i> , 2021 | <i>Effects of a Single Dose of Ivermectin on Viral and Clinical Outcomes in Asymptomatic SARS-CoV-2 Infected Subjects: A Pilot Clinical Trial in Lebanon</i> | Determinar a eficácia da ivermectina na produção de benefícios clínicos e na redução da carga viral de SARS-CoV-2 entre indivíduos assintomáticos com teste positivo para esse vírus no Líbano. |
| VALLEJOS <i>et al.</i> , 2021 | <i>Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo controlled trial</i> | Determinar se o tratamento com ivermectina pode prevenir a hospitalização em indivíduos com COVID-19 precoce. |

Fonte: Dados do autor, 2021.

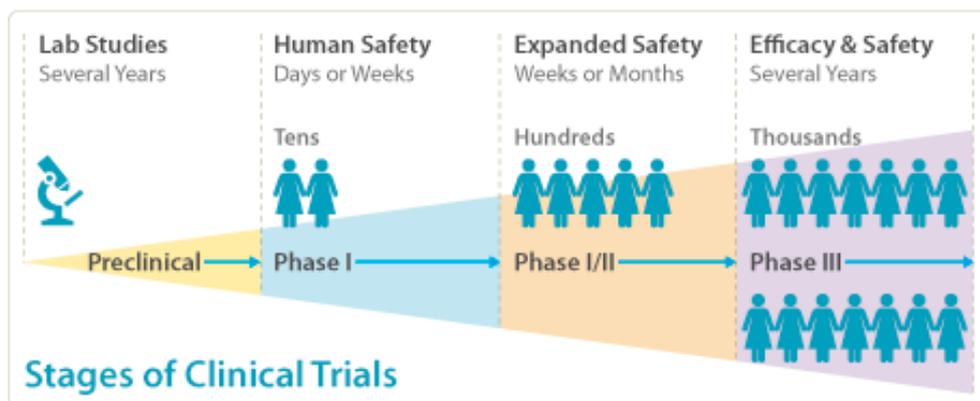
Árevalo *et al.* (2021), realizou um estudo *in vivo* utilizando camundongos infectados sendo tratados com ivermectina em comparação a um grupo controle, no intuito de avaliar alguns parâmetros bioquímicos e histopatológicos hepáticos dos animais. O grupo de pesquisadores observou que os camundongos infectados e imediatamente tratados com ivermectina apresentaram redução da carga viral hepática após cinco dias de infecção, o que foi relacionado a inibição da replicação dos vírus pela ivermectina. Na análise histológica, os fígados dos camundongos infectados e não tratados apresentaram pior prognóstico com necrose hepatocelular severa e infiltração linfoplasmática inflamatória. Já os exames bioquímicos apresentaram comprometimento metabólico e danos hepáticos com aumento das concentrações séricas das transaminases maiores no grupo de controle não tratado.

Os autores concluíram que o tratamento com ivermectina foi eficaz na redução dos efeitos do vírus, o que apoiaria este modelo animal para testar novas terapias de combate ao coronavírus.

Os estudos *in vivo* são realizados dentro de um organismo vivo, enquanto estudos *in vitro* são realizados com linhagens celulares derivadas de seres humanos ou de animais dentro de um tubo de ensaio, ou placa de Petri. No tocante as etapas de realização de pesquisas clínicas para medicamentos (Figura 4) estas são divididas em duas principais fases: pré-clínica e clínica. A fase inicial é a pré-clínica que inclui os testes *in vitro* e *in vivo* em animais. Geralmente os estudos *in vitro* antecedem as pesquisas *in vivo* (NEWS MEDICAL, 2021).

Por sua vez, os ensaios clínicos compreendem 4 fases, e são pesquisas onde determinado grupo de interesse em que se faz uso de uma terapia ou exposição é acompanhado comparando-se com um grupo controle para avaliar segurança e eficácia do objeto de estudo (OLIVEIRA; VELLARDE; SÁ, 2015).

Figura 4 – Estágios da Pesquisa clínica



O estudo pré-clínico realizado por Caly *et al.* (2020), foi um dos primeiros estudos realizados com o SARS-CoV-2, e que levantou a hipótese do uso da ivermectina no tratamento da COVID-19. Os autores verificaram que a ivermectina foi capaz de reduzir 93% do RNA viral presente no sobrenadante das amostras (parte do experimento que indica inibição na liberação de vírions) após 24 horas, além de reduzir 99,8% do RNA viral associados às células infectadas.

Com resultados *in vitro* satisfatórios, muitos tratamentos passaram a ser considerados e estudados na COVID-19, tendo em vista a elevada morbimortalidade associada à doença. Ainda segundo esta pesquisa, os autores formularam a hipótese de que o mecanismo antiviral da ivermectina atua por meio da inibição na replicação do coronavírus. O fármaco age no transportador heterodímero IMP α / β 1, responsável pela importação nuclear das proteínas virais.

Assim, a possível administração da ivermectina na COVID-19 seria no início da infecção, limitando a carga viral e prevenindo a progressão da doença, além de limitar a transmissão interpessoal (CALY *et al.*, 2020).

No entanto, de acordo com Person *et al.* (2021), nem sempre uma resposta detectada em estudos *in vitro*, é reproduzida nos seres humanos por diversos motivos, como limitações do fármaco ou ainda o emprego de doses elevadas que se tornariam tóxicas pra estabelecer níveis terapêuticos eficazes. Por isso são necessários testes clínicos complementares que determinem a segurança e a eficácia desses medicamentos em humanos.

Dos ensaios clínicos presentes na amostra, seis deles eram estudos randomizados, duplos-cego e controlados por placebo. Ao passo que dois estudos eram casos-controle.

A pesquisa clínica randomizada é uma das metodologias mais empregadas visto que, proporciona evidências mais fortes. O estudo duplo-cego tem o objetivo de eliminar interferências por expectativas e viés, pois há uma dupla ocultação, no qual nem o objeto de estudo, nem o examinador sabem o que está sendo utilizado como variável em dado momento (OLIVEIRA; VELLARDE; SÁ, 2015).

Estudo de casos-controle são definidos como pesquisas de modelo retrospectivo que buscam avaliar os indivíduos que possuem a doença (casos) em relação aos que não a têm (controles). O principal objetivo desta pesquisa é verificar a possibilidade de uma associação causal entre a exposição de fatores de risco e a doença em estudo (OLIVEIRA; VELLARDE; SÁ, 2015).

Para avaliar a utilização clínica de um medicamento em humanos, os estudos devem apresentar metodologia adequada para tal. Essas metodologias são divididas por níveis de

evidência (Figura 5). No topo da pirâmide de evidências estão aqueles trabalhos com forte evidência de eficácia e que afirmam o uso terapêutico de determinado fármaco. Os níveis de evidência, do mais robusto para o mais baixo, compreendem respectivamente: 1. Revisões sistemáticas/metanálises; 2. Ensaios clínicos randomizados; 3. Estudos de coorte, 4. Estudos caso-controle, 5. Estudos de séries de casos/ relatos de caso; e 6. Consensos de especialistas, estudos com animais e estudos *in vitro* (OLIVEIRA; VELLARDE; SÁ, 2015).

Figura 5 – Parametrização dos níveis de evidência de estudos clínicos



Fonte: <http://ortodontiadescomplicada.com.br/>

As amostras utilizadas nesses estudos clínicos diferiram conforme apresentado na Tabela 3. Todos os estudos apresentaram amostras populacionais maiores que 100 indivíduos. A maior amostra consistiu em 501 pacientes, ao passo que a menor amostra foi de 100 indivíduos.

Tabela 3 – Amostra dos estudos clínicos incluídos na presente revisão

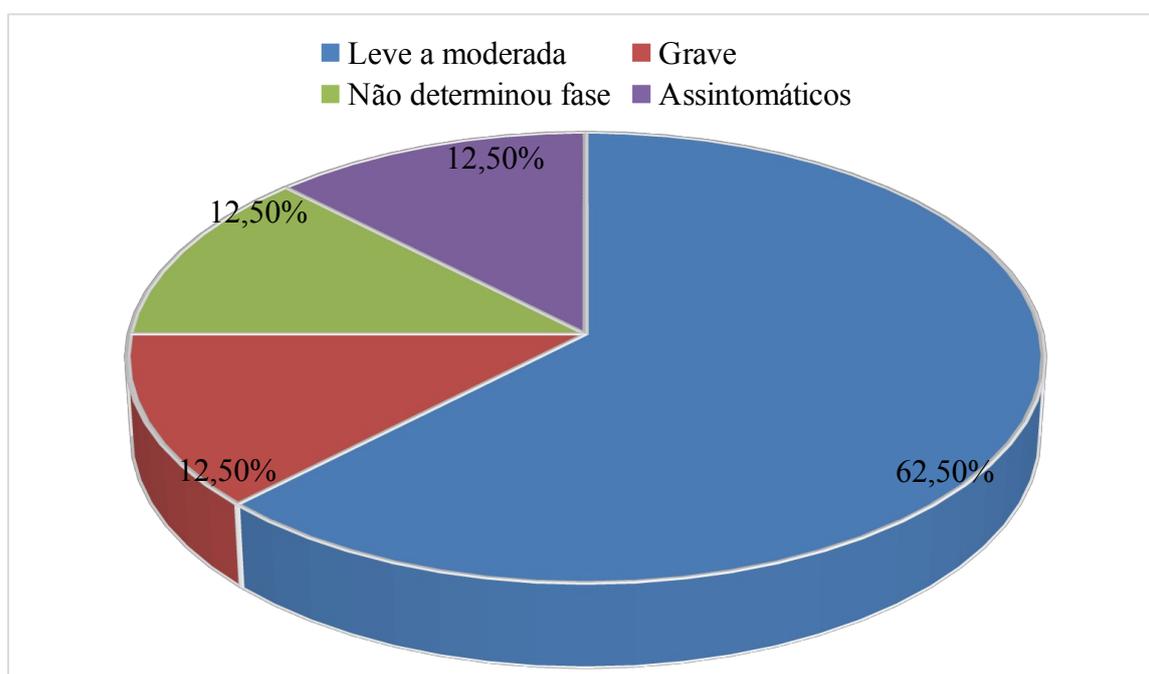
| Autor e ano | Número amostral (n) |
|-------------------------------|----------------------------|
| CIAPPONI; CABRERA, 2021 | 398 indivíduos |
| MAHMED <i>et al.</i> , 2021 | 363 indivíduos |
| AREF <i>et al.</i> , 2021 | 114 indivíduos |
| VALLEJOS <i>et al.</i> , 2021 | 501 indivíduos |
| ROY <i>et al.</i> , 2021 | 112 indivíduos |
| SAMAHA <i>et al.</i> , 2021 | 100 indivíduos |
| GALAN <i>et al.</i> , 2021 | 168 indivíduos |
| BEHERA <i>et al.</i> , 2021 | 372 indivíduos |

Fonte: Dados do autor, 2021.

A população desses estudos incluiu homens e mulheres com faixa etária entre 18 e 54 anos com o diagnóstico de COVID-19 confirmado via teste genético RT-PCR, é o padrão de ouro no diagnóstico da doença. Apenas um estudo utilizou como critério de inclusão que os indivíduos deviam ser profissionais da saúde.

Alguns estudos determinaram em qual fase da doença os pacientes da amostra deveriam estar. 62,5% (n=5) dos estudos foram realizados nas fases leve a moderada, 12,5% (n=1) na fase grave, 12,5% (n=1) não determinaram qual o estágio do paciente com COVID-19 e 12,5% (n=1) eram assintomáticos (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Caracterização percentual do estágio da doença em que estavam os participantes das pesquisas clínicas



Fonte: Dados do autor, 2021.

As doses e esquemas terapêuticos utilizados nesses estudos encontram-se na Tabela 4. Alguns estudos avaliaram o uso isolado da ivermectina, enquanto os outros avaliaram em associações que incluíam a hidroxicloroquina ou cloroquina, doxiciclina, vitamina c e zinco, dentre outros medicamentos.

Tabela 4 – Doses e esquemas terapêuticos adotados pelos estudos clínicos

| Autor e ano | Dose e esquema terapêutico adotado |
|-------------------------|---|
| CIAPPONI; CABRERA, 2021 | Ivermectina 300 mcg/Kg/dia durante 5 dias |

| | |
|-------------------------------|--|
| MAHMED <i>et al.</i> , 2021 | Ivermectina 12 mg + Doxiciclina 10 mg durante 5 dias |
| AREF <i>et al.</i> , 2021 | Spray nasal de ivermectina 2x dia + Protocolo Egípcio: 1. Paracetamol 500 mg por via intravenosa a cada 6 horas. 2. Hidroxicloroquina 500 mg / 12 h com monitoramento rigoroso das funções hepática e renal. 3. Azitromicina 1 g no primeiro dia, depois 500 mg por dia durante 3 dias ou claritromicina 500 mg a cada 12 horas por 7–14 dias. 4. Oseltamivir 150 mg / 12 h por 5 dias. 5. Ácido ascórbico 500 mg / 12 h. 6. Cianocobalamina IV uma vez ao dia |
| VALLEJOS <i>et al.</i> , 2021 | Ivermectina com dose calculada por peso: 80 Kg: 2 comprimidos de 6 mg a cada 24 horas durante dois dias > 80 kg - 110 kg: 3 comprimidos a cada 24 horas durante dois dias > 110 kg: 4 comprimidos de 6 mg a cada 24 horas durante dois dias |
| ROY <i>et al.</i> , 2021 | Ivermectina 12mg dose única |
| SAMAHA <i>et al.</i> , 2021 | Ivermectina em dose única calculada por peso: 45-64 kg: 9mg 65-84 kg: 12 mg > 85 kg: 150 mg |
| GALAN <i>et al.</i> , 2021 | Ivermectina + associações em protocolo: Cloroquina (450 mg, duas vezes no dia 0, e uma vez por dia do dia 1 ao dia 4, dose total 2,7g); Ou hidroxicloroquina (400 mg duas vezes no dia 0, e uma vez diariamente do dia 1 ao dia 4, dose total 2,4 g); Ivermectina (14 mg uma vez no dia 0 + 1 comprimido de placebo no dia 0 e uma vez diariamente do dia 1 ao dia 2, + 1 comprimido de placebo diariamente do dia 3 a 4, dose total de 42 mg). Para participantes abaixo de 55 kg, a dose de ivermectina foi ajustada para 10 mg cada dose. |
| BEHERA <i>et al.</i> , 2021 | Ivermectina 300 µg / kg de peso corporal no Dia 1 e 4 (72 horas de intervalo). Para 40-60 kg: 15mg, 60-80 kg: 18 mg,> 80 kg: 24 mg Dose subsequente: dose uma vez por mês (como acima / kg de peso corporal) a cada 30 dias após última dose. |

A dose terapêutica presente na bula da ivermectina corresponde a 150 mcg/kg até 200 mcg/kg por dia. Doses acima dessas, poderiam ocasionar o desenvolvimento de efeitos adversos que seriam prejudiciais ao paciente (ABBOTT, 2014).

Quanto aos resultados encontrados nesses estudos, estes foram variáveis. CIAPPONI; CABRERA (2021) concluíram que na amostra de pacientes com COVID-19 leve, a administração de ivermectina por cinco dias, em comparação com placebo, não melhorou significativamente o tempo para resolução dos sintomas. Os autores afirmam que essas descobertas não suportam o uso de ivermectina para o tratamento leve da COVID-19, embora mais ensaios possam ser necessários.

Mahmud *et al.* (2021) observou que o tempo médio de recuperação foi de 7 dias no grupo de tratamento e 9 dias para o grupo placebo (razão de risco, 0,73; intervalo de confiança de 95%,0,60–0,90). A proporção de pacientes que positivaram no RT-PCR no dia 14 e cuja doença não progrediu foi significativamente menor no grupo de tratamento do que no grupo de placebo. Os pesquisadores concluíram que os aqueles pacientes com infecção leve a moderada por COVID-19 tratados com ivermectina e doxiciclina se recuperaram mais cedo, e tinham menos probabilidade de progredir para uma doença mais grave.

Aref *et al.* (2021) constatou melhoras no grupo que utilizou o tratamento de spray nasal de ivermectina mais o protocolo (Grupo A) do que o grupo controle (grupo B). No grupo A, 54 pacientes (94,7%) alcançou 2 esfregaços nasofaríngeos de PCR negativos consecutivos em comparação com 43 pacientes (75,4%) no grupo B com $P = 0,004$. A duração da febre, tosse, dispneia e anosmia foram significativamente mais curtos no grupo A do que no grupo B, sem diferença significativa em relação à duração dos sintomas gastrointestinais. Os autores concluem que o spray nasal de ivermectina é seguro e eficaz no tratamento de casos leves

De COVID-19, com rápida eliminação viral e recuperação das manifestações respiratórias (anosmia, tosse e dispneia). O resultado da eficácia da ivermectina na redução os sintomas dos pacientes podem promover os protocolos atuais de tratamento da COVID-19. No entanto, mais estudos devem ser feitos para avaliar o possível papel do spray nasal de nanosuspensão de ivermectina como profilaxia contra infecção por COVID-19.

Vallejos *et al.* (2021) observou que o desfecho primário da hospitalização foi encontrado em 14/250 (5,6%) indivíduos no grupo ivermectina e 21/251 (8,4%) no grupo placebo (odds ratio 0,65; intervalo de confiança de 95%, 0,32-1,31; $p = 0,227$). O tempo de internação não foi estatisticamente diferente entre os grupos. O tempo médio desde a inscrição no estudo para suporte ventilatório mecânico invasivo (MVS) foi de 5,25 dias ($DP \pm 1,71$) no grupo ivermectina e 10 dias ($DP \pm 2$) no grupo placebo ($p = 0,019$). Não houve diferenças estatisticamente significativas nos outros resultados secundários incluindo a negatividade de RT-PCR e resultados de segurança. Chegaram a conclusão que a ivermectina não teve efeito significativo na prevenção da hospitalização de pacientes com COVID-19.

Roy *et al.* (2021) afirma que cerca de um quarto (23,6%) dos pacientes de intervenção e um terço (31,6%) do placebo foram testados negativo para SARS-CoV-2 no 6º dia pelo RT-PCR), o que foi considerado estatisticamente insignificante (taxa proporção (RR): 0,8; Intervalo de confiança de 95% (IC): 0,4-1,4; $p = 0,348$). Concluiu-se que a inclusão de ivermectina no tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderado não pode ser dita com certeza com base nos resultados do estudo, uma vez que mostrou apenas um benefício na alta hospitalar.

Samaha *et al.* (2021) verificou valores irrelevantes estaticamente entre os dois grupos antes do início do regime (dia zero), indicando que os indivíduos em ambos os grupos tinham cargas virais semelhantes. Três indivíduos (6%) necessitaram de hospitalização, em comparação com o grupo da ivermectina (0%). Foi concluído que a ivermectina parece ser eficaz em fornecer benefícios clínicos em um tratamento randomizado de indivíduos assintomáticos positivos para SARS-CoV-2, resultando efetivamente em menos sintomas, menor carga viral e redução das internações hospitalares. Entretanto, os autores afirmam que estudos em larga escala são necessários para subsidiar esta conclusão.

Galan *et al.* (2021) observou que a mortalidade foi semelhante entre os grupos sugerindo inefetividade das drogas. Nenhuma diferença foi encontrada na incidência de eventos adversos graves. A conclusão foi que embora a cloroquina, hidroxicloroquina e ivermectina revelem um perfil de segurança favorável, esses medicamentos não reduzem a necessidade de oxigênio suplementar, admissão na UTI, ventilação invasiva ou morte, em pacientes hospitalizados com uma forma grave de COVID-19.

Behera *et al.* (2021) constatou que a profilaxia com ivermectina em duas doses (AOR 0,27, IC 95%, 0,15–0,51) foi associada a uma redução de 73% da infecção por SARS CoV-2 entre os profissionais de saúde no mês seguinte. Os autores concluíram que a quimioprofilaxia com ivermectina tem relevância na contenção da pandemia.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados obtidos pode-se obter as seguintes conclusões:

- ✓ As metodologias empregadas envolveram ensaios experimentais com dois estudos pré-clínicos e oito ensaios clínicos;
- ✓ O mecanismo de ação antiviral da ivermectina contra a COVID-19 pode ser mediado por meio da inibição na replicação do coronavírus ao atuar no transportador heterodímero IMP α / β 1, responsável pela importação nuclear das proteínas virais;
- ✓ A maioria dos estudos avaliou a utilização da ivermectina na fase leve a moderada da doença;
- ✓ As doses e os esquemas terapêuticos utilizados não estavam padronizados. A ivermectina foi estudada isoladamente bem como também foi estudada com associações. As principais associações incluíam a cloroquina e a hidroxicloroquina;
- ✓ As evidências disponíveis na população geral não suportam o uso da ivermectina para tratamento ou prevenção da COVID-19. Alguns estudos mostraram resultados positivos, ao passo que outros refutaram a eficácia da ivermectina.

REFERÊNCIAS

- ABBOTT. **Revectina: Ivermectina. Bula de medicamento**. 2014;15. Disponível: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8734612014&pIdAnexo=2243449>. Acesso em 05 de abr de 2021.
- ACCORSI, D. X. *et al.* COVID-19 e o Sistema Nervoso Central. **Ulakes Journal of Medicine**, v. 1, 2020.
- ARAÚJO-FILHO, J. A. B. *et al.* Pneumonia por COVID-19: qual o papel da imagem no diagnóstico?. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 46, n. 2, 2020.
- AREF, Z. F. *et al.* Clinical, Biochemical and Molecular Evaluations of Ivermectin Mucoadhesive Nanosuspension Nasal Spray in Reducing Upper Respiratory Symptoms of Mild COVID-19. **International Journal of Nanomedicine**, v. 16, p. 4063, 2021.
- BEHERA, P. *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, n. 2, p. e0247163, 2021.
- BOGOCH, W. A. *et al.* Pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. **J Travel Med.**, v.27, n.2, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. **Coronavírus COVID-19: protocolo de manejo clínico do Novo Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde**: versão 6. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – covid-19**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021.
- BUSS, L. *et al.* Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. **Science**, n.80, p.288–292, 2020.
- CALY, L. *et al.* The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral research**, v. 178, p. 104787, 2020.
- CAO, X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. **Nature reviews immunology**, v. 20, n. 5, p. 269-270, 2020.
- CHEN, G. *et al.* Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease. **J Clin Invest**, v. 137244, 2019.
- CIAPPONI, A.; CABRERA, V. S. La ivermectina no redujo el tiempo de resolución de los síntomas en adultos con COVID-19 leve. **Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria**, v. 24, n. 2, p. e002128-e002128, 2021.

CONITEC. **Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Farmacológico.** Brasília: 2021. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210517_Relatorio_Diretrizes_Brasileiras_COVID_Capitulo_2_CP_37.pdf> Acesso em 24 de mai de 2021.

CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature microbiology**, v. 5, n. 4, p. 536, 2020.

I. H. M. E. Modeling COVID-19 scenarios for the United States. **Nature medicine**, v. 27, n. 1, p. 94, 2021.

DI NARDO, M. *et al.* A literature review of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV2) infection in neonates and children. **Pediatric research**, p. 1-8, 2020.

DIAO, B *et al.* Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Front. Immunol.**, n.11, p.827, 2020.

ESPREFICO -JUNIOR, C. R. *et al.* Remdesivir, nitazoxanida e ivermectina na COVID-19. **Ulakes journal of medicine**, v. 1, 2020.

FARIA, N. R. *et al.* Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. **Virological**, 2021.

FAUCI, A. S.; LANE, H. C.; REDFIELD, R. R. Covid-19—navigating the uncharted. 2020. [pré print] **N Engl J Med.**, 2020.

FERREIRA, L. L.G; ANDRICOPULO, A. D. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. **Estudos Avançados**, v. 34, n. 100, p. 7-27, 2020.

FREITAS, A.R.R; *et al.* Emerging variants of SARS-CoV-2 and its public health implications 2021.

GALAN, L. 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, n. 4, p. 235-242, 2021.

GENG, Y. J. *et al.* Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. **Cardiovascular Pathology**, p. 107228, 2020.

GUO, Y. R. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. **Military Medical Research**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2020.

HEIDARY, F.; GHAREBAGHI, R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. **The Journal of antibiotics**, v. 73, n. 9, p. 593-602, 2020.

HEYMANN, David L.; SHINDO, Nahoko. COVID-19: what is next for public health? **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 542-545, 2020.

HORBY, P. W. *et al.* Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. **Medrxiv**, 2021.

HORBY, P. *et al.* NERVTAG paper on COVID-19 variant of concern B. 1.1. 7. **London: Department of Health and Social Care, Scientific Advisory Group for Emergencies**, v. 1, 2021.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

IBA, T. *et al.* Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 17, n. 11, p. 1989-1994, 2019.

ISBM. Tratamentos potenciais para covid-19: promoção do uso seguro durante a pandemia. **Boletim: ISMP**, v.9, n.2, 2020.

JAVANMARD, S.H, HESHMAT, G, K, VASEGHI, G. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE inhibitors) and angiotensin II receptor blocker (ARB) use in COVID-19 prevention or treatment: A paradox. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 42, n. 1, p. 118-119, 2021.

KANG, Yu *et al.* Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. **Heart**, v. 106, n. 15, p. 1132-1141, 2020.

KANNE, Jeffrey P. *et al.* Essentials for radiologists on COVID-19: an update—radiology scientific expert panel. **Radiology**, 2020.

LAI, C. C. *et al.* Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 53, n. 3, p. 404-412, 2020.

LAMONTAGNE, F. *et al.* A living WHO guideline on drugs for covid-19. **BMJ**, v. 370, 2020.

LI, Z. *et al.* Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 9, p. 1518-1524, 2020.

LIU, Y. *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. **Science China Life Sciences**, v. 63, n. 3, p. 364-374, 2020.

MAHMUD, R. *et al.* Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. **Journal of International Medical Research**, v. 49, n. 5, p. 03000605211013550, 2021.

MARRA, L.P. *et al.* **Ivermectina para covid-19. Revisão sistemática rápida.** Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/07/ivermectina-para-otratamento-de-pacientes-com-covid-19-revisao-sistemica-rapida2/> . Acessado em 05 de abril de 2021.

MASON, R. J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. **Eur Respir J.**, v.55, n.4, 2020.

CONASEMS. Ministério da Saúde. **Quais são os sintomas.** Reference: coronavírus – COVID-19. Disponível em: <<https://coronavirus.saude.gov.br/>>. acessado em: 3 abril 2021.

NASCIMENTO, J.H.P. *et al.* COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 829-833, 2020..

NELSON, Gard *et al.* Molecular dynamic simulation reveals E484K mutation enhances spike RBD-ACE2 affinity and the combination of E484K, K417N and N501Y mutations (501Y. V2 variant) induces conformational change greater than N501Y mutant alone, potentially resulting in an escape mutant. **BioRxiv**, 2021.

PERSONI, O. C. *et al.* Intervenção com ivermectina para COVID-19 (SARS-CoV-2): sinopse baseada em evidências. **REVISTA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO• VOLUME 26• EDIÇÃO**, p. 27, 2021.

PROGRAMA RADIS DE COMUNICAÇÃO E SAÚDE. Vacinômetro: o que já sabemos sobre vacinas contra a covid-19 no mundo. **RADIS: Comunicação e Saúde**, n. 221, p.6-7, fev. 2021.

QIN, Chuan *et al.* Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. **Clinical infectious diseases**, v. 71, n. 15, p. 762-768, 2020.

RAMBAUT, A. *et al.* Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations - SARSCoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology. **Virological**, 2020. Disponível em: <<https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergentsars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-ofspike-mutations/563>>. Acesso em 3 de abril de 2021.

RANG, H. P. **Rang & Dale Farmacologia**. 9. ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2020. 784 p.

ROY, R. *et al.* Evaluation of Ivermectin as a Potential Treatment for Mild to Moderate COVID-19: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial in Eastern India. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 24, p. 343-350, 2021.

OLIVEIRA, M. A. P.; VELARDE, L. G. C.; SÁ, R. A. M. Ensaios clínicos randomizados: Série Entendendo a Pesquisa Clínica 2. **Femina**, 2015.

SAFADI, Marco Aurélio Palazzi. The intriguing features of COVID-19 in children and its impact on the pandemic. **Jornal de pediatria**, v. 96, n. 3, p. 265-268, 2020.

SAMAHA, A. A. *et al.* Effects of a Single Dose of Ivermectin on Viral and Clinical Outcomes in Asymptomatic SARS-CoV-2 Infected Subjects: A Pilot Clinical Trial in Lebanon. **Viruses**, v. 13, n. 6, p. 989, 2021.

SCHULTE, Wibke; BERNHAGEN, Jürgen; BUCALA, Richard. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets—an updated view. **Mediators of inflammation**, v. 2013, 2013.

SILVA, D. F.; OLIVEIRA, M. L. C. Epidemiologia da COVID-19: comparação entre boletins epidemiológicos. **Comun. ciênc. saúde**, 2020.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

VALLEJOS, J. *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, n. 1, p. 1-11, 2021.

VIEIRA, Luisane Maria Falci *et al.* **COVID-19-Diagnóstico Laboratorial para Clínicos**. 2020.

WANG, D *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. **Jama**, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.

WANG, Weier; TANG, Jianming; WEI, Fangqiang. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, p. 441-447, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Novel coronavirus China: disease outbreak news**. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>>. Acesso em 03 de abril de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Q&A: similarities and differences – COVID-19 and influenza**, 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-asimilarities-and-differences-COVID-19-and-influenza>>. Acesso em 04 de abril de 2021.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **Jama**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020.

XIE, Xingzhi *et al.* Chest CT for typical coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. **Radiology**, v. 296, n. 2, p. E41-E45, 2020.

XU, Y. H. *et al.* Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. **Journal of Infection**, v. 80, n. 4, p. 394-400, 2020.

XIAOHONG, Yao; TINGYUAN, Li; ZHICHENG, He. Coronavirus disease pneumonia 2019 (COVID-19): 3 cases of puncture histopathology in several locations. **Chin J Pathol**, v. 49, 2020.

WHO. **OMS anuncia nomenclaturas simples e fáceis de pronunciar para variantes de interesse e de preocupação do SARS-CoV-2**. 2021. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/1-6-2021-oms-anuncia-nomenclaturas-simples-e-faceis-pronunciar-para-variantes-interesse-e>> Acesso em 15 nov. 2021.

ZHANG, T.; SUN, L. X.; FENG, R. E. Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019. **Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua Jiehe he Huxi Zazhi= Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases**, v. 43, p. E040-E040, 2020.

ZHAO, J. *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. **Clinical infectious diseases**, v. 71, n. 16, p. 2027-2034, 2020.

ZU, Z. Y. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. **Radiology**, v. 296, n. 2, p. E15-E25, 2020.