

O USO DA IVERMECTINA É REALMENTE SEGURO COMO PROFILAXIA E TRATAMENTO NA COVID-19? UMA DISCUSSÃO PROVOCATIVA.

IS IT REALLY SAFE TO USE IVERMECTIN AS A PROPHYLAXIS AND TREATMENT IN COVID-19? A PROVOCATIVE DISCUSSION

André Gustavo Barros Monteiro¹, Angélica Sabino Pereira Rodrigues², Giovana Neves Vieira Pereira³, Isabelle Costa Gualberto Rosalino⁴, Juliana Madeira Soares de Souza⁵, Rafaela Bernardes do Valle⁶, Marco Antônio Alves Azizi⁷, Jacqueline Stephanie Fernandes do Nascimento⁸, Nicolle dos Santos Moraes Nunes⁹, Marco Orsini^{10*}

¹ Estudante de Medicina na Universidade Iguazu – UNIG. Nova Iguazu, RJ, Brasil; ² Estudante de Medicina na Universidade Iguazu – UNIG. Nova Iguazu, RJ, Brasil; ³ Estudante de Medicina na Universidade Iguazu – UNIG. Nova Iguazu, RJ, Brasil; ⁴ Estudante de Medicina na Universidade Iguazu – UNIG. Nova Iguazu, RJ, Brasil.

⁵ Estudante de Medicina na Universidade Iguazu – UNIG. Nova Iguazu, RJ, Brasil; ⁶ Estudante de Medicina na Universidade Iguazu – UNIG. Nova Iguazu, RJ, Brasil; ⁷ Professor de Medicina na Universidade Iguazu – UNIG, Mestre em Morfologia, Angiologista e Médico do Exercício do Esporte. Nova Iguazu, RJ, Brasil; ⁸ Estudante de Medicina na Universidade Iguazu – UNIG. Nova Iguazu, RJ, Brasil; ⁹ Estudante de Medicina na Universidade Iguazu – UNIG. Nova Iguazu, RJ, Brasil; ¹⁰ Professor de Medicina na Universidade Iguazu – UNIG, Médico, Neurologista. Niterói, RJ, Brasil.

Autor correspondente: Marco Orsini

Rua. Professor Miguel Couto, 322, 1001 – Jardim Icarai, Niterói, RJ, Brasil - CEP: 24230-240 orsinimarco@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A ivermectina tem demonstrado evidências pré-clínicas de sua efetividade contra variados tipos de vírus, incluindo o SARS-CoV-2, causador da COVID-19. Em adição, baseados em estudos da literatura vigente, alguns autores sugerem evidências clínicas de uma possível efetividade do medicamento frente a COVID-19. Indubitavelmente, é notória a falta de estudos duplo-cegos, randomizados e controlados que possam concluir tal ação sobre a efetividade do medicamento frente a COVID-19. A proposta do presente artigo consiste em discutir, com base na literatura vigente, os resultados de estudos mais atuais que avaliam não somente a ivermectina e a sua relação na COVID-19, como também sua segurança assim como o seu potencial de tolerabilidade e toxicidade. **Material e métodos:** atualização da literatura com base em artigos científicos compreendidos entre os anos de 2020/2021, nos idiomas português, inglês e espanhol. **Resultados e discussão:** o corpo médico envolvido no tocante ao atendimento de pacientes com SARS-CoV-2 ou em questões referentes a profilaxia devem realizar uma leitura crítica apoiada a estudos de grande robustez para que possam argumentar e não ignorar a real evidência clínica desse medicamento. **Conclusão:** a sensatez médica é crucial nas prescrições de múltiplos medicamentos e/ou suplementos no combate à covid-19. Por isso, nos parece claro que não seria possível utilizar tal fármaco no tratamento da SARS-CoV-2 em humanos, já que muito provavelmente, os níveis requeridos como efetivos podem ser altamente tóxicos.

Palavras-chave: SARS-CoV-2, COVID-19, ivermectina, tolerabilidade, eficácia, segurança e toxicidade

ABSTRACT

Introduction: Ivermectin has established preclinical evidence for its effectiveness against several types of viruses, including SARS-CoV-2, which causes COVID-19. In addition, some authors based on studies in the current literature suggest clinical evidence of possible effectiveness of the drug against COVID-19. Undoubtedly, the lack of double-blind, randomized and controlled studies that can conclude such action on the effectiveness of the drug against COVID-19 is notorious. The purpose of this article is to discuss, based on the current literature, the results of more prevailing studies that assess not only ivermectin and its relation to COVID-19 but also its safety as well as its tolerability and toxicity potential. **Material and Methods:** literature update based on scientific articles from 2020/2021, in Portuguese, English and Spanish. **Results and discussion:** the medical staff related to the care of patients diagnosed with SARS-CoV-2 or in other issues related to prophylaxis should carry out a critical reading supported by robust studies, so they can argue and not ignore the real clinical evidence of the drug. **Conclusion:** medical prudence is crucial when prescribing multiple drugs and/or supplements to fight COVID-19. Therefore, it seems clear to us that it would not be possible to use this drug in the treatment of SARS-CoV-2 in humans, since most likely, the levels required for its effectiveness can be highly toxic.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, ivermectin, tolerability, efficacy, safety and toxicity

Introdução

A síndrome respiratória aguda grave causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), também chamada de COVID-19, é uma doença infecciosa inicialmente do trato respiratório, que causa pneumonia grave e inúmeras complicações. Ela teve seus primeiros casos em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, China. E a partir desse momento, o mundo iniciou uma batalha contra um inimigo esquivo e invisível. Tal injúria tomou uma proporção tão grande, que em menos de três meses após seu início, foi declarada situação de pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS), trazendo junto uma crise econômica, inúmeras mortes e um colapso no sistema de saúde. No Brasil, a primeira informação de um caso de COVID-19 aconteceu em 25 de fevereiro no ano de 2020, em São Paulo, onde um paciente teve seu retorno ao país após viagem à Itália. A partir do exposto, em março 2020, tornou-se uma transmissão comunitária. Em 17 de abril de 2021, o Brasil contabiliza um total de infecções estimado em 13.900.091 casos, e os óbitos somam 371.678, segundo dados divulgados pelo Conselho Nacional de Secretários da Saúde (Conass)^{1,2,3,4}.

Inúmeros medicamentos estão sendo utilizados, até como protocolo de tratamento para COVID-19 em muitas instituições de saúde, mesmo sem comprovação científica, com o intuito de diminuir a letalidade da doença. Isso tornou-se um dos grandes problemas de Saúde Pública em todo o mundo, pois o uso incorreto desses fármacos aumenta os riscos de reações adversas, causando efeitos colaterais, agudização de quadros clínicos, e patologias que podem levar ao óbito desses pacientes. Uma outra problemática, segundo a OMS, são esses medicamentos prescritos, tornando-se uma iatrogenia e sendo dispensados e vendidos incorretamente para a população, tendo como agravo a automedicação⁵.

Medicamentos como Azitromicina (antibiótico), Hidroxicloroquina e Cloroquina (antimaláricos), e a Ivermectina (antiparasitário) são os mais utilizados na implementação dos protocolos de tratamento na COVID-19⁵. Diante disso, a proposta do presente artigo consiste em abordar o papel da Ivermectina, que

está sendo utilizado como um “medicamento milagroso” e profilático contra a COVID-19, através de uma revisão de literatura, e assim desmitificar seu uso na patologia em questão⁶.

Material e métodos

O presente estudo consiste numa atualização da literatura, realizada com base em artigos científicos disponíveis gratuitamente nas plataformas PubMed, Scielo, Lilacs e MedLine, compreendidos entre os anos de 2020 e 2021, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os termos de busca utilizados, segundo os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), foram: “SARS-CoV-2”, “COVID-19” e “ivermectina”.

O processo de elegibilidade dos artigos para a amostra dessa revisão seguiu três etapas: leitura do título e resumo para adequação aos critérios de inclusão; e leitura dos artigos completos no intuito de extração dos dados para posterior sumarização dos desfechos. Os critérios de inclusão para a amostra foram: artigos que abordassem o uso da ivermectina em pacientes com COVID-19. Em contrapartida, os critérios de exclusão foram: artigos que não estivessem em concordância com a temática proposta.

Após levantamento preliminar, foram encontrados 3043 artigos através do cruzamento dos descritores nas bases de dados. Em seguida, fora realizada a primeira e segunda etapas de triagem baseadas na leitura do título e do resumo, tendo 3022 artigos sido descartados conforme os critérios de

exclusão. Por fim, após a leitura cautelosa e minuciosa do texto completo, foram selecionados 21 artigos para compor esta revisão.

Resultados e discussão

TÍTULO DO ARTIGO	AUTOR PRINCIPAL E ANO DE PUBLICAÇÃO	PAÍS	MÉTODO	CONCLUSÃO
O uso da Ivermectina no tratamento da COVID-19: uma revisão integrativa da literatura	Adrianne Raposo Ponte 2021	Brasil	Revisão de literatura	A ivermectina revelou-se opção terapêutica válida no manejo de pacientes em fases iniciais da COVID-19.
Three novel prevention, diagnostic, and treatment options for COVID-19 urgently necessitating controlled randomized trials	Richard Horowitz - 2020	Estados Unidos		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 COVID19 apesar dos efeitos in vit
Rapid systematic review ongoing living	Organização Panamerican	América Latina	Revisão de	Não há evidência de eficácia clínica do uso da

update of potential COVID-19 therapeutics summary	a de Saúde – 2020		literatura	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.
Ivermectin: potential candidate for the treatment of COVID-19	Dhyuti Gupta - 2020	Índia		A ivermectina é um potencial candidato ao tratamento do novo coronavírus. A função de diminuição da carga viral é comprovada in vitro porém sem fortes evidências de ação clinicamente relevante, na dose de 0,6mg por dia durante 5 dias
Aspectos farmacológicos da ivermectina e seu potencial uso no tratamento da COVID-19	Luana Amaral Pedroso - 2020	Ouro Preto/ MG – Brasil	Revisão da Literatura	A ivermectina é um potencial fármaco contra o Sars-coV-2, porém não apresenta comprovação científica, podendo acarretar efeitos colaterais severos.
Ivermectina para Covid-19. Revisão sistemática rápida.	Lays Pires Marra - 2020	São Paulo- Brasil	Revisão Rápida	Até o momento não se sabe se a eficácia da ivermectina "in vitro" também está presente <i>in vivo</i> . Portanto, o uso da ivermectina no tratamento da Covid-19 permanece não comprovado.
Medicamentos e tratamentos para a Covid-19	Leonardo L. G. FerreiraAdriano D. Andricopulo	São Paulo - Brasil	Revisão de Literatura	O antiparasitário ivermectina, bem como a nitazoxanida é mais um exemplo de uso sem comprovação de eficácia. Esses antiparasitários já foram alvos de estudos clínicos para outras doenças virais, mas não tiveram sucesso. A única vantagem desses medicamentos parece ser a ausência de efeitos colaterais graves, mas sem necessidade e supervisão médica, o seu uso deve ser descartado.
Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de	Maicon Falavigna, Verônica Colpani, Cinara Stein,	São Paulo - Brasil	Revisão Sistemática Rápida	sugerimos não utilizar antibacterianos profiláticos em pacientes com suspeita ou diagnóstico da COVID-19 (recomendação fraca, Nível de

Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia	Luciano Cesar Pontes Azevedo Angela Maria Bagattini, Gabriela Vilela de Brito, José Miguel Chatkin, Et all.			Evidência muito baixo). recomendamos apenas utilizar antibacterianos em pacientes com COVID-19, com suspeita de infecção bacteriana (recomendação não graduada).
---	--	--	--	---

A ivermectina é um fármaco antiparasitário de amplo espectro, muito conhecido e utilizado na medicina humana e veterinária. É o derivado mais seguro e eficaz da classe das avermectinas, um grupo de substâncias produzidas pelo parasita *Streptomyces avermitilis*. Apresenta uma estrutura similar aos antimicrobianos macrolídeos, apesar de não ter nenhuma atividade antibacteriana. No Brasil, este fármaco possui registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para tratar: estrogiloidíase; filariose; ascaridíase; escabiose; e pediculose^{7,8}. Mas, atualmente, durante a pandemia do COVID-19 tem sido muito

discutida sua utilização como antiviral, levando em conta a sua capacidade em estimular a resposta imune do paciente e também, inibir a replicação viral⁷.

A pandemia causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) é um dos maiores desafios sanitários de escala global já vistos nessa década. A falta de conhecimento científico sobre vários aspectos clínicos e epidemiológicos do vírus, associada à sua alta velocidade de disseminação e letalidade, geram inúmeras dúvidas sobre estratégias a serem utilizadas frente à pandemia⁹. Não existe até o presente momento um protocolo farmacoterapêutico para a COVID-19, fato este que propicia a utilização de medicamentos sem estudos clínicos ou preliminares, e sem eficácia comprovada^{10,11}.

Alguns estudos realizados *in vitro* mostraram que a ivermectina tem potencial antiviral contra o coronavírus SARS-CoV-2, inibindo receptores importinas α/β (IMP α/β), responsáveis por conduzir as proteínas virais para o núcleo da célula hospedeira. No entanto, a concentração inibitória mínima encontrada nos estudos *in vitro* é muito acima da concentração plasmática máxima aprovada em humanos⁷. Dessa maneira, não há segurança garantida para o uso da ivermectina no tratamento da COVID-19, devido aos ajustes posológicos que se farão necessários, potencializando os efeitos colaterais do uso do medicamento^{7,8}. Algumas informações farmacológicas disponíveis sobre ivermectina indicam que as concentrações inibitórias de SARS-CoV-2 praticamente não serão alcançadas com os regimes de dosagem até agora conhecidos em seres humanos. Desta forma, para o combate do vírus em humanos, seria necessária uma superdosagem de ivermectina, com uma dose aproximadamente 17 vezes acima da

ingestão recomendada. Esta superdosagem do medicamento poderia gerar graves consequências, como doenças gastrointestinais e neurológicas^{12,13}.

Apesar da informação de que testes adicionais precisam ser feitos em humanos para determinar a efetividade da Ivermectina no combate ao vírus SARS-CoV-2, foi bastante divulgado na mídia sobre os

estudos *in vitro*, permitindo uma incorreta interpretação sobre o uso do fármaco e o aumento da automedicação^{8,11}. Junto a isso, a Ivermectina também foi anunciada por alguns canais de informação como um fármaco terapêutico para a COVID-19, e tem sido distribuída em “combos de tratamento”. Perante a procura pelo medicamento, a agência reguladora não aprovou o uso rotineiro da droga como profilaxia e tratamento da doença pelo novo coronavírus, reiterando que o fármaco antiparasitário é indicado apenas para causas descritas na bula¹². E sua indicação em outros contextos que não constam em bula é de total culpabilidade do médico que prescreveu o medicamento¹³.

Efeitos adversos

Diante do cenário de carência de um protocolo de manejo e tratamento pré-estabelecidos para o novo coronavírus (Sars-CoV-2), surgiram preocupações e uma crise nos sistemas de saúde. Nesse sentido, alguns agentes farmacológicos surgiram como potenciais formas de tratamento, dentre eles, a ivermectina, por possuir um efeito antiviral¹⁴. Entretanto, a utilização desse fármaco no combate à covid-19 ainda não possui comprovação científica de sua eficácia e segurança e necessita de mais estudos para que seja eletivo no tratamento da covid-19 e não apresente riscos aos pacientes¹⁵. Em relação às possíveis reações indesejadas, sabe-se que a ivermectina provocou poucos efeitos colaterais na dose sugerida, porém, em doses aumentadas, ela pode causar o surgimento de alguns efeitos adversos, podendo atuar de maneira cruzada nos canais de cloro dependentes de GABA no sistema nervoso central de mamíferos, causando neurotoxicidade. Nesse contexto, é válido destacar que a hiperinflamação presente nos

pacientes com covid-19 pode elevar a permeabilidade do endotélio, dificultando a atuação da barreira hematoencefálica em impedir a ação do fármaco no sistema nervoso central, por conseguinte, danos podem ocorrer^{16,17}. Além disso, consequências gástricas, cardiovasculares, dermatológicas e neuromusculares foram apontadas como efeitos adversos da ivermectina¹⁸. Ademais, resultados de estudos demonstraram ocorrência de astenia, coma, taquicardia, rabdomiólise, hipotensão, ataxia e disfunções gastrointestinais como efeitos colaterais do uso indiscriminado da ivermectina. Dessa forma, o uso da ivermectina como tratamento para a covid-19 deve ser analisado com cuidado, haja vista a escassez de informações na literatura acerca dos possíveis efeitos adversos desse medicamento, além da falta de comprovações de sua segurança e eficácia¹¹.

Toxicidade

A Ivermectina é um dos medicamentos que vem sendo amplamente utilizados no que tange a prevenção e o tratamento da COVID-19. No entanto, agora, não há comprovação científica da sua eficácia para esses fins. Apesar disso, o uso irracional da droga tem se tornado comum nos últimos meses. É

necessário salientar que a hiperdosagem da Ivermectina pode apresentar resultados semelhantes aos encontrados em estudos científicos de toxicidade em animais para a mesma droga, sendo válida a utilização dessas pesquisas no que se refere a medicina humana, uma vez que a comunidade científica é carente quanto a estudos sobre a interação da Ivermectina com o organismo. O uso indiscriminado da Ivermectina vem sendo associado ao desenvolvimento de hepatite medicamentosa em alguns pacientes devido ao uso

da droga por um longo período de tempo. Além disso, foi constatado em estudos que doses altas de Ivermectina causam embriotoxicidade em ratas prenhas¹⁹. Em cães, a superdosagem de Ivermectina acarretou em lesões oculares e alterações no trato reprodutivo¹⁷. É necessário relatar que, em muitos estudos realizados quanto a redução do RNA viral do SARS-CoV-2 que foram bem sucedidos, a dosagem utilizada foi muito maior do que a permitida pela FDA (Food and Drug Administration) para a administração em seres humanos^{20,21}. Logo, os níveis exacerbados de Ivermectina necessários para suprimir a atividade viral seriam potencialmente tóxicos em humanos¹⁹. Além disso, a toxicidade pode ser exacerbada pela interação medicamentosa com outras drogas que são erroneamente indicadas para a prevenção e o tratamento da COVID-19.

Conclusão

A Ivermectina apresenta alta toxicidade em humanos e potenciais efeitos colaterais, principalmente em casos de automedicação. Os estudos relacionados ao fármaco como método de profilaxia e tratamento no combate ao COVID-19 não obtiveram dados satisfatórios que comprovem sua eficácia e segurança. Ainda não temos estudos científicos duplo-cegos, randomizados e controlados que comprovem tal efeito, sendo assim, necessários mais testes e pesquisas.

Referências bibliográficas

1. Valques et al. Nitazoxanide and Ivermectin COVID-19 prophylaxis approach: Evidence summary. *Com. Ciências Saúde* 2020;31.
2. Meneses AS. *História Natural da COVID-19 e suas Relações Terapêuticas*. SciELO Preprints, 2020.
3. Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LC, Bagattini AM, Brito GV, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2020;32(2):166-196. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200039>
4. Castañeda-Marín E, Gonzalez-Gonzalez A, Grau-Bocanegra R, Caballero-Alvarado J. Uso de ivermectina en pacientes con la COVID-19: Una revision narrativa. *Rev. cuerpo méd. HNAAA*. 2020;13(4): 440-45.
5. Tritany RF, Tritany EF. Uso Racional de Medicamentos para COVID-19 na Atenção Primária à Saúde. *Revista Saúde em Redes*. 2020; 6(2):7-17.
6. Dias et al. COVID-19 Handling Updates. *Journal of Infect. Control*, 2020;9(2):102-121.
7. Pedroso LA, Binda NS, Teixeira MC, Guimaraes AG. Aspectos farmacológicos da ivermectina e seu potencial uso no tratamento da COVID-19. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, 2020, 2(3):11-20.
8. Marra LP, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Riera R. Ivermectina para covid-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/07/ivermectina-para-o-tratamento-de-pacientes-com-covid-19-revisao-sistematica-rapida2/>.
9. Werneck GL, Carvalho MS. The COVID-19 pandemic in Brazil: chronicle of a health crisis foretold. *Cad Saude Publica*. 2020;36(5):e00068820.

10. Freitas ARR, Napimoga M, Donalisio MR. Assessing the severity of COVID-19. *Epidemiol Serv Saude*. 2020, 6;29(2):e2020119.
11. Teixeira KBJ, et al. Os riscos associados à prática da automedicação no tratamento da COVID-19. **Revista uningá**. 2021, 57(S1): 062-063.
12. Leon Caly et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*. 2020, 178.
13. Georgi M, Denitsa M. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2020, 34(1).
14. Ponte, Adrienne Raposo et al. O uso da Ivermectina no tratamento da COVID-19: uma revisão integrativa da literatura. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021, 4(2): 7546-7554.
15. DE farmácia, Conselho Federal. Farmacêuticos e Uso off label de Ivermectina para tratamento da COVID-19. Conselho Regional de Farmácia do Estado de Mato Grosso. Disponível em: http://crfmt.org.br/wp-content/uploads/2020/06/NOTA_IVERMECTINA_22_JUNHO_data.pdf.
16. Medeiros, JP de, et al. "Aspectos Toxicológicos Da Ivermectina: Um Estudo Dos Efeitos Na Morfologia Do Fígado De Ratas Prenhes." *Research, Society and Development*. 2021, 10(1).
17. Pimpão, CT, Rita MVMR, Renata S, Antônio FPFW, Silvana MC, Evelyn MB, Luciana GAG, Maria AF. "Avaliação dos efeitos toxicológicos da ivermectina em cães." *Revista Acadêmica Ciência Animal*. 2005, 3(4).
18. Silv, JNB et al. A ivermectina possui ação terapêutica na COVID-19?. In: *Anais do Congresso de Geriatria e Gerontologia do UNIFACIG*. 2020.
19. Pereira, FC. Et al. Prevenção da COVID-19? Efeitos adversos da ivermectina em posologia inapropriada. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. 2020, 5(10): 129-148.
20. Leonardo LG, Ferreira ADA. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. *Impactos da pandemia*. *Estud. av.* 2020, 34(100). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0103-4014.2020.34100.002>.
21. De souza, JB et al. Abordagens farmacológicas para o tratamento da infecção ocasionada por SARS-CoV-2: Uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Development*. 2020, 6(6): 39060-39078.