



IVERMECTINA: USO NO TRATAMENTO DA COVID-19

Luciana Galhardi Garcia
Priscila Sulina Tavares
Eduardo Yukio Yasunaga

RESUMO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) comunicou, em março de 2020, o surgimento do novo coronavírus, ao qual, trouxe muito impacto a população como também na comunidade científica, com isso diversas pesquisas são realizadas a fim de encontrar um tratamento que seja eficaz contra o vírus. Até o momento não existe nenhuma medicação aprovada e nem mesmo comprovada para o tratamento da COVID-19. O objetivo deste artigo é avaliar através da literatura científica a eficácia terapêutica do medicamento ivermectina no tratamento da COVID-19. Observando se há ou não tratamento para os casos confirmados. Do mesmo modo, visa esclarecer os estudos que lograram ou não êxito no tratamento, a saber, satisfatórios para população mundial. A problemática, será descobrir se a ivermectina traz ou não benefícios ao tratamento da doença, não como solução final do problema, até mesmo pela sua complexidade, mas como forma de percepção capaz de contribuir para informar se são úteis e seguros. A metodologia: procedeu-se à busca nas bases eletrônicas de dados PubMed, Scielo e CAPES que forneceram dados que compuseram este trabalho.

Palavras-chave: Covid-19. Transmissão. Ivermectina. Resultados. Tratamento.

ABSTRACT

The World Health Organization (WHO) reported, in March 2020, the emergence of the new coronavirus, which had a great impact on the population as well as on the scientific community. against the virus. So far there is no approved or even proven medication for the treatment of COVID-19. The aim of this article is to evaluate, through the scientific literature, the therapeutic efficacy of the drug ivermectin in the treatment of COVID-19. Observing whether or not there is treatment for confirmed cases. Likewise, it aims to clarify the studies that were successful or not in the treatment, namely, satisfactory for the world population. The problem will be to discover whether ivermectin brings benefits to the treatment of the disease or not, not as a final solution to the problem, even because of its complexity, but as a form of perception capable of contributing to informing whether they are useful and safe. Methodology



a search was carried out in the electronic databases PubMed, Scielo and CAPES that provided data that comprised this work.

Keywords: Covid-19. Streaming. Ivermectin. Results. Treatment.

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros sinais da existência do *Corona Virus Disease 19* (COVID-19) ou Doença do Coronavírus 19 ocorreram em dezembro de 2019, pacientes com casos de pneumonia de origem desconhecida foram associados à circulação de pessoas no mercado de peixes e frutos do mar da cidade de Wuhan, China. Apesar do mercado de Wuhan ser proveniente do comércio de peixes e de frutos do mar, havia também no local animais silvestres como: morcegos, sapos, cobras, pássaros, marmotas e até mesmo coelhos, sendo ali então, até o momento, considerado o local de origem da pandemia da COVID-19 (SHEREEN et al, 2020).

Segundo a BBC News (2021), a equipe da OMS esteve em janeiro de 2021 em Wuhan para iniciar uma investigação sobre as origens da pandemia da COVID-19, já que foi o primeiro lugar no mundo em que o vírus foi detectado. As conclusões dos especialistas apontaram que o vírus possivelmente se originou em animais, antes de se espalhar para os humanos, mas eles não têm certeza de como isso teria acontecido, a missão acredita que o vírus tenha passado dos morcegos para outro animal, e dele para humanos, em uma cadeia que ainda não foi esclarecida. O vírus, segundo essa teoria, teria chegado a Wuhan por meio de alguma comida congelada, que poderia ter vindo de fora da China, porém, um avanço importante é a conclusão, depois de visitar o Instituto de Virologia de Wuhan, foi posto um fim a uma teoria controversa de que o coronavírus teria vindo de um vazamento de laboratório ou foi feito por cientistas.

A COVID-19 é uma doença provocada pelo coronavírus, pertencente à família *coronaviridae* a qual pertence ao subgênero Sarbecovírus. Segundo Xavier et al., (2020) o SARS-CoV-2 é caracterizado como um beta-coronavírus envelopado de Ácido Ribonucleico (RNA) de fita simples com polaridade positiva, não segmentada e núcleo capsídeo. A mesma apresenta picos em forma de coroa na superfície externa do vírus, sendo assim nomeado como um coronavírus.

Sua disseminação, é transmitida de humano para outro humano, isto porque devido ao contato próximo com uma pessoa infectada, a uma outra neutra, está primeira já doente, ao exprimir os efeitos resultantes da doença, os quais, como à tosse, espirros, gotículas



respiratórias ou aerossóis facilmente contaminaram o outro indivíduo que antes não tinha em si contraído a doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

De acordo com os estudos encontrados, ainda não existe tratamento aprovado para a Covid-19. Medicamentos antivirais são estudados com intenção de combater a patologia, prevenindo a letalidade. Ensaio clínico e estudos controlados mostraram que muitos são eficazes no alívio dos sintomas e na diminuição da carga viral (ZUIL et al, 2021).

O trabalho de Dong et al., (2020) diz que no mundo inteiro estão sendo utilizados vários medicamentos, como hidroxiquina, ivermectina, dexametasona e redemsvir, estão sendo alvos de estudos por médicos clínicos, virologistas, infectologistas, dentre outros, para testar sua eficácia e segurança no tratamento da doença por coronavírus.

A ivermectina que será abordada neste trabalho, é um dos fármacos antiparasitários mais conhecidos e amplamente utilizados na medicina humana e veterinária. A ivermectina é o derivado mais seguro e eficaz da classe das avermectinas, trata-se de um fármaco antiparasitário de amplo espectro que possui estrutura similar aos antimicrobianos macrolídeos, apesar de não possuir nenhuma atividade antibacteriana (PEDROSO, 2020).

O objetivo desse artigo é avaliar através da literatura científica a eficácia terapêutica do medicamento ivermectina no tratamento da COVID-19.

2 METODOLOGIA

A pesquisa tem caráter descritivo, qualitativo e exploratório, sendo elaborada através de revisões bibliográficas nas bases de dados PubMed, Scielo e CAPES, utilizando-se das palavras chaves: Covid-19, transmissão, ivermectina, efeitos, resultados e tratamento.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1. RESULTADOS E DISCUSSÕES

De acordo com Healthcare Personnel (2020), a infecção resulta da penetração do vírus no corpo humano, como por exemplo através dos pulmões, através de sua inalação, no ar, pelo nariz e até mesmo no contato das mãos a boca. Com a proliferação desta doença, cria-se a cada vez mais uma insegurança e sem dúvidas um agravamento na saúde da população mundial bem



como expande-se uma crise em todos os setores públicos de atendimento, saúde, segurança, econômica.

Pois com todo o alto risco de mortalidade vislumbrado, evidentemente que nos casos daqueles indivíduos específicos, ou seja, considerados grupo de risco, os quais, idosos e pessoas que possuem outras patologias (pressão alta, diabetes, asma, dentre outros), estarão evidentemente vulneráveis a contaminação do mesmo (DONG, 2020).

Conforme boletim da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2020, a taxa de letalidade da COVID-19 vem crescendo em larga escala na comunidade mundial, especificamente em oito países do mundo, e dentre eles, um é o Brasil.

Como já destacado indivíduos de qualquer idade estão sujeito a adquirir a infecção pelo SARS-CoV-2, porém, a comunidade idosa, principalmente, são os mais afetados e com maior probabilidade de agravamento, podendo ficar hospitalizado ou ir a óbito, se tornando um dos principais grupos de risco por possuir uma imunidade já deprimida e por apresentar algumas comorbidades como: diabetes mellitus, hipertensão, doenças cardiovasculares, obesidade, doença pulmonar ou renal crônica, e câncer (DA SILVA ALVES et al., 2020).

Para Baptista e Fernandes (2020), as estratégias de controle da transmissão do vírus são urgentes e necessárias, principalmente em pacientes com comorbidades e idosos. Nessa perspectiva tais medidas de prevenção são indispensáveis como a higienização das mãos com frequência, com água e sabão e/ou a utilização do álcool etílico líquido ou em gel a 70%, tentar ao máximo não tocar nos olhos, nariz e boca, usar máscaras e manter o distanciamento social.

Tal uso deve ser feito de acordo com protocolo da instituição e devidamente discutido com o paciente, sua família e/ou seu representante legal, e aplicando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As medidas profiláticas comprovadas contra a COVID-19 são todas não farmacológicas (FALAVIGNA et al, 2020).

Segundo Melo et al. (2021), quando a pandemia de COVID-19 começou, o padrão de consumo de medicamentos no Brasil chamou a atenção, pois houve um aumento muito significativo na compra e na procura de certos medicamentos. O denominado “tratamento precoce” ou “kit-covid”: uma combinação de medicamentos sem evidências científicas conclusivas para o uso com essa finalidade, que inclui a hidroxicloroquina ou cloroquina, associada à azitromicina, à ivermectina, recebeu contornos de grande credibilidade quando foram amplamente incentivados nas mídias e redes sociais, causando um caos nas compras e



automedicação de maneira descontrolada, pois alguns medicamentos não precisavam de prescrição médica, trazendo assim mais uma grande preocupação além do vírus.

3.2 Ivermectina

A Ivermectina possui uma aparência de pó cristalino branco ou branco amarelado, ligeiramente higroscópico e possui a seguinte fórmula química $C_{48}H_{74}O_{14}$. De acordo com o Bulário Eletrônico (2021), sua farmacodinâmica imobiliza os vermes induzindo uma paralisia da musculatura. Esta paralisia é mediada pela potencialização ou ativação direta dos canais de Cl^- sensíveis a ivermectina, controlados pelo glutamato. Canais estes, que se encontram presentes somente nos nervos e células musculares dos invertebrados e uma vez potencializados, acarretam um aumento da permeabilidade da membrana celular aos íons cloreto, com hiperpolarização dos nervos ou células musculares, resultando em paralisia e morte do parasita. Os compostos desta classe podem também interagir com canais de Cl^- mediados por outros neurotransmissores como o ácido gama-aminobutírico (GABA). Os canais de Cl^- controlados pelo glutamato provavelmente servem como um dos locais de ação da ivermectina também nos insetos e crustáceos. A falta de receptores com alta afinidade para as avermectinas em cestodos e trematodos pode explicar por que estes helmintos não são sensíveis à ivermectina.

Na farmacocinética a ivermectina é rapidamente absorvida após administração oral e sua biodisponibilidade é de cerca de 50% da dose administrada; podendo ser aumentada quando o medicamento é ingerido na presença de alimentos. A meia vida estimada varia de 12 a 56 horas e seus níveis plasmáticos máximos são atingidos em aproximadamente 4 horas. Os picos de concentração plasmática de seus metabólitos possuem maior duração do que do fármaco original, 6 a 12 horas, o que indica a ocorrência de recirculação entero-hepática. Devido a sua alta solubilidade lipídica, a ivermectina é amplamente distribuída no organismo; se liga fortemente às proteínas plasmáticas (93,2%). É extensivamente metabolizada pelo citocromo P450 (CYP450), subunidade 3A4 (CYP4503A4), e sua excreção é quase exclusiva pelas fezes, sendo apenas 1% pela urina e a mesma não atravessa a barreira hematoencefálica (PEDROSO, 2020).

Segundo de Aguiar Lopes et al. (2020), nos primeiros estudos, a ivermectina foi identificada como um inibidor da interação entre a proteína integrase (IN) do HIV-1 e o heterodímero $\alpha/\beta 1$ da importina (IMP $\alpha/\beta 1$), responsável pela importação nuclear, inibindo assim o vírus do HIV. Com o avanço das pesquisas, a ivermectina começou a ser utilizada no



tratamento das parasitoses, muito prevalentes nos países subdesenvolvidos, pois está intimamente ligada a esfera da saúde e desenvolvimento.

Foi relatado que a ivermectina, um antiparasitário aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) que já demonstrou ter atividade antiviral de amplo espectro *in vitro*, é um inibidor do vírus causador (SARS-CoV-2), com uma única adição ao Vero-hSLAM células 2 h após a infecção com SARS-CoV-2 capazes de efetuar uma redução de ~ 5000 vezes no RNA viral em 48 h. A ivermectina, portanto, justifica uma investigação mais aprofundada para possíveis benefícios em humanos (CALY et al, 2020).

A ivermectina possui suas capacidades antivirais conhecidas em animais e humanos. Na verdade, a ivermectina demonstrou exercer atividade antiviral *in vitro* contra vários vírus, incluindo vírus da dengue, vírus zika, vírus do Nilo Ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus da influenza e SARS-CoV-2. Atua em diferentes locais de ligação às proteínas virais, reduzindo a replicação viral. Embora não tenhamos certeza dos mecanismos subjacentes ao potencial antiviral da ivermectina em pacientes com COVID-19, o bloqueio do transporte de proteínas virais do citosol para o núcleo pode ser um mecanismo. A elucidação dos mecanismos de ação da ivermectina em termos de suas propriedades antivirais e interrupção da progressão da doença, especialmente a regulação negativa da pneumonia, ainda precisam ser elucidados (KHAN et al., 2020).

De acordo com Xavier et al. (2020), os estudos selecionados adotaram modelos *in vitro* a fim de verificar a ação antiviral da Ivermectina, isso pode ser explicado devido, a crescente utilização de métodos alternativos para diminuir ou substituir riscos no uso de animais vivos em testes laboratoriais.

Seguramente, esses relatos positivos de interações com o vírus, motivou pesquisadores de vários países a uma busca pelas reais evidências científicas de seu uso na melhora clínica dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (DE AGUIAR LOPES et al., 2020).

Para Silva e de Freitas (2021), um estudo realizado na Austrália com objetivo de estudar a atividade antiviral da ivermectina, foram isolados determinados tipos de células contaminadas pelo vírus SARS-CoV-2. Após 24 horas, foi observado uma redução de aproximadamente 93% na atividade do RNA viral das células associadas que estavam presentes no sobrenadante, e uma redução de aproximadamente 99% após passadas 48 horas.

As concentrações plasmáticas de Ivermectina não atingem o IC₅₀ (medida da potência de uma substância na inibição de uma função biológica) relatado por CALY et al. (2020). Usando a razão de acumulação de estágio para doses mais altas, as concentrações previstas



seriam de 1/1 da IC₅₀ após administração de 60 mg três vezes por semana ou após 120 mg uma vez por semana da Ivermectina. Isso foi realizado a partir de simulações estatísticas utilizando um modelo farmacocinético populacional. Os perfis de tempo total de concentração plasmática (ligada e não ligada) foram simulados para prever a exposição para a dose aprovada do fármaco em indivíduos (SCHMITH; ZHOU; LOHMER, 2020).

Segundo o Ministério da Economia (2021), em março de 2021 foi divulgado um ensaio duplo-cego, randomizado, realizado em Cali, Colômbia, foi envolvido 398 pacientes adultos com COVID-19 leve por 7 dias ou menos (em casa ou hospitalizados). Os participantes do estudo foram identificados e selecionados por amostragem aleatória simples a partir do banco de dados do estado (200 alocados para ivermectina e 198 para placebo). O tratamento com ivermectina 300mg/kg por 5 dias, iniciado nos primeiros 7 dias após o início da manifestação da doença, não melhorou significativamente o tempo para resolução dos sintomas em comparação com o grupo placebo. Poucos pacientes tiveram deterioração clínica de 2 ou mais pontos na escala ordinal de 8 pontos, e não houve diferença significativa entre os 2 grupos de tratamento (2% no grupo ivermectina e 3,5% no grupo placebo). Também não houve diferença significativa na proporção de pacientes que necessitaram escalonamento de cuidados nos 2 grupos do estudo. Os resultados não apoiam o uso de ivermectina para o tratamento de COVID-19 leve, embora estudos maiores possam ser necessários para compreender os efeitos da ivermectina em outros resultados clinicamente relevantes.

No entanto, foi descoberta a função antiviral da ivermectina, o que parece ser intrigante, já que sua eficácia contra certos flavivírus (dengue, encefalite japonesa e vírus da encefalite transmitida por carrapatos) e o vírus chikungunya foi demonstrada *in vitro*. Desde então, a mesma atividade foi avaliada em várias outras infecções virais. Ademais, sua potência foi reconhecida na eliminação do corona vírus *in vitro* (MINISTÉRIO DA ECONOMIA, 2020).

De acordo com Pedroso et al. (2020), o mecanismo exato ao qual esse efeito pode ser atribuído ainda não foi validado, mas o método especulado é a inibição do transporte de proteínas virais mediado por importinas $\alpha/\beta 1$ para dentro e para fora do núcleo, possuindo um tipo de carioferinas, que exemplificam uma principal classe de receptores de transporte solúveis que estão envolvidos no trânsito núcleo-citoplasmático de vários substratos. Atualmente o estudo existente é o *in vitro*, realizado por Caly et al (2020), ao qual ivermectina mostrou reduzir 93% do material genético do vírus em 24 horas e uma redução de 99,8% após 48 horas, resultados apontam que as concentrações plasmáticas de ivermectina não alcançaram a concentração efetiva (CE 50%).



Apesar dos ótimos resultados do estudo *in vitro*, ainda não há resultado publicado dos estudos com seres humanos com COVID-19. No momento atual há quatro estudo clínico randomizado (ECR) em andamento, com resultados previstos a partir de agosto de 2020. Ademais, estudos *in silico*, que usam uma abordagem computacional para simular os mecanismos de farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento, diagnosticaram a importância clínica das concentrações avaliadas no estudo *in vitro* da ivermectina (MARRA et al, 2020).

Junior (2020), recomenda que a ivermectina atue na inibição da importação nuclear de proteínas virais mediada por importinas $IMP\alpha/\beta1$ (medida de inibição da importação nuclear de proteínas virais), o heterodímero $\alpha/\beta1$ da importina ($IMP\alpha/\beta1$) se liga à proteína de carga do corona vírus no citoplasma e a transloca por meio do complexo de poros nucleares. Todavia o seu mecanismo de ação na inibição da replicação do RNA (indicativo de virions liberados) o SARS-CoV-2 ainda é controverso.

Estudos *in vitro* com resultados favoráveis nem sempre são eficazes nas fases seguintes. Isso ocorreu com a própria ivermectina, que havia apresentado efeito *in vitro* na inibição de outros vírus, como o da dengue, HIV, Influenza e Zika vírus. Um ensaio clínico de fase III, realizado na Tailândia em 2014-2017, avaliou que o uso de ivermectina no tratamento da dengue, mostrou que o medicamento não resultou em nenhuma alteração ou benefício clínico (CALY et al, 2020).

Conforme Yamasmith et al. (2020), como até o momento não existem medicamentos comprovadamente científicos e específicos para o tratamento da infecção pelo COVID-19. Entretanto, medidas de suporte devem ser sempre implementadas. Os pacientes com quadros leves devem ser orientados a permanecer em isolamento domiciliar, acompanhados e monitorados de forma rigorosa, pelo risco de piora e deterioração clínica principalmente na segunda semana da doença.

O medicamento foi submetido e avaliado em centenas de pacientes ocasionados com a doença e, segundo a ordem dos médicos, apresentaram resultados positivos. Informações da Agência Europeia do Medicamento (EMA) também já se propuseram a realizar os devidos testes e avalia os pedidos de uso do remédio como tratamento precoce da doença. A médica pesquisadora inglesa “Tess Lawrie” afirmou que fez estudos e atestou que o medicamento tem eficácia na cura e na prevenção contra o coronavírus (JUNIOR, 2020).

Segundo de Aguiar Lopes et al. (2020), nenhuma toxicidade foi observada com a ivermectina em todo o período administrado, indo de encontro ao trabalho intitulado “Ols and



repurposed drugs for the treatment of COVID-19” que sugere que existam efeitos adversos graves sobre a potencialização da transmissão sináptica GABAérgica. Contudo, a dose convencional de no máximo 200 µg/kg é considerada segura na terapia em seres humanos.

A Comissão de avaliação de medicamentos, ao analisar os artigos e publicações disponíveis, concluíram que, à data, dadas as limitações metodológicas nos ensaios em que a ivermectina foi utilizada, e as dúvidas quanto à dose adequada e sua segurança no âmbito da infecção causada pelo SARS-CoV-2, não existem evidências que apoiem a utilização deste medicamento na profilaxia e tratamento da COVID-19 (ANVISA, 2020).

Contudo todos os indivíduos testaram a atividade antiviral da ivermectina em relação à SARS-CoV-2, e mesmo assim foram infectadas células Vero/hSLAM com SARS-CoV-2 isolado em uma multiplicidade de infecção MOI (agrupamento de infecções) – de 0,1 por 2h, acompanhado pela adição de 5 µM de ivermectina. O sobrenadante e os grânulos de células foram colhidos nos dias 0-3 e analisados por reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa (RT-PCR) quanto à replicação do RNA do SARS-CoV-2 (CALY et al, 2020).

Segundo Marra et al. (2020), em um experimento posterior, as células infectadas com SARS-CoV-2 foram tratadas com diluições em série de ivermectina 2 h após a infecção e os pellets de sobrenadante e células coletados para RT-PCR em tempo real às 48 h. O cDNA de SARS-CoV-2 (Ct ~ 28) foi usado como controle positivo. Os valores calculados de Ct foram convertidos para redução de dobras das amostras tratadas em comparação ao controle usando o método DCt (alteração do RNA viral = $2^{\Delta DCt}$) e expressos como porcentagem da amostra isolada de DMSO.

Os valores de IC₅₀ (é uma concentração inibitória, que realiza uma medida da potência de uma substância na inibição de uma função biológica/bioquímica específica), sendo os valores ajustados por meio de três curvas de resposta à dose de parâmetro no prisma GraphPad. Sendo que, o resultado observado após 24 horas, estipulou uma redução de 93% no RNA viral presente no sobrenadante (indicativo de virions liberados) das amostras tratadas com ivermectina em comparação com o veículo DMSO (CALY et al, 2020).

Conforme Junior et al. (2020), em 48 horas foi observada uma redução de 99,8%; esse efeito aumentou para uma redução de aproximadamente 5000 vezes o RNA viral em amostras tratadas com ivermectina em comparação com amostras de controle. O que aponta que o tratamento com ivermectina resultou na perda efetiva de praticamente todo o material viral por 48 horas. Em 72 horas nenhum material de RNA foi observado.



Do mesmo modo, uma redução de aproximadamente 5000 vezes no RNA viral foi observada tanto nos pellets de sobrenadante (fração que não precipitou) quanto no de células de amostras tratadas com ivermectina ($5\mu\text{M}$) às 48 h, o que equivale a uma redução de 99,98% no RNA viral nessas amostras (DE OLIVEIRA JUNIOR et al., 2020).

O heterodímero $\alpha/\beta 1$ da importina (IMP $\alpha/\beta 1$) se liga à proteína de carga do coronavírus no citoplasma e a desloca por meio do complexo de poros nucleares (NPC) para o núcleo onde o complexo se desintegra e a carga viral pode reduzir a resposta antiviral da célula hospedeira, levando a uma infecção avançada. Na hipótese dos autores, a ivermectina se liga e desestabiliza o IMP $\alpha/\beta 1$, dificultado assim a sua ligação à proteína viral, ocasionando na inibição reduzida das respostas antivirais (LIU et al, 2020).

No entanto, os autores reconhecem que este mecanismo ainda não está claro e é foco de outros estudos. Até o presente momento, não existe nenhum esquema terapêutico específico para a COVID-19. Portanto, o incentivo à pesquisa e à inovação na área é fundamental. Os esforços têm convergido para a realocação de medicamentos previamente testados, seguros e conhecidos. Basicamente, é nesse preceito que os principais ensaios clínicos têm surgido (CALY et al, 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa demonstrou que o uso da ivermectina como possível fármaco para o tratamento da COVID-19 demanda mais estudos direcionados a cerca dessa avaliação. Pois, a indicação clínica atual baseia-se em sua maioria em estudos *in vitro* e em estudos em animais de experimentação e os poucos estudos observacionais e experimentais disponíveis na literatura não apresentam resultados, que identifique ou qualifique a ivermectina como opção terapêutica eficaz. Isto porque, a falta de opções terapêuticas eficazes e a gravidade da doença, acabam tornando incontestável que o uso da ivermectina seja cuidadosamente avaliada pelos médicos com a devida orientação e necessidade do seu uso.

REFERÊNCIAS

ANVISA, AN de VS. **Orientações para serviços de saúde:** Medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou Confirmados de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Nota técnica nº 04/2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas->



tecnicas/nota-tecnica-gvims_ggtes_anvisa-04_2020-25-02-para-o-site.pdf. Acesso em: 07 mar. 2021.

BAPTISTA, Anderson Barbosa; FERNANDES, Leonardo Vieira. **COVID-19, análise das estratégias de prevenção, cuidados e complicações sintomáticas**. DESAFIOS-Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins, v. 7, n. Especial-3, p. 38-47, 2020.

BBC News. **Coronavírus**: as conclusões da missão da OMS que investiga em Wuhan origem da covid-19. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-55994149>. Acesso em: 28 jun. 2021.

BRAY, Mike; RAYNER, Craig; NOËL, François; JANS, David; WAGSTAFF, Kylie. **Ivermectin and COVID-19**: A report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. Antiviral research, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172803/>. Acesso em: 10 mar. 2021.

Bulário Eletrônico. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/sistemas/bulario-eletronico>. Acesso em: 07 jun. 2021.

CALY, Leon; DRUCE, Julian D.; CATTON, Mike G.; JANS, David A.; WAGSTAFF, Kylie M. **The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro**. Antiviral research, v. 178, p. 104787, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011>. Acesso em: 07 mar. 2021.

DA SILVA ALVES, Dâmocles Aurélio Nascimento; NASCIMENTO, Gabriela Isabel Limoeiro Alves; CASTANHA, Elisângela Ramos; LUNA, José Elisângelo Lopes; SOBRAL, Eryka Fernanda Miranda; BRANDÃO, Wanderberg Alves; MOREIRA, Keila Aparecida; MENDES, Josiete da Silva; FILHO, Moacyr Cunha; BARROS, Dherfferson Montini; FALCÃO, Rosângela Estevão Alves. **Prevalência de comorbidades na síndrome respiratória aguda grave em pacientes acometidos por COVID-19 e outros agentes infecciosos**. Research, Society and Development, v. 9, n. 11, p. e70791110286-e70791110286,



2020. Disponível em: <https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/10286>. Acesso em: 20 jun. 2021.

DE AGUIAR LOPES, José Gustavo; SANTOS, Douglas Figueiredo; CABRAL, Hianny Ribeiro; JÚNIOR, Paulo Roberto da Silva; SILVA, Arícia Aragão; MOURA, Yohana da Silva; DA SILVA, Carlos Eduardo Nascimento Domingues; LEAL, Adriana Amorim de Farias. **Ivermectina como possível aliado no tratamento da COVID-19: perspectivas acerca de sua ação antiviral.** Research, Society and Development, v. 9, n. 8, p. e892986234-e892986234, 2020. Disponível em: <https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/6234>. Acesso em: 29 jul. 2021.

DONG, Liying; HU, Shasha; GAO, Jianjun. **Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19).** Drug discoveries & therapeutics, v. 14, n. 1, p. 58-60, 2020. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/32147628>. Acesso em: 05 mar. 2021.

FALAVIGNA, Maicon; COLPANI, Verônica; STEIN, Cinara; AZEVEDO, Luciano Cesar Pontes; BAGATTINI, Angela Maria; BRITO, Gabriela Vilela; CHATKIN, José Miguel; CIMERMAN, Sergio; CORREDI, Mirian de Freitas Dalben; DA CUNHA, Clovis Arns; DE MEDEIROS, Flávia Cordeiro; JUNIOR, Haliton Alves de Oliveira; FRITSCHER, Leandro Genehr; GAZZANA, Marcelo Basso; GRAF, Débora Dalmas; MARRA, Lays Pires; MATUOKA, Jessica Yumi; NUNES, Michelle Silva; PACHITO, Daniela Vianna; PAGANO, Cássia Garcia Moraes; PARREIRA, Patrícia do Carmo Silva; RIERA, Rachel; JÚNIOR, Amilton Silva; TAVARES, Bruno de Melo; ZAVASCKI, Alexandre Prehn; ROSA, Regis Goulart; DAL-PIZZOL, Felipe. **Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19.** Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Disponível em: <https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2020/05/Diretrizes-para-o-Tratamento-Farmacologico-da-COVID-v18mai2020.pdf>. Acesso em: 20 fev. 2021.

HCP, Healthcare Personnel. **Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings.** Disponível em:



<https://www.simlaweb.it/wpcontent/uploads/2020/03/Infection-Control-Severe-acute-respiratory-syndrome-coronavirus-2-SARS-CoV-2-CDC.pdf>. Acesso em: 07 mar. 2021.

JUNIOR, Claiver Renato Espreafico; ANTONIO, Maria Vitória do Nascimento; IMPERADOR, Carlos Henrique L.; CHIN, Chung Man; BOSQUESI, Priscila Longhin. **Remdesivir, nitazoxanida e ivermectina na COVID-19**. ULAKES JOURNAL OF MEDICINE, v. 1, 2020. Disponível em: <http://189.112.117.16/index.php/ulakes/article/view/259>. Acesso em: 28 jul. 2021.

JUNIOR, Haliton Alves de Oliveira; DE MEDEIROS, Flávia Cordeiro; DE BRITO, Gabriela Vilela; MATUOKA, Jessica Yumi; MARRA, Lays Pires; PARREIRA, Patrícia do Carmo Silva; RIERA, Rachel; BAGATTINI, Ângela Maria; PACHITO, Daniela Vianna. **Ivermectina para o tratamento de pacientes com covid-19**: Revisão sistemática rápida.2020. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/14/ivermectina-para-o-tratamento-de-pacientes-com-covid-19/>. Acesso em: 29 jul. 2021.

JUNIOR, Haliton Alves de Oliveira. **Antagonistas do receptor de endotelina para o tratamento de pacientes com COVID-19**. 2020. Disponível em: <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/1981>. Acesso em 10 mar. 2021.

KHAN, Md. Saiful Islam; KHAN, Md. Sakirul Islam; DEBNATH, Chitto Ranjan; NATH, Progga Nanda, MAHTAB, Mamun Al; NABEKA, Hiroaki, MATSUDA, Seiji; AKBAR, Sheikh Mohammad Fazle. **Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19**. Archivos de Bronconeumología, v. 56, n. 12, p. 828, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7837160/>. Acesso em: 09 mar. 2021.

LIU, Yang; YAN, Li-Meng; WAN, Lagen; XIANG, Tian-Xin; LE, Aiping; LIU, Jia-Ming; PEIRIS, Malik; POON, Leo LM.; ZHANG Wei. **Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19**. The Lancet Infectious Diseases, v. 20, n. 6, p. 656-657, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/article/S1473-3099\(20\)30232-2/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S1473-3099(20)30232-2/fulltext). Acesso em: 10 mar. 2021.

MARRA, Lays Pires; DE BRITO, Gabriela Vilela; DE MEDEIROS, Flávia Cordeiro; MATUOKA, Jessica Yumi; PARREIRA, Patrícia do Carmo Silva; RIERA, Rachel;



BAGATTINI, Ângela Maria; PACHITO, Daniela Vianna; COLPANI, Verônica; STEIN, Cinara; FALAVIGNA, Maicon; JUNIOR, Haliton Alves de Oliveira. **Ivermectina para Covid-19.** Revisão sistemática rápida.2020. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/07/09/ivermectina-para-o-tratamento-de-pacientes-com-covid-19-revisao-sistemica-rapida2/>. Acesso em: 29 jul. 2021.

MELO, José Romério Rabelo; DUARTE, Elisabeth Carmen; DE MORAES, Marcelo Vogler; FLECK, Karen; ARRAIS, Paulo Sérgio Dourado. **Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19.** Cadernos de Saúde Pública, v. 37, p. e00053221, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csp/2021.v37n4/e00053221/pt/>. Acesso em: 28 jul. 2021.

Ministério da Economia. **Medicamentos.** Observatório de tecnologias relacionadas ao covid-19. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/Medicamentos>. Acesso em: 09 mar. 2021.

Ministério da Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica.** Emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019. Vigilância das síndromes respiratórias agudas covid-19, 2020. Disponível em: https://portalarquivos.saude.gov.br/images/af_gvs_coronavirus_6ago20_ajustes-finais-2.pdf. Acesso em: 09 mar. 2021.

PEDROSO, Luana Amaral; BINDA, Nancy Scardua; TEIXEIRA, Mônica Cristina; GRABE-GUIMARÃES. **Aspectos farmacológicos da ivermectina e seu potencial uso no tratamento da COVID-19.** Brazilian Journal of Health and Pharmacy, v. 2, n. 3, p. 11-20, 2020. Disponível em: <http://bjhp.crfmg.org.br/crfmg/article/view/101>. Acesso em: 27 jul. 2021.

SCHMITH, Virginia D.; ZHOU, Jie; LOHMER, Lauren RL. **The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19.** Clinical Pharmacology & Therapeutics, v. 108, n. 4, p. 762-765, 2020. Disponível em: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.1889>. Acesso em: 05 mar. 2021.

SHEREEN, Muhammad Adnan; KHAN, Suliman; KAZMI, Abeer; BASHIR, Nadia; SIDDIQUE, Rabeea. **COVID-19 infection:** Origin, transmission, and characteristics of human



coronaviruses. *Journal of advanced research*, v. 24, p. 91-98, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7113610/>. Acesso em: 06 mar. 2021.

SILVA, Lucas Gabriel; DE FREITAS, Leda Terezinha. **Ivermectina**: a panacéia do tratamento profilático do COVID-19. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 5, p. 49599-49612, 2021. Disponível em:

<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/29936/23596>. Acesso em: 28 jul. 2021.

XAVIER, Myllena Alves; XAVIER, João Mykael Alves; MOREIRA, Marlem Oliveira; SOARES, Renata de Souza Coelho; OLIVEIRA, Nadja Maria da Silva; RIBEIRO, Ana Isabella Arruda Meira. **A efetividade da ivermectina na atenuação de vírus de RNA**: uma alternativa para enfrentar o SARS-CoV-2. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 7, p. 47400-47411, 2020. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/13280>. Acesso em: 02 fev. 2021.

YAMASMITH, Eakkawit; AVIRUTNAN, Panisadee; MAIRIANG, Dumrong; TANRUMLUK, Sawalee; SUPUTTAMONGKOL, Yupin; SALEH-ARONG, Fadhil A-hamad; ANGKASEKWINAI, Nasikarn; WONGSAWAT, Ekkarat; FONGSRI, Usanee. **Efficacy and Safety of Ivermectin against Dengue Infection**: A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial, 2020. Disponível em: http://www.rcpt.org/abstractdb/media/abstract/CON2018/Best%20Resident27/BRA_77_Eakkawit.pdf. Acesso em: 04 fev. 2021.

ZUIL, Danielli Marinho; FONTOURA, Volmar Moraes; SANTOS, Floriacy Stabnow; NETO, Marcelino Santos; PASCOAL, Livia Maia; MARTINS, Márcia Caroline Nascimento Sá Ewerton; FONTOURA, Maikon Graepp; DIAS, Alzira Regina Dantas; LIMA, Cynthia Cardozo Dias; FONTOURA, Iolanda Graepp. **Esquemas terapêuticos para combate da Covid-19**: revisão sistemática. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 1, p. e21310111533-e21310111533, 2021. Disponível em: <https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/11533>. Acesso em: 27 jul. 2021.