USO TERAPÊUTICO DA IVERMECTINA PARA O TRATAMENTO PRECOCE DA COVID-19

Leila Romão Capitani dos Santos, José Eduardo Pandini Cardoso Filho.

Universidade Santa Cecília – Rua Oswaldo Cruz, 277 – Boqueirão – Santos/SP – CEP: 11045907

Resumo

Foram muitos os desafios enfrentados na pandemia causada pela Covid-19, como a rápida propagação do SARS-CoV-2 (coronavírus tipo 2 da síndrome respiratória aguda grave) e o surgimento de novas variantes. Isso levou a OMS (Organização Mundial da Saúde) a decretar estado de emergência em saúde pública, permanecendo assim até que, em razão dos altos níveis de anticorpos adquiridos pela população, através das vacinas ou naturalmente (por pacientes infectados com o coronavírus previamente), houve uma redução no número de casos e de mortes, fazendo com que a OMS retirasse a Covid-19 do estado de emergência. Contudo, embora em menor intensidade, o vírus continuará circulando, havendo a possibilidade do surgimento de novas variantes, cujos anticorpos adquiridos pela população podem ser ineficazes, evidenciando a importância de identificar fármacos acessíveis, seguros e eficazes contra o vírus. Assim, a ivermectina se apresenta como uma forte candidata, pois além de ser acessível e apresentar um ótimo perfil de segurança, possui ação antiviral e anti-inflamatória. Seus efeitos potenciais ocorrem na fase de replicação viral, portanto, deve ser utilizada o mais precocemente possível. Isto posto, realizou-se a presente revisão de literatura para avaliar os estudos randomizados disponíveis na plataforma de base de dados do site PubMed, que buscaram de alguma forma avaliar a eficácia da ivermectina para o tratamento precoce para a Covid-19. Um total de 4 artigos atendendo aos requisitos metodológicos foram incluídos, totalizando 1381 pacientes com sintomas leves a moderados, por até 7 dias antes da randomização e com Covid-19 confirmado pelo exame de RT-PCR. Os estudos apresentaram limitações importantes, principalmente quanto a dose, que foi inferior a recomendada e quanto ao público jovem com poucas comorbidades, perfil que costuma se recuperar naturalmente. Ainda assim, a ivermectina esteve em vantagem na maioria dos desfechos, em comparação com o placebo. Além disso, o fármaco foi capaz de reduzir a carga viral e a viabilidade da cultura com significância estatística, comprovando a sua atividade anti-SARS-CoV-2 expressa *in vitro*. Por estas razões, o presente estudo avaliou que o uso da ivermectina para o tratamento precoce da Covid-19 é benéfico, mas pontua a importância de novos estudos bem estruturados, com doses superiores de ivermectina e início do tratamento o mais precocemente possível, a fim de avaliar melhor o seu potencial farmacológico.

Palavras-chave: Ivermectina Covid-19; ivermectina SARS-CoV-2; ivermectina antiviral; ivermectina tratamento precoce; tratamento Covid-19.

THERAPEUTIC USE OF IVERMECTIN FOR THE EARLY TREATMENT OF COVID-19

Abstract

There were many challenges faced in the pandemic caused by Covid-19, such as the rapid spread of SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2) and the emergence of new variants. This led the WHO (World Health Organization) to declare a state of emergency in public health, remaining so until, due to the high levels of antibodies acquired by the population, through vaccines or naturally (by patients previously infected with the coronavirus), there was a reduction in the number of cases and deaths, causing the WHO to remove Covid-19 from the state of emergency. However, although at a lower intensity, the virus will continue to circulate, with the possibility of the emergence of new variants, whose antibodies acquired by the population may be ineffective, highlighting the importance of identifying accessible, safe and effective drugs against the virus. Thus, ivermectin presents itself as a strong candidate, as in addition to being affordable and having an excellent safety profile, it has antiviral and anti-inflammatory action. Its potential effects occur in the viral replication phase, therefore, it should be used as early as possible. That said, this literature review was carried out to evaluate the randomized studies available on the PubMed website database platform, which sought to somehow evaluate the effectiveness of ivermectin for early treatment for Covid-19. A total of 4 articles meeting the methodological requirements were included, totaling 1381 patients with mild to moderate symptoms, for up to 7 days before randomization and with Covid-19 confirmed by the RT-PCR test. The studies presented important limitations, mainly regarding the dose, which was lower than recommended, and regarding the young population with few comorbidities, a profile that usually recovers naturally. Still, ivermectin had an advantage in most outcomes, compared to placebo. Furthermore, the drug was able to reduce viral load and culture viability with statistical significance, proving its anti-SARS-CoV-2 activity expressed in vitro. For these reasons, the present study assessed that the use of ivermectin for the early treatment of Covid-19 is beneficial, but highlights the importance of new, well-structured studies, with higher doses of ivermectin and starting treatment as early as possible, in order to better evaluate its pharmacological potential.

Key words: Ivermectin Covid-19; ivermectin SARS-CoV-2; antiviral ivermectin; ivermectin early treatment; Covid-19 treatment.

INTRODUÇÃO

A Covid-19 é uma doença infectocontagiosa provocada pelo coronavírus tipo 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), foi identificado em dezembro de 2019 após o seu primeiro surto ocorrido na China. Logo, houve um aumento progressivo no número de infectados no mundo inteiro, em razão disso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou a Covid-19 como uma emergência de saúde pública e pandemia global.[1] Até o início de 2023 havia mais de 750 milhões de pessoas infectadas e quase 7 milhões vieram óbito (0,93%).[2]

O primeiro alvo para iniciar a infecção por SARS-CoV-2 são as células do trato respiratório, por conter grande expressão de enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), receptor para o vírus.[3] Todavia, também pode afetar a função de outros órgãos, onde também há expressão dessa enzima, como o coração, fígado, rins, sistema gastrointestinal e sistema nervoso central.[4] A entrada do SARS-CoV-2 ocorre por meio da ligação da proteína Spike (proteína S), expressa na superfície do vírus, ao receptor ECA-2. Após essa ligação, proteases presentes na superfície da ECA-2, clivam a proteína S. A clivagem inicial é realizada pela protease furina, posteriormente, a protease transmembranar, a serina 2 (TMPRSS-2), além de promover a clivagem final, permitirá a ativação da proteína S, sendo, portanto, a principal responsável pela captação viral.[5] Em sequência, ocorre a liberação de citocinas, gerando uma resposta inflamatória, que atrai células T específicas do vírus para o local da infecção, fazendo com que as células infectadas sejam eliminadas antes que o vírus se espalhe, levando à recuperação da maioria das pessoas.[6] No entanto, quando estes eventos sucedem de forma exacerbada, ocorre uma tempestade de citocinas pró inflamatórias, levando a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), que pode ser fatal.[7,8] Essa situação é tida como uma das principais causas de óbito em pacientes infectados.[7]

Com o propósito de conter a doença, diversos tipos de vacinas foram produzidas e liberadas para a população,[9] a partir de dezembro de 2020.[10] As vacinas induzem a produção de anticorpos capaz de diminuir de forma eficaz o risco de infecção por SARS-CoV-2,[11-14] por um período de 6 a 12 meses.[9] Há também, a formação de anticorpos adquirida naturalmente por

pacientes infectados com o coronavírus previamente, que se revelou altamente eficaz contra a doença por até 1 ano.[15] Devido aos altos níveis de imunidade ao SARS-CoV-2 adquirida pela população, houve um declínio no número de casos e de mortes, levando a OMS a decretar o fim da emergência de saúde pública referente à Covid-19, em 5 de maio de 2023.[16] Contudo, alertou para a manutenção do combate ao coronavírus, já que o mesmo continuará sendo transmitido por um longo período de tempo,[17] havendo a possibilidade de surgimento de novas variantes, cujos anticorpos conferidos à população podem ser ineficazes,[18] evidenciando a importância de identificar fármacos que sejam eficazes e acessíveis para contribuir com o combate à doença.

Deste modo, a ivermectina se apresenta como uma forte candidata para o tratamento da Covid-19, isto porque, além de ser um medicamento antiparasitário de amplo espectro,[19] também possui efeito anti-inflamatório[20,21] e antiviral.[22] Em um estudo recente a ivermectina foi capaz de reduzir significativamente a replicação do vírus SARS-CoV-2 *in vitro*, demonstrando ser um agente antiviral promissor.[22] Em razão disso, um estudo realizado por meio de análises biocomputacionais avançadas (*in sílico*), foi dirigido para demonstrar o mecanismo de ação da ivermectina contra o coronavírus. A análise *in sílico* demonstrou que a ivermectina se liga eficientemente tanto a proteína Spike presente na superfície do vírus, quanto ao receptor TMPRSS-2 presente na superfície da ECA-2, inibindo a importação nuclear do SARS-CoV-2. Neste contexto, a ivermectina atua em alvos proteicos tanto do vírus quanto dos seres humanos, o que pode ser a causa da sua excelente eficácia *in vitro*. Além disso, pode atuar de forma eficaz contra novas variantes do SARS-CoV-2 que podem "desviar" da imunidade oferecida pelas vacinas.[23] Os efeitos anti-inflamatórios da ivermectina ocorrem por meio da inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias,[20,21] o que pode contribuir ainda mais para o tratamento da doença. Seus efeitos potenciais ocorrem na fase de replicação viral, desta forma, sua eficácia pode ser aumentada quando administrada precocemente, prevenindo o avanço da doença e diminuindo a transmissão de pessoa para pessoa.[24]

Diante dos efeitos potenciais apresentados pela ivermectina, seu uso como medicamento para o tratamento da Covid-19 foi aderido amplamente, mas

somente para o uso off label, pois ainda não há indicação para o tratamento dessa doença prevista na bula da ivermectina.[25] De acordo com um estudo realizado no Peru, durante 4 meses de uso da ivermectina em 2020, antes de um presidente tomar posse e restringir o seu uso, houve uma diminuição de 14 vezes no excesso de óbitos em todo o pais, em contrapartida, os 2 meses seguintes a restrição do uso da ivermectina, gerou um aumento de 13 vezes no número de óbitos. Considerando os 10 estados com maior uso de ivermectina, durante um período de 30 dias após o pico de mortes, a redução no excesso de óbitos foi de 73%.[26]

Considerando os dados mencionados acima, o presente artigo de revisão de literatura, objetiva verificar a eficácia terapêutica da ivermectina, como medicamento para o tratamento precoce da Covid-19, através de ensaios clínicos randomizados publicados entre novembro de 2020 a julho de 2023.

METODOLOGIA

O trabalho em questão trata-se de uma revisão de literatura baseada em ensaios clínicos randomizados (ECRs), que avaliaram os benefícios clínicos da ivermectina para o tratamento precoce da Covid-19. Utilizou-se como plataforma de base de dados o site PubMed e como estratégia de busca foram utilizadas as palavras-chave “ivermectina Covid-19” e “ivermectina SARS-Cov-2”. Como filtro, selecionou-se a opção “teste controlado e aleatório”, identificando estudos concluídos sem restrição de idioma e data de publicação, entre novembro de 2020 a julho de 2023. Dentre os estudos encontrados, foram incluídos aqueles que atenderam aos seguintes requisitos: 1. não possuir conflito de interesse por parte de nenhum dos autores; 2. utilizar o método de ensaio clínico duplo-cego; 3. empregar como controle uma substância sem função terapêutica (placebo); 4. administrar a ivermectina sozinha, com exceção de medicamentos de uso padrão do paciente, que não tenham efeito farmacológico contra a Covid-19; 5. e realizar o estudo em pacientes com Covid-19 confirmado através do exame apropriado, apresentando sintomas leves a moderados por até 7 dias.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 4 estudos atendendo aos requisitos estipulados na metodologia foram selecionados, todos eles objetivaram de alguma forma avaliar os benefícios clínicos da

ivermectina para o tratamento precoce da Covid-19. Todos os estudos utilizaram o método duplo-cego, onde nem o administrador e nem o paciente sabiam o que estava sendo recebido, e empregaram o placebo como braço controle. Para garantir o duplo-cego, os estudos admitiram o placebo com propriedades organolépticas semelhantes à ivermectina e posologias idênticas. Os estudos envolveram um total de 1381 pacientes adultos, com sintomas leves a moderados por até 7 dias antes do início da randomização, e com Covid-19 confirmado pelo exame de reação da transcrição reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR). O tamanho das amostras variou de 89 a 501 participantes.

O estudo de Biber et al.,[27] conduzido em Israel entre 15 de maio de 2020 a 31 de janeiro de 2021, avaliou a eficácia da ivermectina na redução da propagação viral entre pacientes com Covid-19 leve a moderada. Para tanto, foram randomizados 89 pacientes, destes, 42 foram designados para o grupo placebo e 47 para o grupo ivermectina. Os pacientes tinham idade média de 35 anos (entre 32 e 50 anos), em sua maior parte, homens (n = 69). Doze pacientes possuíam comorbidades relacionadas ao risco de complicações da doença, sendo aproximadamente 16% e 11% nos grupos ivermectina e placebo, nesta ordem.

Em relação a posologia, todos os pacientes receberam ivermectina ou placebo, uma vez ao dia, por três dias. A dose do fármaco foi estabelecida de acordo com a massa corporal, desta forma, os pacientes com peso entre 40 kg e 69 kg receberam 12 mg, já aqueles com peso maior ou igual a 70 kg receberam 15 mg.

Além da confirmação da doença por RT-PCR como um dos requisitos para participação no estudo, os pacientes foram testados no dia da randomização até o 10º dia de tratamento, a cada 2 dias, com o intuito de avaliar a carga viral.

Em Israel, o teste PCR negativo é determinado quando o valor do limiar do ciclo (Ct) é maior que 40, contudo, evidências importantes demonstraram que a eliminação da carga viral é atingida em nível de Ct maior que 30, portanto, esse foi o valor utilizado como parâmetro para as análises estatísticas realizadas no estudo.

Conforme análise realizada por protocolo, do 4º ao 10º dia, os níveis de Ct dos pacientes que receberam ivermectina aumentaram mais

rapidamente, ou seja, a carga viral desses pacientes diminuiu mais cedo, em comparação com aqueles que receberam placebo.

O resultado clínico primário foi a comparação dos níveis de depuração viral entre os pacientes de cada grupo, através dos resultados colhidos no 6º dia. Neste dia, 72% dos pacientes do grupo ivermectina foram PCR negativos em comparação com 50% do grupo placebo, resultado estatisticamente importante para o fármaco. Contudo, os resultados foram ainda melhores no 8º dia, quando 83% dos pacientes do braço ivermectina foram PCR negativos, contra 59% do braço placebo.

Outros testes corroboraram com estes achados, como a análise de regressão logística multivariável para testes PCR negativo realizados nos dias 6 e 8, onde foi demonstrado que as chances de um teste negativo acontecer no 6º dia, foi 2,28 vezes maior no braço ivermectina, mas somente no 8º dia obteve relevância estatística, quando foi 3,70 vezes maior, em comparação com o braço placebo. Outra análise importante foi a curva de Kaplan-Meier, que analisou o tempo até os resultados dos testes PCR negativarem. Com isso, pode-se verificar a atividade antiviral do fármaco após o 2º dia de tratamento.

A fim de investigar mais profundamente a ação antiviral da ivermectina, testou-se a viabilidade da cultura dos dois grupos. Os resultados provaram mais uma vez a eficácia terapêutica da ivermectina, já que apenas 13% das amostras permaneceram positivas entre os dias 2 e 6, enquanto no grupo placebo, 48% das amostras permaneceram positivas.

Em relação aos resultados clínicos, quatro pacientes foram hospitalizados durante o estudo, sendo um do grupo ivermectina. Este, apresentou falta de ar no dia do recrutamento, mas continuou recebendo ivermectina, melhorando dias depois. O primeiro paciente do grupo placebo precisou de 11 dias de internação devido a problemas respiratórios prolongados, necessitando de oxigênio mesmo após sua alta. O segundo ficou internado por um dia devido a problemas respiratórios. Já o terceiro, foi ao hospital com queixas de dor de cabeça e tontura, mas foi diagnosticado com sinusite. Nenhum evento adverso moderado a grave foi relatado, achados que demonstram a segurança da ivermectina.

O estudo admitiu possuir várias limitações, a primeira refere-se ao tamanho da amostra, que foi relativamente pequena. A segunda se deve ao fato dos investigadores não terem verificado fisicamente a terapia farmacológica. Outra limitação leva em conta que o estudo foi realizado entre pacientes com sintomas leves e não hospitalizados. Por fim, a predominância de homens no estudo.

No entanto, o predomínio do sexo masculino no estudo, é um fator de risco, o que expressa ainda mais a eficácia da ivermectina como anti-SARS-CoV-2. Isto porque, os homens são mais suscetíveis a desenvolver a Covid-19 grave, evoluindo mais facilmente para óbito, em comparação com as mulheres, devido a diferenças hormonais, genéticas e imunológicas. A testosterona, sintetizada em maior quantidade pelos homens, é capaz de aumentar a concentração de ECA-2, receptor para o SARS-CoV-2, e de TMPRSS-2, enzima responsável pela captação viral.[28]

O estudo de Vallejos et al.[29] realizado na Argentina entre 19 de agosto de 2020 a 22 de fevereiro de 2021, avaliou a eficácia da ivermectina na prevenção de hospitalizações. Para isso, foram randomizados 501 pacientes, dos quais 250 receberam ivermectina e 251 receberam placebo. A randomização foi iniciada em pacientes não hospitalizados e o tempo desde o início dos sintomas até a adesão foi de aproximadamente 4 dias. Os pacientes eram em sua maioria jovens, com idade média de 42 anos, sendo 237 mulheres. Quanto a presença de comorbidades, 48 pacientes eram diabéticos e 119 eram hipertensos. As características dos pacientes foram semelhantes em ambos os grupos.

Quanto a posologia, todos os pacientes receberam 2 doses de ivermectina ou placebo, a primeira no momento da adesão ao estudo e a segunda após 24 horas. Os pacientes de até 80 kg receberam 2 comprimidos de 6 mg cada. Pacientes com peso entre 80 kg e 110 kg receberam 3 comprimidos de 6 mg cada. Já os pacientes com mais de 110 kg receberam 4 comprimidos de 6 mg cada.

Os resultados obtidos no estudo foram analisados estatisticamente, e divididos em primários e secundários. O primeiro refere-se à necessidade de hospitalização por pelo menos 24 horas, independente do motivo, desde o início da randomização até o final do

acompanhamento. O segundo refere-se ao tempo até a hospitalização dos pacientes que precisaram, uso de suporte ventilatório invasivo (SVI), tempo até a necessidade de SVI, testes RT-PCR negativos 3 e 12 dias após o início da randomização, perfil de segurança da ivermectina, necessidade de diálise e mortalidade por todas as causas.

Nos resultados primários, 35 pacientes precisaram de hospitalização por pelo menos 24 horas em algum momento desde o início da randomização, até o momento da alta epidemiológica para a Covid-19. Entre eles, 14 pertenciam ao grupo ivermectina e 21 pertenciam ao grupo placebo. O estudo não encontrou diferença estatística expressiva entre os grupos, contudo, apontou que a dose de ivermectina foi baixa, e, portanto, pode não ter sido o suficiente para atingir a eficácia terapêutica. A dose de ivermectina aprovada chega a 0,4 mg/kg,[30] mais que o dobro da dose média estabelecida no estudo.

Já nos resultados secundários, o tempo médio desde a adesão ao estudo até a necessidade de hospitalização, foi de 3,5 dias para o grupo ivermectina e de 3 dias para o grupo placebo. Foi necessário SVI em 4 pacientes do grupo ivermectina e em 3 pacientes do grupo placebo, sem relevância estatística.

O tempo aproximado entre o ínicio do estudo até a necessidade de SVI, foi estatisticamente menor para o grupo ivermectina, totalizando 5,25 dias, já para o placebo foi de 10 dias. Algumas hipóteses podem explicar essa diferença, como a de que o fármaco foi o responsável por essa necessidade de suporte, mas tendo em vista o seu perfil de segurança, essa razão parece pouco provável. Outra hipótese é a de que este acontecimento foi devido ao acaso, já que somente 1,6% dos pacientes do grupo ivermectina necessitaram mais cedo desse suporte em relação ao grupo placebo. Por fim, os pacientes podem ter precisado desse suporte por possuírem comorbidades, já que este perfil possui tendência de desenvolver sintomas mais graves. Cabe destacar que o grupo ivermectina ficou com mais pacientes com comorbidades (5%) do que o grupo placebo, o que pode ter influenciado neste resultado.

Em relação aos testes de RT-PCR, o resultado do dia 3 foi negativo para Covid-19 em 120 pacientes do braço placebo e em 113 pacientes no braço ivermectina. Já o resultado do dia 12, foi negativo para a doença em 221

pacientes do grupo placebo e 212 pacientes no grupo ivermectina. Ambos não apresentaram diferença estatística.

O perfil de segurança foi similar entre os dois grupos, somente 2 pacientes precisaram de diálise, 1 em cada braço do estudo. Houve 7 casos de morte por todas as causas, dos quais 3 eram do braço placebo e 4 do braço ivermectina, sem diferença estatística. Por fim, 98 pacientes relataram eventos adversos sem gravidade, sendo 53 do grupo placebo e 45 do grupo ivermectina. Nenhum paciente apresentou evento adverso grave.

O estudo de Vallejo et al.,[29] não constatou efeito terapêutico importante da ivermectina na prevenção de hospitalização em pacientes com Covid-19, todavia, várias limitações estiveram presentes no estudo, entre elas, a dose média de ivermectina, que foi de 0,19 mg/kg/dia, dose abaixo da sugerida como provavelmente eficaz. Outro ponto importante, se dá ao fato de não terem realizado exames para identificar os níveis plasmáticos de ivermectina. Além disso, não foi determinada a gravidade dos pacientes incluídos.

O estudo de Mirahmadizadeh et al.,[31] realizado no Irã, entre 9 de abril de 2021 e 20 de maio de 2021, objetivou verificar a eficácia do tratamento precoce com dose única e dupla de ivermectina, para a prevenção do avanço para hospitalização em casos de Covid-19 leve. Para isso, foram randomizados 391 pacientes, divididos em 3 grupos. O primeiro para receber dose única de ivermectina (n = 130), o segundo para receber dose dupla de ivermectina (n = 131) e o terceiro para receber placebo (n = 130). Os pacientes possuíam idade média de 39 anos, em sua maioria homens (n = 211). A maioria dos pacientes não possuíam comorbidades (79,3%). Os grupos foram divididos de forma equilibrada, de acordo com as características clínicas e demográficas.

Em relação a posologia, os pacientes designados para o grupo dose única de ivermectina, receberam de um a quatro comprimidos de 3 mg do fármaco no dia da inscrição, e a mesma quantidade de comprimidos de placebo no dia seguinte. O grupo ivermectina dose dupla, recebeu de um a quatro comprimidos de 3 mg do fármaco, no dia da inscrição e no dia seguinte. Por fim, o grupo placebo recebeu a mesma posologia nos dois dias.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes que precisaram de hospitalização até o 28º dia de

acompanhamento. A diferença entre os grupos foi pequena, contudo, no grupo ivermectina dose dupla, somente 4,6% dos pacientes precisaram de hospitalização, já no grupo ivermectina dose única foram 6,2% e o no placebo 8,5%. Ademais, um paciente do grupo placebo precisou ser internado em uma unidade de terapia intensiva.

O desfecho secundário referiu-se à proporção de pacientes cujos sintomas foram solucionados, precisaram de SVI ou vieram a óbito. A diferença entre os grupos foi pequena, a quantidade de pacientes que precisou de SVI e que teve os sintomas solucionados, foi de 2,3% e 90,0% para o placebo, 1,5% e 93,1% para a ivermectina dose única e 0,8% e 93,0% para ivermectina dose dupla. Nenhum paciente veio a óbito. Verificou-se também o tempo médio para a resolução dos sintomas, que foi de 9 dias em ambos os grupos. Ainda como resultado secundário, analisou-se a diferença dos três grupos quanto as chances de redução da escala de gravidade, ao longo dos 30 dias de ensaio.

A escala ordinal de 8 categorias é recomendada pela OMS e serve para organizar os estágios da Covid-19. As categorias são: 0. não possui infecção; 1. sem hospitalização e restrição de atividades; 2. sem hospitalização, com restrição de atividades, requer oxigênio domiciliar ou ambos; 3. internado, não requer oxigênio; 4. internado, requer oxigênio; 5. internado, requer oxigênio nasal de fluxo intenso, suporte ventilatório não agressivo ou ambos; 6. internado, requer oxigenação por membrana extracorpórea, SVI ou ambos; e 7. óbito.

Não houve diferença significativa entre as chances de redução da escala de gravidade entre os grupos placebo e ivermectina dose única e entre os grupos placebo e ivermectina dose dupla.

Foram registrados 2, 4 e 2 pacientes que desenvolveram eventos adversos nos braços ivermectina dose única, ivermectina dose dupla e placebo, nesta ordem, nenhum deles grave, o que demonstra um ótimo perfil de segurança para as doses testadas.

Segundo Mirahmadizadeh et al.,[31] não houve diferença significativa nos resultados primários e secundários. Todavia, a quantidade de pacientes que precisou de hospitalização, SVI ou que tiveram sintomas persistentes, foi numericamente inferior nos grupos ivermectina em comparação com o

placebo. Essa diferença pode não ter sido expressiva porque, embora a maioria fossem pacientes jovens e sem comorbidades, perfil que raramente desenvolve a forma mais grave da doença, quase 80% eram do sexo masculino, estando, portanto, mais propensos a desenvolver a forma mais grave da Covid-19.

Os autores não confirmaram benefício clínico no uso da ivermectina em dose dupla, contudo, o estudo não informou quais foram os critérios utilizados para determinar o uso de um ou mais comprimidos de ivermectina, tampouco informou o peso dos pacientes, portanto, não é possível dimensionar a dose que foi administrada, comprometendo o resultado do estudo. No estudo de Biber et al.,[27] além da posologia ter sido bem estabelecida, a dose administrada no grupo ivermectina foi tripla e capaz de promover o efeito terapêutico. Logo, a dose dupla pode não ter sido o suficiente.

O estudo de Medina et al.,[32] dirigido na Colômbia entre 15 de julho a 21 de dezembro de 2020, teve como objetivo determinar a eficácia da ivermectina para o tratamento precoce da Covid-19 leve. Para tanto, foram randomizados 398 pacientes, destes, 200 fizeram parte do braço ivermectina e 198 do braço placebo. A grande maioria eram mulheres (n = 321), com idade média de 37 anos. Quanto a problemas de saúde pré-existentes, 79% não possuíam nenhuma comorbidade conhecida. A maioria dos pacientes apresentou sintomas leves no início da doença. Os grupos foram formados de acordo com características clínicas e demográficas.

Os pacientes receberam ivermectina em solução oral, na dose de 0,3 mg por quilograma de massa corporal, uma vez ao dia durante 5 dias, ou a mesma posologia para o placebo.

Os resultados alcançados no estudo foram analisados estatisticamente, e divididos em primários e secundários. Os resultados primários referiram-se ao tempo desde a randomização até o desaparecimento dos sintomas no intervalo de acompanhamento de 21 dias. Já os resultados secundários referiram-se à quantidade de pacientes com agravamento clínico, estabelecido pela piora de 2 pontos de acordo com a escala ordinal, a mesma escala citada por Mirahmadizadeh et al.,[31] desde o ínicio da randomização.

No resultado primário, o tempo aproximado para a resolução dos

sintomas nos dois grupos não diferiu significativamente, foi de 10 dias para o grupo ivermectina e de 12 dias para o grupo controle.

Quanto ao resultado secundário, somente 2% dos pacientes do braço ivermectina e 3,5% dos pacientes do braço placebo evoluíram para 2 ou mais pontos na escala ordinária. Em relação a quantidade de pacientes que precisaram de cuidados médicos nos dois grupos, 2% pertenciam ao grupo ivermectina e 5% ao grupo placebo. Apenas um paciente veio a óbito, participante do grupo placebo. Poucos pacientes buscaram atendimento médico ou consulta por telemedicina, 8% pertenciam ao grupo ivermectina e 6,6% pertenciam ao grupo placebo.

Em relação aos eventos adversos (EAs), 161 pacientes no grupo ivermectina e 154 pacientes no grupo placebo relataram apresentar EAs. Vinte pacientes descontinuaram o tratamento em razão de um EAs, destes, 15 foram do grupo ivermectina e 5 do grupo placebo. Foram relatados 4 EAs graves, 2 em cada grupo, mas de acordo com os investigadores nenhum foi relacionado a ivermectina.

De acordo com o estudo de Medina et al.,[32] não foi possível encontrar eficácia clínica significativa da ivermectina para o tratamento da Covid-19. Contudo, admitiram possuir diversas limitações, prejudicando a credibilidade do estudo. A primeira refere-se as avaliações virológicas que não foram incluídas e os níveis plasmáticos da ivermectina que não foram coletados. Outra limitação relaciona-se ao perfil dos participantes do estudo que era relativamente jovem e com poucas comorbidades, público que raramente desenvolve complicações da doença.

Além disso, 80% dos pacientes eram mulheres, perfil que normalmente se recupera com maior facilidade em comparação com os homens. Essa diferença refere-se, também, a produção de testosterona em mulheres, que é significativamente inferior a produzida pelos homens, portanto, possuem menor expressão de ECA-2 e TMPRSS-2, componentes imprescindíveis para que o SARS-CoV-2 infecte as células. Além disso, as mulheres produzem estrogênios e possuem genes imunoestimulantes que geram uma resposta imune mais ativa, o suficiente para protegê-las e eliminar o vírus mais facilmente.[28]

O poder estatístico do estudo foi comprometido por um erro grosseiro. Por engano da farmácia, deram

ivermectina para o grupo placebo por cerca de um mês e não souberam para quem foi, já que o cego do estudo foi mantido. Na tentativa de corrigir este erro, eliminaram todos os suspeitos do estudo, sem provas de que foram realmente àqueles que receberam a ivermectina por engano.

A dose estabelecida nos estudos foi relativamente baixa em comparação com as doses aprovadas, que podem chegar a 0,4 mg/kg, o que pode ter prejudicado os resultados. De acordo com uma revisão sistemática e meta-análise, o tratamento com 0,8 mg/kg de ivermectina, apresentou o mesmo perfil de segurança estabelecido para doses aprovadas. Os eventos adversos não apresentaram diferenças importantes quanto a intensidade ou frequência em comparação com as doses aprovadas.[30] Outro estudo demonstrou que a administração oral da ivermectina junto com alimentos ricos em lipídeos, é capaz de aumentar a concentração plasmática máxima de uma mesma dose, em mais de três vezes em comparação com o uso do fármaco em jejum.[33] Desta forma, uma dose diária de 0,8 mg/kg, administrada junto com uma refeição lipofílica, poderia de fato levar a altas concentrações plasmáticas de ivermectina, em uma quantidade mais próxima a que foi comprovada como antiviral *in vitro*.[22]

No estudo realizado por Caly et al.,[22] o tratamento com ivermectina iniciou-se cerca de 2 horas após a infecção por SARS-CoV-2, o que contribuiu para o seu excelente resultado *in vitro*. Os estudos avaliados aqui, iniciaram a randomização 7 dias após o início dos sintomas, com exceção do estudo de Vallejos et al.,[29] que iniciou o tratamento cerca de 4 dias após o início dos sintomas, sendo que, os pacientes podem ter sido infectados antes mesmo de terem apresentado os primeiros sintomas. Talvez se tivessem começado a randomização mais cedo, os desfechos teriam sido melhores.

O diagnóstico precoce da Covid-19 é imprescindível, já que, conforme visto anteriormente, a ivermectina impede a entrada do vírus nas células e inibe a produção de citocinas pro-inflamatórias, portanto, quanto antes esse mecanismo começar, menor será o risco de gravidade da doença. Para tanto, é importante que o teste para identificar a doença seja confiável e rápido. Embora o teste RT-PCR seja considerado como padrão ouro para a detecção do vírus, ele demora horas para ficar pronto,[34] diferentemente da tomografia de tórax

(TC), que pode ser uma ótima alternativa para o diagnostico primário da Covid-19, possibilitando o início rápido do tratamento.[35]

CONCLUSÃO

Embora tenha sido utilizada em dose inferior a sugerida como eficaz, a ivermectina foi capaz de reduzir a carga viral e a viabilidade da cultura com significância estatística, confirmando a sua ação anti-SARS-CoV-2 expressa *in vitro*. Ainda que algumas limitações presentes nos estudos tenham prejudicado os resultados, a ivermectina esteve em vantagem na maioria dos desfechos, quando comparada ao placebo. Além disso, o fármaco apresentou um ótimo perfil de segurança. Por estas razões, o presente estudo de revisão de literatura avaliou que o uso da ivermectina para o tratamento precoce da Covid-19 é benéfico, mas pontua a importância de novos estudos bem estruturados, com doses superiores de ivermectina e início do tratamento o mais precocemente possível, a fim de avaliar melhor o seu potencial farmacológico.

REFERÊNCIAS

1. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. J Microbiol Immunol Infect. 2020 Jun; 53(3):404-412.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. World Health Organization. 2023. [cited 2023 Aug 03]. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
3. Pouremamali A, Babaei A, Malekshahi SS, Abbasi A, Rafiee N. Understanding the pivotal roles of ACE2 in SARS-CoV-2 infection: from structure/function to therapeutic implication. Egypt J Med Hum Genet. 2022;23(1):103.
4. Raghav PK, Mann Z, Ahluwalia SK, Rajalingam R. Potential treatments of COVID-19: Drug repurposing and therapeutic interventions. J Pharmacol Sci. 2023 May;152(1):1-21.
5. Negi K, Agarwal M, Pahuja I, Bhardwaj B, Rawat M, Bhaskar A et al. Combating the challenges of COVID-19 pandemic: Insights

into molecular mechanisms, immune responses and therapeutics against SARS-CoV-2. Oxf Open Immunol. 2023 Jan 10;4(1):iqad001.

6. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. BMJ. 2020 Oct 23;371:m3862.
7. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. Cytokine Growth Factor Rev. 2020 Jun;53:25-32.
8. Chen R, Lan Z, Ye J, Pang L, Liu Y, Wu W et al. Cytokine Storm: The Primary Determinant for the Pathophysiological Evolution of COVID-19 Deterioration. Front Immunol. 2021 Apr 28;12:589095.
9. Perguntas frequentes: vacinas contra a COVID-19 - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. www.paho.org. [cited 2023 Aug 03] Disponível em: https://www.paho.org/pt/vacinas-contra-covid-19/perguntas-frequentes-vacinas-contra-covid-19?adgroupsurvey=
10. Arnoni H. Reino Unido inicia vacinação contra Covid-19 em marco da pandemia no Ocidente [Internet]. Forbes Brasil. 2020 [cited 2023 Aug 04]. Disponível em: https://forbes.com.br/forbessaude/2020/12/reino-unido-inicia-vacinacao-contra-covid-19-em-marco-da-pandemia-no-ocidente/
11. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 2021 Feb 4;384(5):403-416.
12. Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, Tang P, Hasan MR et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. Nat Med. 2021 Sep;27(9):1614-1621.
13. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. N

Engl J Med. 2021 Aug 12;385(7):585-594.

14. Chung H, He S, Nasreen S, Sundaram ME, Buchan SA, Wilson SE et al. Canadian Immunization Research Network (CIRN) Provincial Collaborative Network (PCN) Investigators. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. BMJ. 2021 Aug 20;374:n1943.
15. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Mølbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. Lancet. 2021 Mar 27;397(10280):1204-1212.
16. OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19 [Internet]. www.unasus.gov.br. 2023. [cited 2023 Aug 04]. Disponível em: https://www.unasus.gov.br/noticia/oms-declara-fim-da-emergencia-de-saude-publica-de-importancia-internacional-referente-a-covid-19
17. Covid-19: Organização Mundial da Saúde decreta fim de emergência global [Internet]. Câmara Municipal de São Paulo. 2023 [cited 2023 Aug 04]. Disponpivel em: <https://www.saopaulo.sp.leg.br/blog/covid-19-organizacao-mundial-da-saude-decreta-fim-de-emergencia-global/
18. Os efeitos das variantes do vírus nas vacinas COVID-19 [Internet]. www.who.int. [cited 2023 Aug 05]. Disponível em: <https://www.who.int/pt/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines
19. Ivermectina [Indicated for intestinal strongyloidiasis: infection caused by the nematode parasite Strongyloides stercoralis] São João do Meriti: Vitamedic Indústria Farmacêutica Ltda. [cited 2023 Aug 03] Disponível em: file:///C:/Users/Windows%2010/Downloads/bula_1694643649417.pdf
20. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H et al. Ivermectin inhibits

LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. Inflamm Res. 2008 Nov;57(11):524-9.

21. Steinhoff M, Vocanson M, Voegel JJ, Hacini-Rachinel F, Schäfer G. Topical Ivermectin 10 mg/g and Oral Doxycycline 40 mg Modified-Release: Current Evidence on the Complementary Use of Anti-Inflammatory Rosacea Treatments. Adv Ther. 2016 Sep;33(9):1481-501.
22. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020 Jun;178:104787.
23. Choudhury A, Das NC, Patra R, Bhattacharya M, Ghosh P, Patra BC et al. Exploring the binding efficacy of ivermectin against the key proteins of SARS-CoV-2 pathogenesis: an *in silico* approach. Future Virol. 2021 Mar:10.2217/fvl-2020-0342.
24. Abd-Elsalam S, Noor RA, Badawi R, Khalaf M, Esmail ES, Soliman S et al. Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. J Med Virol. 2021 Oct;93(10):5833-5838.
25. Marcolino MS, Meira KC, Guimarães NS, Motta PP, Chagas VS, Kelles SMB et al. Systematic review and meta-analysis of ivermectin for treatment of COVID-19: evidence beyond the hype. BMC Infect Dis. 2022 Jul 23;22(1):639.
26. Chamie J J, Hibberd J A, Scheim D E (August 08, 2023) COVID-19 Excess Deaths in Peru's 25 States in 2020: Nationwide Trends, Confounding Factors, and Correlations With the Extent of Ivermectin Treatment by State. Cureus 15(8): e43168.
27. Biber A, Harmelin G, Lev D, Ram L, Shaham A, Nemet I et al. The effect of ivermectin on the viral load and culture viability in early treatment of nonhospitalized patients with mild COVID-19 - a double-blind, randomized placebo-controlled trial. Int J Infect Dis. 2022 Sep;122:733-740.
28. Meléndez K, Vilcarromero A, Pillaca-Pullo O. La estratificación de la información

por sexo en la COVID-19: un eslabón importante en la identificación de riesgos [The stratification of information by gender in COVID-19: an important link in the identification of risks]. Gac Sanit. 2022 Jan-Feb;36(1):91-92. Spanish.

29. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F et al. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Infect Dis. 2021 Jul 2;21(1):635.
30. Navarro M, Camprubí D, Requena-Méndez A, Buonfrate D, Giorli G, Kamgno J et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2020 Apr 1;75(4):827-834.
31. Mirahmadizadeh A, Semati A, Heiran A, Ebrahimi M, Hemmati A, Karimi M et al. Efficacy of single-dose and double-dose ivermectin early treatment in preventing progression to hospitalization in mild COVID-19: A multi-arm, parallel-group randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Respirology. 2022 Sep;27(9):758-766.
32. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. **2021 Apr** 13;325(14):1426-1435.
33. Jans DA, Wagstaff KM. Ivermectin as a Broad-Spectrum Host-Directed Antiviral: The Real Deal? Cells. 2020 Sep 15;9(9):2100.
34. Wertenauer C, Pfeifer C, Roskos M, März W. Rapid antigen tests for SARS-CoV-2-a synopsis of the medical evidence. Diagn Microbiol Infect Dis. 2023 Oct;107(2):116027.
35. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology. 2020 Aug;296(2): E32-E40.