



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CARLOS AUGUSTO DE MORAIS

**A utilização de Ivermectina como tratamento de Covid 19
durante o período de pandemia: Uma revisão integrativa**

RECIFE

2023

CARLOS AUGUSTO DE MORAIS

**A utilização de Ivermectina como tratamento de Covid 19 durante
o período de pandemia: Uma revisão integrativa**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Disciplina de TCC2 como parte
dos requisitos para a conclusão do curso de
Graduação em Farmácia do Centro de
Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Pernambuco.

Orientador: Ricardo Brandão
Coorientador: Lucas Pereira Souza da
Silva

RECIFE
2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Morais, Carlos Augusto de.

A utilização de Ivermectina como tratamento de Covid 19 durante o período de pandemia: uma revisão integrativa / Carlos Augusto de Moraes. - Recife, 2023.

28 : il., tab.

Orientador(a): Ricardo Brandão

Cooorientador(a): Lucas Pereira Souza da Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2023.

1. Tratamento medicamentoso para covid-19. 2. Ivermectina. 3. Intoxicação medicamentosa. 4. efeitos adversos. 5. automedicação. I. Brandão, Ricardo. (Orientação). II. Silva, Lucas Pereira Souza da. (Cooorientação). III. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 05/05/2023.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br RICARDO BRANDÃO
Data: 01/05/2023 20:39:11 -0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Ricardo Brandão
(Presidente e Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br JANE SHEILA HIGINO
Data: 11/05/2023 15:21:58 -0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Profa. Dra. Jane Sheila Higino
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br JOSE ERIVALDO GONCALVES
Data: 01/05/2023 22:29:14 -0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Me. José Erivaldo Gonçalves
(Examinador)
Instituto Aggeu Magalhães – Fundação Oswaldo Cruz (PE)

Paula Andrielle Laurentino de Oliveira
(Suplente)
Maternidade Escola Januário Cicco

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais: Minha mãe, Genilda Alves de Moraes, que sempre foi insistente em tudo e principalmente comigo, nunca me deixando fraquejar nos dias difíceis. Ao meu pai, Francisco Carlos, que sempre fez o possível para que eu estudasse apesar das dificuldades da vida, sempre me estimulando por acreditar que a educação é a única maneira de ascensão social para o pobre. Também quero dedicar esse trabalho para minha mãe/irmã Elaine Veruska, que sempre soube como me estimular, me encorajando e acreditando em meu potencial sempre. Meu irmão José Gean que sempre foi prestativo em todos os momentos que precisei dele. Vocês são peças cruciais na minha trajetória e para me tornar o primeiro membro da família com curso superior.

AGRADECIMENTOS

Sou grato a Deus por ter me dado força para caminhar por um caminho árduo e cansativo, como também me deu a possibilidade de estudar numa universidade pública, a maior do norte e nordeste, e realizar o sonho de muitos, de toda minha família e de muitos outros que não tiveram a oportunidade de sair do interior de Pernambuco para realizar seu sonho de se graduar em um curso superior de um altíssimo padrão de excelência.

Quero agradecer aos meus pais que lutaram por mim e comigo durante esses 5 anos de graduação. Sempre presentes mesmo de longe estiveram e estão comigo sempre. Por acreditar na educação como ferramenta de crescimento humano, por me dar o que eles não tiveram, a possibilidade de estudar e escolher o que ser na vida. Sou grato todos os dias da minha vida por ser filho de vocês, dona Genilda e seu Franscisco.

Quero agradecer também a minha namorada, Maria Letícia. Que dividiu comigo o peso dessa caminhada. Me aguentou nos dias difíceis, me ajudou quando precisei, me ouviu quando falei e me acalmou quando foi necessário. Além dela, toda a família dela que se tornou minha família. Me acolheram e estiveram comigo ao longo desses quase 5 anos de graduação.

Agradeço também a meus amigos de graduação, que estiveram ao meu lado durante essa jornada. Sem vocês tudo seria muito mais difícil. Quero agradecer em especial meus amigos Linaldo José, Lucas Lima, Lucas Alves, Davi José e Paula Andrielle.

Por último, mas não menos importante, gostaria de agradecer aos meus professores, alguns em especial. Meus orientadores que tornaram possível esse sonho, professor Ricardo e professor Lucas, que sempre estiveram presentes para sanar qualquer eventual dúvida. A tranquilidade do professor Ricardo me deu segurança suficiente para trabalhar nessa reta final. E o professor Lucas que agregou ideias para que fosse possível concluir esse trabalho. Obrigado por acreditarem em mim, e serem tão solícitos, gentis e bondosos como professores e como humanos.

A todos vocês, o meu muito obrigado.

RESUMO

Tem crescido a cada ano o número de casos notificados de intoxicação no Brasil, sendo a causa externa por medicamentos responsáveis por 4.197 óbitos, no período de 2010 a 2015 registrado pelo Sistema de Informação de Mortalidade. Com isso surge a preocupação com a automedicação de alguns medicamentos, dentre eles a Ivermectina. No contexto da pandemia de Covid-19, passaram a ser indicadas como tratamento a Ivermectina e Hidroxicloroquina no chamado “Kit-Covid-19”. Apesar dos poucos estudos publicados sobre a eficácia no tratamento para o qual ela estava sendo utilizada. Essa revisão de literatura integrativa busca reunir trabalhos que vêm sendo publicados a respeito dos impactos causados pela Ivermectina durante a pandemia de Covid-19 no Brasil. A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando as bases de dados do SCIELO e PubMed. Foram selecionados trabalhos dos últimos anos acerca do tema. Foram selecionados trabalhos publicados em português, inglês e espanhol. Os descritores usados foram: “Ivermectin”, “intoxication”, “toxicity” e “Covid 19”. Foram obtidos 10 artigos de interesse, selecionados pelos critérios de seleção da metodologia. Com base nos artigos estudados e selecionados, a Ivermectina como também outras drogas que têm sido alvo de estudo no tratamento do Covid-19, não apresentam resultados conclusivos para a sua utilização no tratamento de escolha como droga principal ou associada a uma outra. Sendo necessário que novos estudos sejam publicados a respeito dos efeitos adversos que essa droga possa gerar no paciente e seus impactos futuros a respeito da utilização dela durante o período de pandemia.

Palavra-chave: Ivermectina, covid-19, intoxicação, toxicidade.

ABSTRACT

The number of reported cases of intoxication in Brazil has been increasing every year, with external causes such as medication responsible for 4,197 deaths in the period from 2010 to 2015, as recorded by the Mortality Information System. This raises concerns about self-medication with certain drugs, including Ivermectin. In the context of the global Covid-19 pandemic, Ivermectin and Hydroxychloroquine were recommended for treatment in the so-called "Covid-19 Kit". Despite the limited published studies on the efficacy of Ivermectin for the specific treatment it was being used for, this integrative literature review aims to gather published works on the impacts of Ivermectin during the Covid-19 pandemic in Brazil. Bibliographic research was conducted using the databases SCIELO and PubMed, with works from the last few years selected for inclusion. Works published in Portuguese, English, and Spanish were selected, and the keywords used were "Ivermectin," "intoxication," "toxicity," and "Covid-19." Ten articles of interest were obtained, selected based on the selection criteria of the methodology. Based on the studied and selected articles, Ivermectin, along with other drugs that have been studied for Covid-19 treatment, do not present conclusive results for their use as the primary drug of choice or in combination with another. It is necessary for new studies to be published regarding the adverse effects that this drug may generate in the patient and its future impacts regarding its use during the pandemic period.

Keywords: Ivermectin, Covid-19, intoxication, toxicity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da Avermectina B1a e Avermectina B1b	16
Figura 2 - Mecanismo de ação das Avermectinas	17
Figura 3 - Fluxograma da identificação de trabalhos.....	19
Figura 4 - Fluxograma de seleção de trabalhos publicados	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Artigos selecionados	20
---------------------------------------	----

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	13
2.1 Objetivos Gerais	13
2.2 Objetivos Específicos.....	13
3. REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1 Intoxicação.....	14
3.2 Intoxicação por medicamentos	14
3.3 Perfil epidemiológico.....	15
3.4 Ivermectina	15
3.4.1 Perfil Farmacocinético	16
3.4.2 Perfil Farmacodinâmico	17
3.4.3 Efeitos Adversos da Ivermectina.....	18
4. METODOLOGIA.....	18
4.1 Identificação do tema e questão norteadora	18
4.2 Seleção bibliográfica.....	18
4.2.1 Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão	18
4.2.2 Identificação da literatura.....	19
4.2.3 Critério de seleção e elegibilidade	19
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
6. CONCLUSÃO	27
7. REFERÊNCIAS	28

1. INTRODUÇÃO

Tem crescido a cada ano o número de casos notificados de intoxicação no Brasil, sendo a causa externa por medicamentos responsáveis por 4.197 óbitos, no período de 2010 a 2015 registrado pelo Sistema de Informação de Mortalidade (BOCHNER, 2018). Com isso surge a preocupação com a automedicação de alguns medicamentos, dentre eles a Ivermectina. No Brasil, no ano de 2020, ela foi o medicamento mais pesquisado, com 9.293.076 buscas, segundo o site Consulta Remédios.

A Ivermectina tem sido alvo de estudos desde ano de 1987, quando passou a ser utilizada como droga de escolha no tratamento da Oncocercose humana (CANGA, 2008). É um antiparasitário largamente utilizado, devido seu impacto benéfico na saúde e bem-estar nos seres humanos (CRUMP, 2017). Passaram a ser indicadas no uso como tratamento para a covid 19, a Ivermectina e Hidroxicloroquina no chamado “Kit-Covid-19” (PACHECO, 2020). Apesar dos poucos estudos publicados sobre a eficácia no tratamento para o qual ela estava sendo utilizada.

Assim, surge a hipótese de que com o aumento da utilização de Ivermectina, pode aumentar os casos de intoxicação por ela, devido sua utilização ter sido influenciada por parte da mídia com o chamado “Kit-Covid-19”. Essa revisão de literatura integrativa busca reunir trabalhos que vem sendo publicados a respeito dos impactos causados pela Ivermectina durante a pandemia de Covid-19 no Brasil.

Os efeitos adversos estão relacionados às doses de aplicação em sua ação antiparasitária, sendo os efeitos adversos mais comuns, o prurido e o aumento dos linfonodos, ocorrendo em cerca de 5% a 35% dos pacientes. Podem ocorrer efeitos adversos mais graves como, cefaleia, tontura, hipotensão, artralgia, diarreia, febre alta, taquicardia, prostração e edema facial e periférico (GILMAN, 2019). Portanto, é de suma importância observar se o uso de Ivermectina durante o período de pandemia esteve associado com esses efeitos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

- Reunir trabalhos a respeito da utilização da Ivermectina durante o período de pandemia;
- Compreender a eficácia da Ivermectina no tratamento do Covid-19.

2.2 Objetivos Específicos

- Observar os efeitos tóxicos da Ivermectina usada no tratamento para covid-19;
- Observar a segurança da Ivermectina usada no tratamento para covid-19.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Intoxicação

A intoxicação corresponde a ação de um agente toxicante ou tóxico sobre um indivíduo, modificando a função de algum órgão ou sistema, causando danos ou levando o indivíduo a óbito. O quadro de intoxicação em pacientes pode ocorrer devido padrões qualitativos ou quantitativos de substâncias passivas de provocar alterações fisiológicas indesejadas. Em relação aos aspectos qualitativos, destaca-se substâncias que quando administradas em uma determinada espécie é capaz de levar a quadros de intoxicação. Quanto ao perfil quantitativo, qualquer substância é segura até determinada dose, isto é, uma substância pode ser considerada segura até alcançar o seu limite máximo tolerável (OGA, 2008).

3.2 Intoxicação por medicamentos

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) a intoxicação por medicamentos ocorre devido ao uso indiscriminado de um medicamento em doses superiores à posologia de tratamento de uma doença. Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou em um boletim em 2017, estima-se um gasto de 4,2 bilhões de dólares por ano com casos relacionados aos efeitos adversos causados por medicamentos. A automedicação, com administração errada de dosagem ou troca de um medicamento por outro, ou ainda em tentativas de suicídio, são os principais agravantes para o quadro de intoxicação por medicamentos.

Entre os anos de 2009 e 2018 foram notificados pelo Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas (Sinitox) 254.135 casos de intoxicação e 710 óbitos no Brasil (DUARTE, 2021). As interações tóxicas dos medicamentos com os sistemas fisiológicos ocorrem em fases distintas, a de exposição, a toxicocinética, toxicodinâmica e clínica. A fase de exposição ao medicamento marca a interação do medicamento com o organismo, onde a dose e a via de administração são cruciais para desencadear uma ação tóxica sobre o organismo. Na fase toxicocinética, ocorrem eventos relacionados a absorção e concentração do medicamento, como também alterações nos perfis de eliminação de substâncias ou mesmo na metabolização e biotransformação. A toxicodinâmica corresponde a ação do agente toxicante em um sítio de ação, podendo estes agentes serem específicos ou não. Por último, a fase clínica que corresponde de fato à manifestação clínica de uma intoxicação e todos seus sintomas específicos e gerais (OGA, 2008). Segundo dados

divulgados no DATASUS, foram notificados 245.247 casos de intoxicação exógena por medicamentos no período de 2020 até 2022 em todo território brasileiro.

Segundo DUARTE FG. Et al (2021), ao analisar os quadros de intoxicação no Brasil, observou que as internações no país causadas por intoxicação com medicamentos foi de aproximadamente 85 mil, no período de 2009 a 2018, fora do período de pandemia e sem incentivo midiático da utilização de um medicamento específico.

3.3 Perfil epidemiológico

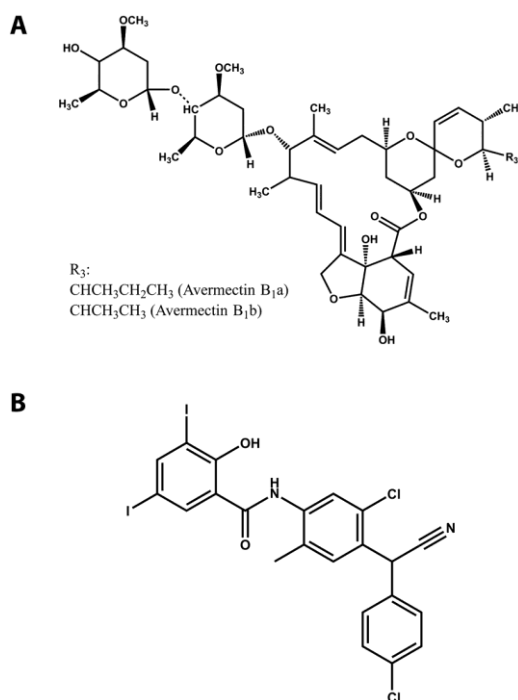
Os casos de intoxicação ou de suspeita de intoxicação por substâncias exógenas no Brasil, devem ser notificadas de maneira obrigatória pela autoridade de saúde, sendo de responsabilidade do médico, profissionais de saúde, em estabelecimento privado ou público (Sinan: Normas e Rotinas. Brasília: Ministério da Saúde; 2006).

Em uma estimativa dos casos relatados de intoxicação por medicamentos no Brasil, durante o período de 1985 a 2014 foram atendidos pelo Centro de informações Toxicológicas 36.707 casos. Desse total 22,5% (n = 8.608) foram eventos toxicológicos relacionados a medicamentos (MATHIAS TL, 2019).

As notificações epidemiológicas dos casos de intoxicação no país, são de fundamental importância para se averiguar novos riscos de contaminação além de atualizar o perfil de segurança risco-benefício dos medicamentos (ANVISA, Comunicado GGMON 003/2021).

3.4 Ivermectina

A Ivermectina é um fármaco antiparasitário derivado da Avermectina b1. Consiste em uma mistura dos homólogos Avermectina b1 e Avermectina b2 na proporção de 8:2 respectivamente, e tinha como única ação terapêutica a sua utilização na medicina veterinária (Figura 1). A partir de 1987 passou a ser utilizada no tratamento da Oncocercose, uma infecção parasitária que acomete o ser humano, devido estudos do laboratório Merck que era detentor da patente do medicamento com estudos suficientes que comprovam a segurança e eficácia da Ivermectina no tratamento da Oncocercose humana. A Ivermectina tem sido utilizada para o tratamento de outras parasitoses humanas como a filariose linfática, estrongiloidíase e sarna (CANGA, 2008).

Figura 1- Estrutura química da Avermectina B1a e Avermectina B1b

Fonte: MOHAMED, Ali.¹

¹Disponível em: https://www.researchgate.net/figure/a-Chemical-structure-of-Avermectin-B1a-and-Avermectin-B1b-b-Chemical-structure_fig1_350005912. Acesso em: 22/03/23, 15:51

A Ivermectina também se mostrou uma droga eficaz no tratamento de outras doenças como Zika, Chikungunya e febre amarela, devido as suas propriedades antimicrobianas, antivirais e anticancerígenas. Isso é decorrente do amplo espectro dessa droga (HEIDARY, 2020).

3.4.1 Perfil Farmacocinético

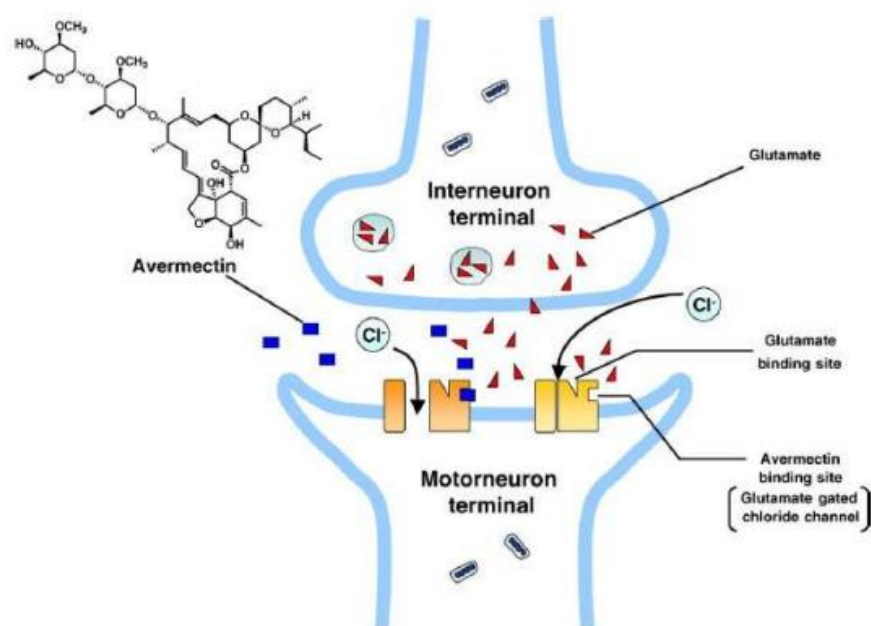
Os primeiros estudos realizados para avaliar o perfil farmacocinético da Ivermectina para uso em humanos por via de administração oral para tratamento da oncocercose, demonstraram que a droga apresenta concentração plasmática de 6 mg, de 12 mg e de 15 mg, valores proporcionais ao peso do paciente, 4 horas após a administração oral da droga. (GUZZO, 2002). Esses valores podem ser alcançados em intervalos de 4 a 5 horas depois de administrada por via oral. Seu tempo de meia vida é de 57 horas, sendo considerado longo (GILMAR, 2019). É pretendido fornecer 200 µg do fármaco por quilograma do paciente para tratamento da Oncocercose, como dose usual (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). A depuração da droga no organismo é de 1 a 2 L por hora (L/h).

Por se tratar de uma droga altamente lipossolúvel, ela apresenta uma distribuição ampla pelos tecidos corporais, devido sua afinidade com proteínas plasmáticas de transporte (93%). Sua metabolização é quase que exclusivamente hepática, ocorrendo ação da isoforma P3A4 do CYP450, já a Sua excreção é quase totalmente feita pelas fezes (GUZZO, 2002; GILMAN, 2019)

3.4.2 Perfil Farmacodinâmico

Quando utilizada para fins antiparasitários, a Ivermectina é responsável por provocar a paralisia tônica muscular no verme. Seu mecanismo de ação envolve ativar canais de Cloreto regulados por glutamato, presente nos parasitas invertebrados (Figura 2). Os receptores GABA regulados por cloreto dos parasitas também podem sofrer ação da ivermectina (GILMAN, 2019).

Figura 2- Mecanismo de ação das Avermectinas



Fonte: Avermectinas.²

²Disponível em: <<https://farmacologiavetusp.wixsite.com/antiparasitariospets/avermectinas-e-milbemicinas>> Acesso em: 22/03/2023, 15:43

3.4.3 Efeitos Adversos da Ivermectina

Os efeitos adversos estão relacionados às doses de aplicação em sua ação antiparasitária, sendo os efeitos adversos mais comuns, o prurido e o aumento dos linfonodos, ocorrendo em cerca de 5% a 35% dos pacientes. Podem ocorrer efeitos adversos mais graves como, cefaleia, tontura, hipotensão, artralgia, diarreia, febre alta, taquicardia, prostração e edema facial e periférico (GILMAN, 2019).

4. METODOLOGIA

Esse trabalho foi realizado através de uma revisão de literatura integrativa que tem o objetivo de reunir resultados de pesquisas e síntese acerca do tema. Os trabalhos foram reunidos e organizados de maneira sistemática (ROMAN, 1998).

4.1 Identificação do tema e questão norteadora

Este trabalho aborda a utilização da Ivermectina por humanos e seus agravantes no que se refere a intoxicação por esse medicamento, buscando observar se a Ivermectina é um medicamento seguro para a utilização e se o uso indiscriminado dela durante a pandemia de Covid-19 pode refletir em efeitos colaterais e casos de intoxicação. Utilizando como base a pergunta: Com o aumento da procura pela Ivermectina durante o período de pandemia, houve um aumento no número de casos de efeitos adversos e quadros de intoxicação relacionados ao seu uso?

4.2 Seleção bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando as bases de dados do Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e PubMed. Foram selecionados trabalhos dos últimos anos acerca do tema. As palavras-chave utilizadas para a consulta de literatura foram os descritores “Ivermectin”, “intoxication”, “toxicity” e “Covid 19”. Foram utilizados como critérios de busca: Artigos completos disponíveis publicados nos últimos 5 anos. E publicados em português, inglês e em espanhol.

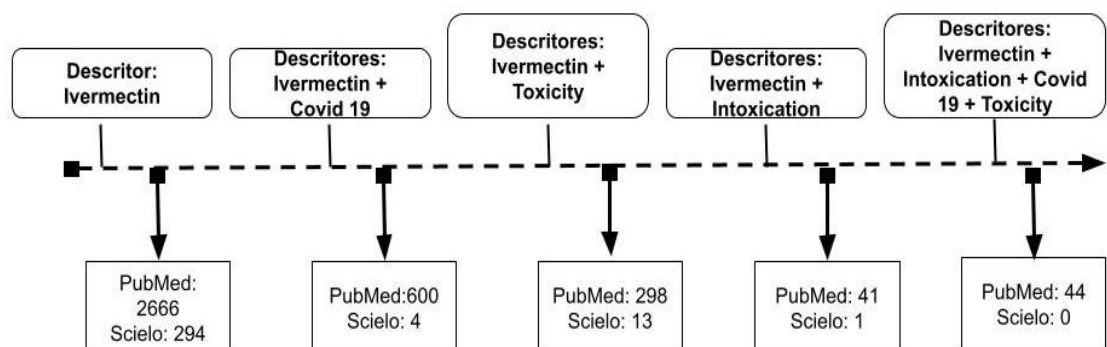
4.2.1 Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram feitos em três etapas. A primeira etapa consistiu na leitura do título e a seleção ou exclusão de acordo com o tema abordado. A segunda etapa consistiu na leitura do resumo e introdução, sendo feita a seleção ou exclusão. A terceira etapa consistiu na leitura completa dos trabalhos selecionados na segunda etapa.

4.2.2 Identificação da literatura

Ao pesquisar com o descritor “Ivermectin” foram encontrados 2666 artigos relacionados na plataforma PubMed. Na plataforma Scientific Eletronic Library Online (SciELO) foram encontrados 294 trabalhos relacionados com esse descritor. Ao combinar os descritores “Ivermectin” e “Covid 19”, foram encontrados 4 artigos relacionados no Scielo, e 600 no PubMed. Quando pesquisado os descritores “Ivermectin” e “Toxicity” foram encontrados 298 artigos relacionados no PubMed. Quando esses mesmos descritores foram utilizados na plataforma Scielo foram encontrados 13 artigos relacionados. Ao pesquisar utilizando os descritores “Ivermectin”, “Toxicity” e “Covid 19” foram encontrados 44 artigos relacionados no PubMed. Quando pesquisado na plataforma Scielo esses mesmos descritores, não foi encontrado nenhum trabalho publicado (Figura 3).

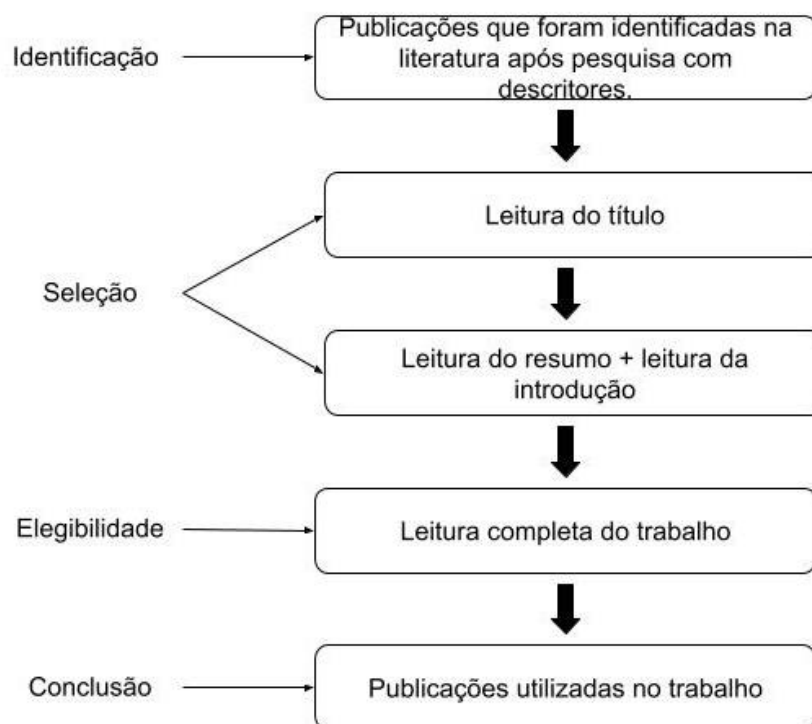
Figura 3 - Fluxograma da identificação de trabalhos



Fonte: O autor

4.2.3 Critério de seleção e elegibilidade

Foram selecionados no total 10 artigos após os critérios de seleção e elegibilidade (Figura 4) O critério de exclusão e inclusão da literatura foi a leitura dos trabalhos, devido a quantidade de trabalhos publicados acerca do tema ser pequena, todos os tipos de estudos foram analisados pelos critérios de seleção e elegibilidade.

Figura 4 - Fluxograma de seleção de trabalhos publicados.

Fonte: O autor

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1 - Artigos selecionados

REFERÊNCIA	OBJETIVO GERAL DO ESTUDO	CONCLUSÃO GERAL
Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. J Antibiot (Tokyo). 2020.	Realiza um estudo, que resume os efeitos antivirais da Ivermectina revisando estudos disponíveis in vivo e in vitro nos últimos 50 anos.	A ivermectina, devido à sua atividade antiviral pode servir como potencial candidato no tratamento de diferentes tipos de vírus, incluindo o COVID-19. Ensaio clínico são necessários para avaliar os efeitos da Ivermectina no COVID-19 em ambiente clínico e isso

		merece investigação adicional
Zaheer T, Pal K, Abbas RZ, Torres MDP. COVID-19 and Ivermectin: Potential threats associated with human use. J Mol Struct. 2021	Tem como objetivo reunir trabalhos publicados a respeito dos antecedentes da utilização da Ivermectina como também ameaças potenciais associadas a utilização da ivermectina como droga profilática ou opção de tratamento contra o vírus da Covid-19.	Há uma necessidade urgente de conduzir mais pesquisas, focadas em racionalizar a dosagem da ivermectina com base personalizada na condição do paciente, faixa etária, avaliação de risco e histórico. A vigilância dos níveis circulantes e adquiridos de resistência à Ivermectina, especialmente nos países em desenvolvimento, é necessária com urgência, antes ao uso da Ivermectina como anti-SARS-CoV-2.
Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, Gould S, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021.	Avaliar a eficácia e segurança da Ivermectina no tratamento e prevenção do Covid-19.	As evidências atuais a são de baixa qualidade e de muito baixa qualidade. Não é conclusivo a eficácia e segurança da Ivermectina no tratamento do Covid 19.
Deng J, Zhou F, Ali S, Heybati K,	Foi realizada para esclarecer o papel da	Com base na qualidade de evidência

Hou W, Huang E, Wong CY. Efficacy and safety of ivermectin for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. QJM. 2021	Ivermectina no tratamento de pacientes com Covid-19 como também para determinar o impacto da Ivermectina na duração da depuração viral, duração de hospitalização, incidência de mortalidade, incidência de ventilação mecânica e seus efeitos adversos.	muito baixa a moderada, a Ivermectina não foi eficaz no controle da Covid-19. Seu perfil de segurança permite seu uso em ambientes de teste para esclarecer ainda mais seu papel no tratamento da COVID-19.
Hoang R, Temple C, Correia MS, Clemons J, Hendrickson RG. Characteristics of ivermectin toxicity in patients taking veterinary and human formulations for the prevention and treatment of COVID-19. Clin Toxicol (Phila). 2022.	Realizamos uma análise retrospectiva de casos do Oregon Poison Center de exposições à Ivermectina para a prevenção ou tratamento de COVID-19.	Foram identificados 37 casos de intoxicação por Ivermectina. A idade média dos pacientes foi de 64 anos. Os pacientes que apresentaram efeitos adversos mais graves de neurotoxicidade fizeram uso de Ivermectina em doses acima das doses prescritas pelos médicos.
Baracaldo-Santamaría D, Pabón-Londoño S, Rojas-Rodriguez LC. Drug safety of frequently used drugs and substances for self-medication in	Descrever as evidências disponíveis sobre eficácia, segurança e monitoramento dos medicamentos e substâncias usadas como automedicação por pacientes com Covid-19,	A automedicação foi impulsionada pela massiva divulgação midiática. Sendo um agravamento para sintomas relacionados a intoxicações futuras.

COVID-19. Ther Adv Drug Saf. 2022	como também os riscos de sua utilização.	
Chiu MN, Bhardwaj M, Sah SP. Safety profile of COVID-19 drugs in a real clinical setting. Eur J Clin Pharmacol. 2022	O objetivo desta revisão é esclarecer os eventos adversos associados aos medicamentos usados em um cenário real de COVID-19, juntamente com seus mecanismos relevantes.	Não recomenda a utilização de hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir ou Ivermectina como droga de escolha para tratamento. Aponta pra a necessidade de uma maior investigação.
Farah R, Kazzi Z, Brent J, Burkhart K, Wax P, Aldy K; Toxicology Investigators Consortium FACT Study Group. Ivermectin associated adverse events in the treatment and prevention of COVID-19 reported to the FACT pharmacovigilance project. Clin Toxicol (Phila). 2022	O estudo tem como objetivo descrever os eventos adversos relacionados ao uso da ivermectina para a prevenção ou tratamento da COVID-19.	Um total de 40 pacientes desenvolveram efeitos adversos após o uso de Ivermectina, que foram notificados ao FACT ao longo de 15 meses. A automedicação com formulações veterinárias foi relatada em 18/40 pacientes.
Wise LD, Scialli AR. Ivermectin for COVID-19: Concerns during pregnancy. Reprod Toxicol. 2022.	Apontar para os riscos relacionados ao uso de Ivermectina para tratar e prevenir a Covid-19 por gestantes.	Aponta a falta de segurança clínica adequada do uso de Ivermectina por gestantes. Como também a importância da análise de dados de ensaios animais a

		respeito da utilização de ivermectina e seus efeitos teratogênicos.
Bhardwaj P, Valladares D, Gutman CK, Lucas JK, Kelly MN. Acute Visual Disturbances and Ataxia Secondary to Attempted COVID-19 Prophylaxis With Ivermectin in a Nine-Year-Old. Cureus. 2023.	Relatar um caso raro de alterações visuais e ataxia em uma criança, ligado ao uso de Ivermectina para prevenir covid-19.	Ajuda a ilustrar os sintomas de toxicidade de Ivermectina em crianças, ajudando na identificação de quadros de intoxicação aguda.

Fonte: O autor

Os artigos selecionados apontam para uma eficácia discutível a respeito da Ivermectina no tratamento contra o vírus Sars-Cov2, causador da Covid-19. Tendo em vista que a ivermectina é reconhecida como uma droga multifacetada que gerando interesse de muitos pesquisadores CRUMP et al. (2017).

A Ivermectina pode ser utilizada em novos ensaios clínicos futuros, por não estar associada a quadros de efeitos adversos graves, como é abordado no trabalho de DENG et al. (2022). Os autores citam que há dados divergentes e que têm como base de dados trabalhos que foram removidos devido a fraudes nos resultados, por se tratar de artigos publicados no início da pandemia que apontavam para ela como uma solução para o problema e uma alternativa à vacina. Eles ainda explicam que muitos desses trabalhos foram incluídos em revisões sistemáticas e meta-análises que se basearam em trabalhos pré-impresos. Além de que, essas revisões apresentam limitações em sua metodologia.

Durante a pandemia de Covid 19, a mídia teve um papel importante na divulgação de informações a respeito do avanço científico em busca de um tratamento ou uma cura para a doença. Com isso, foi disseminada inúmeras informações mentirosas a respeito da eficácia da droga, como BARACALDO-SANTAMARIA et al. (2022) trouxe em seu trabalho, ao avaliar a eficácia e resistência de droga usadas

durante a pandemia, concluindo que a automedicação é um comportamento natural do ser humano, tratando-se de resposta a uma situação complexa como a pandemia de Covid-19 e que com os trabalhos analisados não foi possível concluir se houve alterações significativas na gravidade clínica dos pacientes.

Segundo FARAH et al. (2022) foram notificados 40 casos de efeitos adversos nos Estados Unidos, no período que vai de outubro de 2020 até dezembro de 2021, associados ao uso da Ivermectina como tratamento para Covid-19. Dos 40 casos notificados, 24 deles faziam uso da droga de forma preventiva e 19 eram para tratar os sintomas e 8 relatavam usar Ivermectina para tratar Covid-19. Dos casos relatados, alguns desenvolveram toxicidade leve (15) e os demais desenvolveram um quadro de toxicidade grave (25). Além disso, o ajuste da dose não era destinado para o uso em seres humanos, sendo usado dosagens para uso veterinário.

A respeito da segurança da utilização de ivermectina por gestantes, WISE et al. (2022) em seu trabalho de revisão, apontou para o risco gestacional da utilização de Ivermectina no tratamento e prevenção da Covid-19. Além disso, traz à luz o risco da associação do uso de Ivermectina com inibidores da glicoproteína P, que pode acarretar no aumento da concentração de ivermectina plasmática, podendo levar a problemas congênitos.

Já HOANG et al. (2022), também apontou em seu trabalho casos de intoxicação que tem acometido pacientes em diferentes estados clínicos hospitalizados e que utilizaram Ivermectina para tratar ou prevenir Covid-19 nos Estados Unidos. Ao realizar uma análise tomando como banco de dados os centros de controle de envenenamento dos Estados Unidos da América, foram identificados 37 casos de intoxicação medicamentosa pelo uso de Ivermectina para o tratamento (23) e prevenção (14) do Covid-19. Foram evidenciados casos de neurotoxicidade em 30 pacientes, queixas relacionadas à musculatura esquelética em 7 casos e 14 pacientes apresentaram sintomas gastrointestinais.

Foi evidenciado por POPP et al. (2021), que constataram uma possibilidade no tratamento de covid-19 utilizando Ivermectina. Porém, novos ensaios clínicos precisam ser realizados para avaliar a eficácia e segurança da droga, uma vez que poucos foram os estudos considerados de alta qualidade. CANGA et al. (2008), já havia constatado a necessidade de estudos mais aprofundados a respeito do perfil farmacocinético da Ivermectina, por se tratar de uma droga com alta capacidade de bioacumulação em tecidos, e possíveis interações com alimentos. Em geral, a

evidência confiável disponível não apoia o uso da Ivermectina no tratamento ou prevenção da covid-19 fora de ensaios clínicos randomizados bem desenhados.

A Ivermectina, por apresentar uma ação antiviral de amplo espectro *in vitro*, têm se mostrado ineficaz no tratamento de pacientes com Covid-19 em estado grave. Ao reunir grandes estudos clínicos sobre a utilização da Ivermectina no tratamento de pacientes com Covid-19. Os efeitos adversos mais comuns relatados de sua utilização incluem dor de cabeça, tontura, náuseas e diarreia (CHIU et al. 2022).

A respeito da segurança da utilização da Ivermectina para tratamento de Covid 19, ZAHEER et al. (2021), apontam a Ivermectina como uma droga que necessita de mais estudos acerca de sua posologia individualizada para os diferentes tipos e estados clínicos do paciente. Já para CHIU et al. (2022), a Ivermectina como outras drogas que foram alvo de estudos durante a pandemia, não devem sequer ser utilizadas em estudos, diante de sua natureza ineficaz e de alto risco para reações adversas que podem vir acometer o paciente.

Em um estudo de caso realizado por BHARDWAJ et al. (2023), foi avaliado o caso de uma criança de 9 anos de idade previamente saudável que fez uso de Ivermectina em dose veterinária (1mg/dL) como profilaxia para Covid-19, sendo uma dose 10 vezes maior que a dose para uso humano no tratamento de parasitoses. Após dez horas da ingestão do medicamento, a criança passou a apresentar distúrbios visuais, como visão embaçada, tontura, pontos vermelhos na visão periférica e ataxia. Foram realizados exames clínicos e laboratoriais que demonstraram total normalidade do paciente, foi analisado histórico clínico que também não demonstrou alguma causa aparente que possa está relacionado ao quadro atual da criança, levando a concluir que a intoxicação por Ivermectina foi a causadora do problema relatado.

Segundo HEIDARY et al. (2020), a Ivermectina por apresentar um amplo espectro de ação sobre muitos vírus, ela pode ser eficaz em estágios iniciais da doença. Porém, há necessidade de ampliar os ensaios clínicos e estudos a respeito da segurança e eficácia no tratamento e prevenção do Covid-19.

Logo, ainda é muito cedo para se afirmar que a Ivermectina seja uma droga capaz de combater o vírus Sars-Cov2, sendo necessário novos ensaios clínicos e estudos a respeito de sua eficácia. Como também, sua segurança devido a sua janela terapêutica ser pouco conhecida para ação contra esse vírus, e por levar a quadros de neurotoxicidade e hepatotoxicidade, como aponta ZAHEER et al. (2021). Deixando clara a necessidade urgente de disseminar as informações de segurança e eficácia

da vacina frente a ineficácia da droga em questão, para um amplo espectro de prevenção de Covid-19.

6. CONCLUSÃO

A pandemia de Covid-19 que afetou o mundo no final de 2019 até 2022 ainda é uma problemática para a população mundial, e parece que nem tão cedo vai deixar de ser. Pensando nisso, a corrida por novos medicamentos têm sido intensa. Como também, a utilização de outros já conhecidos como foi o caso da Ivermectina, tida como a “wonder drug” ou “droga maravilha”, passou a ser alvo de estudos para combate do vírus Sars-Cov2.

Com base nos artigos estudados e selecionados, a Ivermectina como também outras drogas que têm sido alvo de estudo no tratamento do Covid-19, não apresentam resultados conclusivos para a sua utilização no tratamento de escolha como droga principal ou associada.

Com isso, o cuidado com a automedicação, principalmente no Brasil, que foi defendida pelos líderes de governo durante o período de pandemia, deve ser combatida com cautela para que possa ser evitado problemas futuros relacionados à intoxicação por Ivermectina. Portanto, é necessário que novos estudos sejam publicados a respeito dos efeitos adversos que essa droga possa gerar no paciente e seus impactos futuros a respeito da utilização dela durante o período de pandemia.

7. REFERÊNCIAS

- ANVISA, **Comunicado GGMON 003/2021**, Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa> Acesso em: 15 mai. 2022.
- BARACALDO-SANTAMARÍA D, PABÓN-LONDOÑO S, ROJAS-RODRIGUEZ LC. **Drug safety of frequently used drugs and substances for self-medication in COVID-19**, 2022.
- BHARDWAJ P, VALLADARES D, GUTMAN CK, LUCAS JK, KELLY MN. **Acute Visual Disturbances and Ataxia Secondary to Attempted COVID-19 Prophylaxis With Ivermectin in a Nine-Year-Old**. Cureus, 2023.
- BOCHNER, R.; FREIRE, M. M. **Analysis of deaths by intoxication that occurred in Brazil from 2010 to 2015 based on the Mortality Information System (SIM)**, 2018.
- BRUNTON, L.L. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 13 Ed. Porto Alegre: AMGH, 2019.
- CANGA, A. G. *et al*, **The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans – a mini-review**, 2008
- CHIU MN, BHARDWAJ M, SAH SP. **Safety profile of COVID-19 drugs in a real clinical setting**. Eur J Clin Pharmacol, 2022.
- CRUMP, A. **Ivermectin: enigmatic and multifaceted 'wonder' drug continues to surprise and exceed expectations**, 2017.
- DATASUS. **Intoxicação Humana no Brasil**. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/Intoxbr.def> . Acesso em: 09 mai. 2023.
- DENG J, ZHOU F, ALI S, HEYBATI K, HOU W, HUANG E, WONG CY. **Efficacy and safety of ivermectin for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis**, 2021
- DUARTE, F. G. *et al*. **Deaths and hospitalizations resulting from poisoning by prescription and over the counter in Brazil**, 2021.
- FARAH R, KAZZI Z, BRENT J, BURKHART K, WAX P, ALDY K; **Toxicology Investigators Consortium FACT Study Group**. **Ivermectin associated adverse events in the treatment and prevention of COVID-19 reported to the FACT pharmacovigilance project**. Clin Toxicol (Phila), 2022.
- GIROTTI, E.; MATIHAS, T. L.; GUIDONI, C. M. **Trends of drug-related poisoning cases attended to at a poison control center**, 2017.
- GUZZO, C. A. *et al*. **Safety, Tolerability and Pharmacokinetics from escalating high doses of ivermectin in Healthy Adult Individuals**, 2002.

HEIDARY, F.; GHAREBAGHI, R. **Ivermectin: a systematic review of the antiviral effects of the regimen complementary COVID-19**, 2020

HOANG R, TEMPLE C, CORREIA MS, CLEMONS J, HENDRICKSON RG. **Characteristics of ivermectin toxicity in patients taking veterinary and human formulations for the prevention and treatment of COVID-19**, 2022.

LIMA, G. V.; MORAIS, Y. de J. **Self-medication and the risks of intoxication associated with the use of ivermectin and hydroxychloroquine**, 2022..

OGA, S; CAMARGO, M. M. A; BATISTUZZO, José Antonio de Oliveira. **Fundamentos de toxicologia**. 3. Ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

POPP M, STEGEMANN M, METZENDORF MI, GOULD S, KRANKE P, MEYBOHM P, SKOETZ N, WEIBEL S. **Ivermectin for preventing and treating COVID-19**. Cochrane Database Syst Rev, 2021.

Top 10: **Ivermectina lidera o ranking dos medicamentos mais procurados em 2020**. Disponível em: < <http://medicinas.com.br/top-10-medicamentos/> > Acesso em: 15 mai. 2022.

WISE LD, SCIALLI AR. **Ivermectin for COVID-19: Concerns during pregnancy**. Reprod Toxicol, 2022.

ZAHEER T, PAL K, ABBAS RZ, TORRES MDPR. **COVID-19 and Ivermectin: Potential threats associated with human use**, 2021.