

A possível citotoxicidade desenvolvida pelo uso de ivermectina em pacientes com COVID-19: uma revisão integrativa

The possible cytotoxicity developed by the use of ivermectin in patients with COVID-19: an integrative review

La posible citotoxicidad desarrollada por el uso de ivermectina en pacientes con COVID-19: una revisión integradora

Recebido: 01/08/2022 | Revisado: 18/08/2022 | Aceito: 25/08/2022 | Publicado: 02/09/2022

Danieli Henriques da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6548-7612>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: danielihenri@gmail.com

Darling Lorena Barros Orozco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9260-1908>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: darlingorozco12@gmail.com

Eduardo Coroa

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9426-563X>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: edcora.ec@gmail.com

Katiane Alexandre Alves Coêlho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3767-7798>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: katianealexandrecoelho@outlook.com

Rayane Baia

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7050-9609>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: rayane.baia@hotmail.com

Ricardo Leão Valente

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1045-5485>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: ricardoleao2424@gmail.com

Marcia Guimarães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8759-0995>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: guimarcia@yahoo.com.br

Resumo

Objetivo: Analisar a literatura científica que trata da possível citotoxicidade desenvolvida pelo uso de ivermectina em pacientes com COVID-19: uma revisão integrativa. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, delineado como um estudo observacional, transversal e qualitativo, realizou-se a coleta de dados a partir de fontes literárias e científicas recentes, do ano de 2020 até o ano de 2022. **Resultados:** A metabolização da ivermectina ocorre no fígado, apresenta uma meia vida média de quatro vezes maior do que outros fármacos, grande potencial hepatotóxico. As comprovações científicas para sua utilização, se deram com base em pesquisa in vitro, o que apresenta resultados insuficientes para determinar sua segurança e eficácia. Constatou-se que 05 dias de tratamento com ivermectina, era um tempo seguro para apresentar resultados eficazes, com uma dose de 0,4 - 0,6mg/kg por dia. Identificou-se as interações de candidatos a medicamentos ante – COVID 19 com transportadores hepáticos, esses fármacos, têm múltiplos efeitos inibitórios nos transportadores de membrana hepática e podem causar toxicidade e afetar a farmacocinética. **Conclusão:** Evidencia-se a imprecisão de dados sobre o uso terapêutico da ivermectina, juntamente a informações de baixa qualidade para orientação clínica, no que diz respeito ao uso, dosagem e duração do tratamento. Quanto ao possível efeito citotóxico da Ivermectina em pacientes com covid-19, não teve estudos clínicos para evidenciar tal resultado, porém, o seu uso é contraindicado devido à escassez de dados. Portanto, a realização de mais ensaios clínicos randomizados são necessários para determinar o nível de toxicidade da ivermectina no tratamento da SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Ivermectina; Citotoxicidade; SARS-CoV-2.

Abstract

Objective: To analyze the scientific literature that deals with the possible cytotoxicity developed by the use of ivermectin in patients with COVID-19: an integrative review. **Methods:** This is an integrative literature review, designed as an observational, cross-sectional and qualitative study, data collection was carried out from recent literary and scientific sources, from the year 2020 to the year 2022. **Results:** Ivermectin is metabolized in the liver, has a half-life four times longer than other drugs, and has great hepatotoxic potential. Scientific evidence for its use was based on in vitro research, which shows insufficient results to determine its safety and efficacy. It was found that 05 days of treatment with ivermectin was a safe time to show effective results, with a dose of 0.4 - 0.6mg/kg per day. The interactions of ante - COVID 19 drug candidates with hepatic transporters were identified, these drugs have multiple inhibitory effects on hepatic membrane transporters and can cause toxicity and affect pharmacokinetics. **Conclusion:** The imprecision of data on the therapeutic use of ivermectin is evidenced, together with low quality information for clinical guidance, with regard to use, dosage and duration of treatment. As for the possible cytotoxic effect of Ivermectin in patients with covid-19, there were no clinical studies to show such a result, however, its use is contraindicated due to the scarcity of data. Therefore, further randomized clinical trials are needed to determine the level of toxicity of ivermectin in the treatment of SARS-CoV-2.

Keywords: Ivermectin; Cytotoxicity; SARS-CoV-2.

Resumen

Objetivo: Analizar la literatura científica que trata sobre la posible citotoxicidad desarrollada por el uso de ivermectina en pacientes con COVID-19: una revisión integradora. **Métodos:** Se trata de una revisión integrativa de la literatura, diseñada como un estudio observacional, transversal y cualitativo, la recolección de datos se realizó de fuentes literarias y científicas recientes, desde el año 2020 hasta el año 2022. **Resultados:** La ivermectina se metaboliza en el hígado, tiene una vida media cuatro veces más larga que otras drogas, y tiene un gran potencial hepatotóxico. La evidencia científica para su uso se basó en investigaciones in vitro, que muestran resultados insuficientes para determinar su seguridad y eficacia. Se encontró que 05 días de tratamiento con ivermectina fue un tiempo seguro para mostrar resultados efectivos, con una dosis de 0,4 - 0,6 mg/kg por día. Se identificaron las interacciones de los candidatos a fármacos anti-COVID 19 con los transportadores hepáticos, estos fármacos tienen múltiples efectos inhibitorios sobre los transportadores de la membrana hepática y pueden causar toxicidad y afectar la farmacocinética. **Conclusión:** Se evidencia la imprecisión de los datos sobre el uso terapéutico de la ivermectina, junto con información de baja calidad para la orientación clínica, en cuanto a uso, dosis y duración del tratamiento. En cuanto al posible efecto citotóxico de la Ivermectina en pacientes con COVID-19, no existen estudios clínicos que demuestren tal resultado, sin embargo, su uso está contraindicado por la escasez de datos. Por lo tanto, se necesitan más ensayos clínicos aleatorios para determinar el nivel de toxicidad de la ivermectina en el tratamiento del SARS-CoV-2.

Palabras clave: Ivermectina; Citotoxicidad; SARS-CoV-2.

1. Introdução

Sintetizada a partir dos microrganismos *actinomicetos* *Strep-tomyces avermitilis*, desde 1975, a ivermectina é um dos antiparasitários com eficiência e versatilidade do mercado farmacológico (Pedroso, *et al* 2020). Sua introdução para o uso médico ocorreu 1982, com destaque no tratamento de oncocercose, doença causada pela mostra negra em humanos. Atualmente, tem relevância nas terapias contra ectoparasitas e endoparasitas, propriedades antibacterianas, anticâncer, antiviral, antimitóticas e antialérgicas (Barbosa, *et. al* 2020).

O mecanismo de ação da ivermectina é baseado na hiperpolarização da membrana e na sensibilidade dos canais de cloro dos invertebrados, que, após a ligação iônica gerada pela sua ação, induz à paralisia tônica na musculatura dos vermes, resultando na imobilização, morte e bloqueio do ciclo de replicação (Figueiredo *et. al* 2022). Segundo Barbosa *et al* (2020), além dessa ação antiparasitária esse fármaco também tem função antiviral, porém, com diferente atuação, tendo como mecanismo a interrupção do transporte nuclear e, conseqüentemente, a inibição da proteína responsável por incorporar o vírus às células hospedeiras.

De acordo com Pandey *et al* (2020) a ação da ivermectina para o SARS-coV-2 age na diminuição da sua carga viral, efeito esse possibilitado devido a inibição nuclear do vírus mediação pelo IMP α / β 1 viral, tendo uma redução de 5.000 vezes do RNA do invasor em células *in vitro*, com apenas uma dose do remédio. Considerando esta dinâmica do medicamento e a pandemia do COVID-19 com número de mortes alarmantes, foi sugerido, em meados de 2020, o uso da ivermectina para o tratamento inicial de pacientes infectados com sintomas leves e moderados por COVID-19 (Medeiros *et al.*, 2021).

As doses iniciais administradas em seres humanos para se ter o resultado esperado devem ter maiores concentração em comparação as aplicadas nas células *in vitro*, entretanto, essa elevada concentração medicamentosa tem efeito tóxico para o organismo dos pacientes (Molento, 2020), haja vista que, segundo Rendic (2021) a farmacocinética e o metabolismo hepático da ivermectina nos seres humanos podem ter ação inibitória através da neurotransmissão GABAénergico, resultando na liberação do GABA, o qual age como agonista e promove a neurotoxicidade, quando executada em altas doses, devido a sua capacidade absorção-expulsão pelo trato gastrointestinal e barreira hematoencefálica que é mediada por P-gp, MRPs, ABCB1 e outros transportadores ABC.

Considerando o exposto sobre a medicação ivermectina e o uso, muitas vezes baseado em notícias falsas, para o tratamento de COVID-19, o presente estudo tem por objetivo analisar a literatura científica que trata da possível citotoxicidade desenvolvida pelo uso de ivermectina em pacientes com COVID-19 através de uma revisão integrativa de documentos científicos.

2. Metodologia

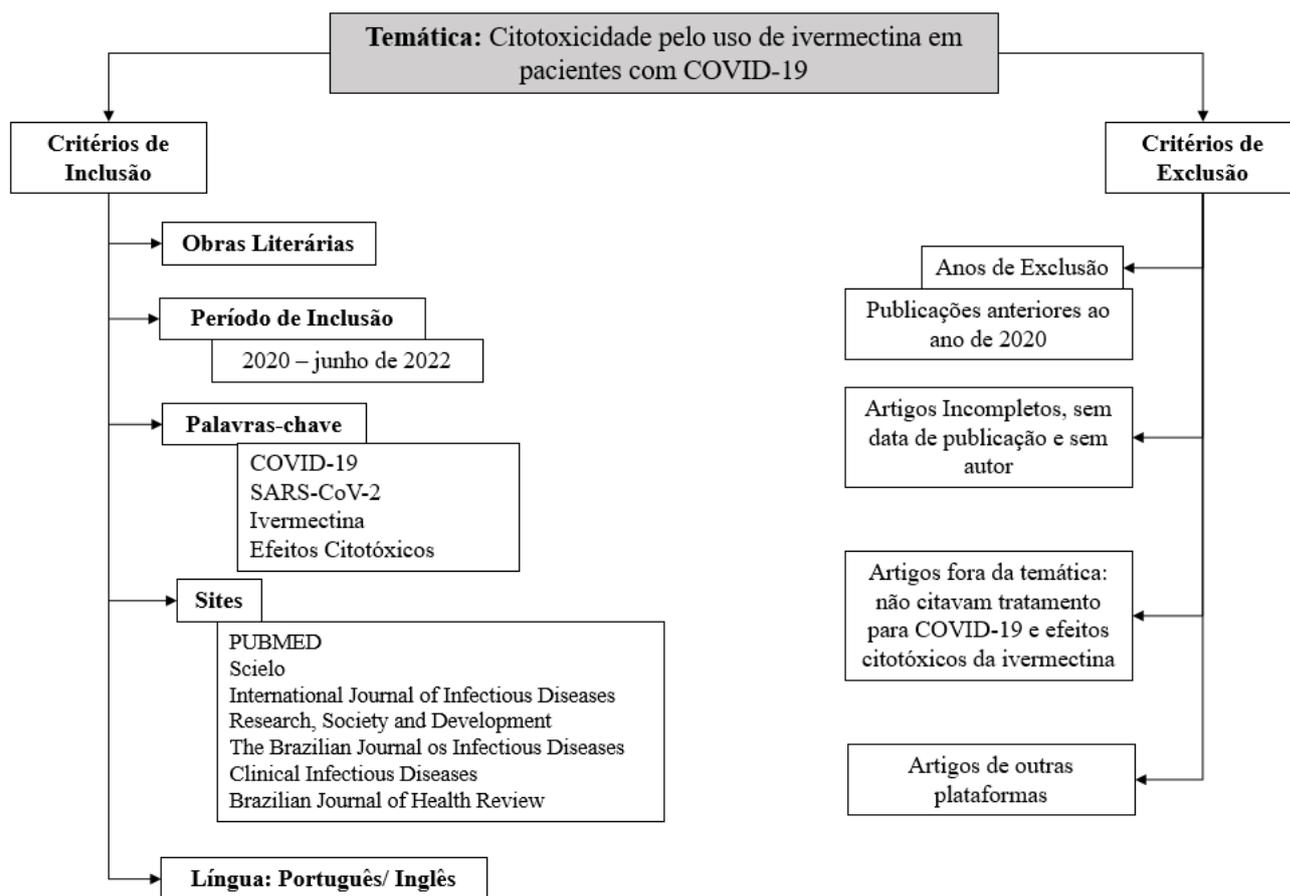
A metodologia utilizada para investigar os efeitos da ivermectina utilizada para tratamento de COVID-19 é através de uma revisão integrativa. Este método busca identificar, em diferentes acervos científicos, documentos que abordem a temática escolhida. De acordo com Ercole et al. (2014), a revisão integrativa é um método que busca sintetizar, de maneira clara e organizada, uma determinada temática. Através deste método é possível analisar diferentes pesquisas com distintas abordagens, mas dentro de uma mesma temática, possibilitando ao pesquisador um resultado amplo e abrangente (Botelho et al., 2011).

A revisão integrativa da literatura possibilitou identificar diferentes artigos científicos que abordassem a temática relacionada aos efeitos citotóxicos da ivermectina como tratamento para COVID –19. Delineado como um estudo observacional, transversal e qualitativo, realizou-se a coleta de dados a partir de fontes literárias e científicas recentes, do ano de 2020 até o ano de 2022. O período escolhido para levantamento de dados é considerado relativamente curto, entretanto, deve-se refletir que o início da pandemia de COVID-19 se iniciou no primeiro trimestre de 2020, logo, as pesquisas encontradas são atuais e muitas ainda estão em processo de análise/publicação e divulgação. As fontes encontradas forneceram embasamento teórico e metodológico no desenvolvimento da presente pesquisa.

A coleta de dados foi realizada no período de fevereiro a junho de 2022. As bases que continham acervos científicos escolhidas foram: *Publications of Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PUBMED)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *International Journal of Infectious Diseases*, *Research, Society and Development*, *Brazilian Journal of Development*, *The Brazilian Journal of Infectious diseases*, *Clinical Infectious Diseases*, *Brazilian Journal of Health Review*, *Research, Society and Development*. No campo da busca de dados, foram utilizadas palavras-chave como “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “ivermectina” e “efeitos citotóxicos”.

Foram considerados como critérios de inclusão nesse estudo (Figura 1), desde o ano de 2020, os quais discutiram sobre o COVID 19 e a utilização da ivermectina como forma de tratamento, das plataformas já mencionadas, além de incluir artigos na língua portuguesa e inglesa. Já os critérios de exclusão foram documentos científicos outras plataformas que não as citadas anteriormente; publicações feitas antes de 2020, antes do primeiro caso de COVID-19. Também foram descartados artigos incompletos, sem data de publicação e sem autor. Dos artigos selecionados para a leitura do resumo e resultado, foram excluídos os que não abordavam sobre tratamento e consequências do uso da ivermectina.

Figura 1: Fluxograma apresentando os critérios de inclusão e exclusão utilizados na pesquisa.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados

Com base nas pesquisas realizadas, foram identificados 41 artigos em relação ao tema abordado. Entretanto, os artigos selecionados foram os que apresentaram requisitos de inclusão, com isso, 14 artigos foram excluídos por não atenderem os critérios definidos previamente. A partir desta seleção, o número de artigos reduziu para 27, ao reanalisar estes documentos ocorreu a exclusão de mais 6, tendo assim um número final de 21 artigos analisados e utilizados para a discussão da pesquisa.

Os 21 artigos selecionados possuíam todos os critérios de inclusão, para análise das informações foi elaborado um quadro (Quadro 1) contendo o título do artigo e as principais considerações acerca de cada obra.

Quadro 1 - Quadro com características dos artigos escolhidos para a revisão integrativa.

N	Título dos artigos	Principais achados
1	Anti COVID-19 Drugs: Need for More Clinical Evidence and Global Action	Revisão sistemática e metanálise. O presente trabalho tem como característica demonstrar que não há dados completos disponíveis de grandes ensaios clínicos randomizados (ECRs) para fornecer orientação clínica sobre o uso, dosagem ou duração para validar o papel efetivo, perfil de segurança e efeitos adversos de todos os medicamentos do estudo para profilaxia ou tratamento de COVID -19.
2	A efetividade da ivermectina na atenuação de vírus de RNA? Uma alternativa para enfrentar o SARS – COV	Revisão integrativa, descritiva, transversal, buscou investigar a efetividade da ivermectina em vírus de RNA, e seu possível uso no enfrentamento ao SARS-CoV-2. A ivermectina demonstrou eficácia antiviral no combate a vírus de RNA e SARS-CoV-2. No entanto, permanece incerto a dosagem e periodização para uso da mesma.

3	A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi realizado para determinar a rapidez da eliminação viral e a segurança da ivermectina entre pacientes adultos com SARS-CoV-2. Não houve eventos adversos graves de medicamentos registrados no estudo.
4	Ivermectin for preventing and treating COVID-19.	Revisão sistemática e metáanálise de ensaios clínicos randomizados. Avaliar a eficácia e a segurança da ivermectina em comparação com nenhum tratamento, tratamento padrão, placebo ou qualquer outra intervenção comprovada para pessoas com COVID-19 recebendo tratamento como pacientes internados ou ambulatoriais e para prevenção de uma infecção por SARS-CoV-2 (profilaxia pós-exposição). Com base nas evidências atuais de certeza muito baixa, não se tem certeza sobre a eficácia e segurança da ivermectina usada para tratar ou prevenir o COVID-19.
5	Reaproveitamento de medicamentos para a COVID-19: aconselhável ou não?	Revisão narrativa, que teve como objetivos fornecer um panorama sobre os principais medicamentos utilizados empiricamente no tratamento da COVID-19, CQ, HCQ e ivermectina, com ênfase nos seus efeitos adversos decorrentes do uso irracional. verificou-se que muitos estudos in vitro e clínicos foram realizados, porém, mostram-se controversos.
6	O uso da Ivermectina no tratamento da COVID-19: uma revisão integrativa da literatura.	Revisão integrativa da literatura. O presente trabalho tem como objetivo avaliar na literatura científica mundial acerca do uso da ivermectina como parte do tratamento da COVID - 19. Observou-se que ainda não existem evidências que sustentem o uso da ivermectina com efetividade.
7	.Ivermectin for the Treatment of Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.	Revisão sistemática e metáanálise de ensaios clínicos randomizados. Que teve como objetivo avaliar sistematicamente os benefícios e malefícios do uso de ivermectina (IVM) em pacientes com doença por coronavírus 2019 (COVID-19). Comparado com o tratamento padrão ou placebo, o IVM não reduziu a mortalidade por todas as causas, LOS ou depuração viral em RCTs em pacientes com COVID-19 principalmente leve.
8	Ivermectin: potential candidate for the treatment of COVID-19.	Revisão integrativa, descritiva e transversa. Buscou-se avaliar a ivermectina enquanto possível forma de tratamento para o COVID – 19. Constatou-se lacunas e méritos, tornando-se imperativo que ensaios clínicos com ivermectina sejam realizados em pacientes de COVID-19, para compreender se este medicamento pode trazer efeito benéfico para aqueles pacientes que já desenvolveram complicações devido a esta infecção.
9	Aspectos toxicológicos da ivermectina: um estudo dos efeitos na morfologia do fígado de ratas prenhes.	Pesquisa laboratorial de natureza quantitativa. Tendo como objetivo avaliar a morfologia dos fígados de ratas prenhes tratadas com ivermectina. Baseado nos resultados obtidos pode - Se sugerir que o tratamento com a ivermectina em ratas prenhes, em diferentes doses (4,0 e 8,0 mg/kg), não mostra ser um fármaco que revela prejuízo na morfologia hepática.
10	Análise das possíveis intoxicações decorrentes do uso indiscriminado da ivermectina e hidroxicloroquina durante a pandemia de COVID-19	Pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura. O presente estudo teve como objetivo evidenciar, por meio de análises empíricas e atuais, os riscos associados ao uso indiscriminado de ivermectina e hidroxicloroquina como terapêutica contra a COVID19, ressaltando os efeitos de toxicidade destes medicamentos. De acordo com a ANVISA, ainda não há estudos conclusivos que aceitem a hipótese de que a ivermectina apresente eficácia no tratamento da COVID-19.
11	Intervenção com ivermectina para COVID-19 (SARS-Cov 2): sinopse baseada em evidências	Sinopse de evidências. O presente estudo tem por objetivo avaliar as evidências na literatura relativas ao uso de ivermectina para prevenção e tratamento de casos de COVID-19. A maioria dos estudos disponíveis na literatura respalda-se em respostas terapêuticas in vitro e a recomendação para uso em humanos tem-se baseado nos achados desses estudos.
12	Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen	Revisão sistemática abrangente, que teve como objetivo investigar a ação antiviral da ivermectina como forma de tratamento complementar para COVID – 19. Nesta revisão sistemática, mostramos os efeitos antivirais da ivermectina em uma ampla gama de vírus de RNA e DNA, revisando todas as evidências relacionadas desde 1970. Este estudo apresenta a possibilidade de que a ivermectina possa ser um agente antiviral útil em vários vírus, incluindo aqueles com sentido positivo RNA de fita simples, de maneira semelhante.
13	The mechanisms of action of ivermectin against SARS-CoV-2—an extensive review	Artigo de revisão. Teve como objetivo discutir os prováveis mecanismos de ação da ivermectina contra o SARS-CoV-2, resumindo a literatura disponível ao longo dos anos. Foi proposto um esquema das principais interações celulares e biomoleculares entre ivermectina, célula hospedeira e SARS-CoV-2 na patogênese e prevenção de complicações do COVID-19. Por conseguinte, resumimos os resultados publicados sobre a inibição de vários alvos virais e hospedeiros que podem estar envolvidos na replicação do SARS-CoV-2 e na doença COVID-19. E assim, conclui-se que ainda não está claro se alguma dessas atividades desempenhará um papel na prevenção e tratamento da doença.
14	COVID-19 and the rush for self-medication and self-dosing with ivermectin: A word of caution	Comentário editorial referente a automedicação e a dosagem segura de ivermectina diante do cenário pandêmico de COVID-19. Os autores sugeriram que o MIV mostraria possíveis benefícios aos pacientes infectados. Após esses dados, houve um número (> 18) de estudos paralelos de IVM em combinação com protocolos de tratamento abrangentes, oficialmente listados no Projeto de Pesquisa e Desenvolvimento da OMS COVID-19. Os critérios de inclusão entre os estudos são bastante semelhantes (ou seja, evitar pacientes com outras comorbidades), sendo a IVM prescrita uma vez ou no máximo duas doses. Também se

		sugeriu outras ações referentes à pesquisa e estudos científicos na América Latina, o que poderia contribuir para melhores decisões terapêuticas com IVM.
15	Metabolism and interactions of Ivermectin with human cytochrome P450 enzymes and drug transporters, possible adverse and toxic effects	Revisão integrativa e descritiva. Buscou avaliar as propriedades metabólicas da ivermectina como substrato e inibidor das enzimas humanas P450 e transportadores de substâncias. Os dados evidenciaram que a Ivermectina é substrato de P450 e que a coadministração de drogas inibidoras ou indutoras da atividade enzimática pode resultar em interação medicamentosa. Por fim, o estudo relata o efeito tóxico e alterações na farmacocinética dos medicamentos coadministrados como resultado de altas dosagens administradas de Ivermectina que provoca inibição de P-GP e/ou MRP.
16	Efeitos da ivermectina no tempo para resolução dos sintomas entre adultos com COVID – 19 leve.	Estudo clínico do tipo duplo-cego e randomizado. O presente estudo teve como objetivo analisar o tempo e eficiência da administração de ivermectina em adultos com sintomas leves de COVID-19. Foi concluído que o tratamento de 5 dias com ivermectina comparado ao placebo não teve melhoras significativas no tempo de resolução dos sintomas. Ressaltando também a necessidade de novos e maiores estudos para compreensão dos efeitos da ivermectina em outras formas clinicamente relevantes da infecção.
17	Toxic Effects from Ivermectin Use Associated with Prevention and Treatment of COVID-19	Estudo randomizado e controlado. O estudo busca mostrar sobre efeitos tóxicos da ivermectina no uso para tratamento do COVID-19. Pode ser evidenciado nos estudos que não há nenhum benefício clínico na prevenção ou tratamento do COVID-19. Ressaltando casos de hospitalização pelo uso de forma preventiva contra o SARS-CoV-2. Mostrando dessa forma que não há evidências suficientes para apoiar o uso da Ivermectina para tratar ou prevenir a COVID-19 e seu uso inadequado pode resultar em efeitos colaterais graves.
18	High-dose ivermectin for early treatment of COVID-19 (COVER study): a randomised, double-blind, multicentre, phase II, dose-finding, proof-of-concept clinical trial.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e multicêntrico. O estudo teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia da administração de altas doses de ivermectina na redução da carga viral em indivíduos com infecção precoce por SARS-CoV-2. Este estudo confirma que a ivermectina em altas doses podem ser considerada segura. No entanto, uma alta proporção de desistências, embora por efeitos colaterais leves ou moderados, foi observada no braço de tratamento com dose mais alta.
19	Rapid Increase in Ivermectin Prescriptions and Reports of severe illness Associated with Use of Products containing Ivermectin to prevent or treat COVID – 19.	Pesquisa de estudo observacional. Tal estudo efetuado tem por finalidade evidenciar o aumento do número prescrições e uso da ivermectina no período de pandemia de COVID-19, tal como relatar reações adversas provindas da overdose causada pelo uso descontrolado desse fármaco. Constatou-se que em 2021, os centros de controle de envenenamento nos EUA receberam um aumento de três vezes no número de chamadas para exposições humanas à ivermectina em janeiro de 2021 em comparação com a linha de base pré-pandemia.
20	Interactions of anti – COVID – 19 drug candidates with hepatic transporters may cause liver toxicity and affect pharmacokinetics.	Revisão sistemática e metáanálise de ensaios clínicos randomizados. O presente estudo tem como finalidade analisar as principais interações de medicamentos reaproveitados e defendidos para tratamento de COVID-19 com os principais transportadores de drogas das células do fígado, ressaltando as vias da interação destes. Constatou-se que Lopinavir e ritonavir em baixas concentrações micromolares inibiram os exportadores de BSEP e MATE1, bem como os transportadores de captação de OATP1B1/1B3. O ritonavir teve um padrão inibitório semelhante, inibindo também o OCT1.
21	Repurposing the drug, ivermectin, in COVID-19: toxicological points of view.	Revisão sistemática e metáanálise de ensaios clínicos randomizados. Dada pesquisa realizada uma análise do perfil toxicológico e alguns efeitos terapêuticos afim de determinar sua eficácia para o tratamento de pacientes com a COVID-19. Com base nos dados atuais e na dose recomendada de 150–200 µg/kg para o tratamento com COVID-19, a ivermectina é provavelmente segura; no entanto, há sérias dúvidas sobre sua eficácia no tratamento do COVID-19. A ivermectina tem um perfil de segurança melhor do que outros medicamentos propostos e reaproveitados, como hidroxicloroquina e cloroquina que carecem de eficácia e, no caso da hidroxicloroquina, mostrou-se prejudicial.

Fonte: Autores (2022).

4. Discussão

O medicamento ivermectina tem sua metabolização no fígado, por meio da enzima citocromo P-4503A4, a qual à transforma em 10 tipos diferentes de metabólitos, com meia vida média de quatro vezes maior do que outros fármacos, para uma dose única, nesse sentido tem grande potencial hepatóxico (Marques et. al 2022). O processo metabólico da Ivermectina pode causar interações com transportadores de drogas e interações droga-droga/droga-química e toxicidade, que podem ocorrer em uma ampla gama de suas aplicações clínicas (Rendic, et. al 2021; Zaidi & Dehgani-Mobaraki, 2021).

O uso indiscriminado dessa medicação na terapêutica e prevenção ao COVID-19 se torna preocupante, pois, suas comprovações científicas para esse fim, se deram com base em pesquisa *in vitro*, entretanto, nem sempre o organismo humano responde da mesma maneira, dado sua complexidade e a discrepância ao método comparativo (Person et.al 2021). Constatou-se em um estudo randomizado que a ivermectina não reduziu a taxa de mortalidade oriundas da contaminação de COVID-19. Não foram identificados documentos científicos sobre os efeitos do medicamento na melhora clínica ou na necessidade de ventilação mecânica, considerando que deve ser usado apenas em ensaios clínicos (Roman et. al 2022; Shirazi et al., 2022).

Entre os recentes estudos aplicados a ivermectina para se avaliar posologia, no Reino Unido, se testou a melhor dose para o tratamento de *S. stercoralis*, constatou-se a eficiência entre uma dose única ou duas doses duplas são as mesmas, porém a de duas doses duplas há menor tolerância do organismo dos pacientes, assim, tendo eles mais efeitos adversos. Desse modo, de acordo com Buonfrate et al. (2019) a dose de segura para essa terapia medicamentosa é de uma única dose.

Existem diferentes estudos que comprovam a toxicidade relacionada com a alta dosagem de ivermectina no organismo, entretanto, para análise desta pesquisa é necessária uma contextualização sobre a pandemia de COVID-19 com início em fevereiro de 2020 e extensão até meados de 2022. Com os períodos críticos da pandemia e o alto índice de óbito houve a necessidade de um aprimoramento no protocolo relacionado aos medicamentos e a forma de tratamento, surgindo assim, o teste com medicamentos já existentes, entre eles, a ivermectina.

Mesmo sabendo do risco toxicidade da alta concentração da ivermectina para o organismo humano, outro estudo decorrido de setembro de 2020 experimentou administrar 10 vezes o valor do indicado para esse fármaco, como intervenção ao contágio de SARS-CoV. Contudo, seus resultados foram prejudicados devidos a erros de aplicação e monitoramento, tendo como desfecho irrelevante e os efeitos tóxicos desse ensaio clínico não descrito (Medina et. al 2021). A rapidez na busca de respostas também pode ser considerado um fator que interferiu na qualidade sobre as pesquisas que estavam sendo desenvolvidas, isto porque, com a pandemia muitas atividades ficaram restritas e a necessidade de cuidados intensivos com os enfermos era considerada como de urgência (López-Medina et al., 2021).

Em um estudo realizado com 72 pacientes hospitalizados em Dhaka, Bangladesh, percebeu-se que após 5 dias de tratamento com ivermectina, os pacientes apresentaram melhoras no quadro clínico (Temple et al., 2021). Não teve a ocorrência de eventos adversos graves, chegaram à conclusão de que 5 dias de tratamento era um tempo seguro para apresentar resultados eficazes. Pontuam a necessidade de ensaios clínicos maiores para ter as confirmações desses resultados preliminares (Ahmed et. al 2020). Esta pesquisa foi considerada com resultados positivos entretanto preliminares, sendo necessário a intensificação e a replicação dos testes para conclusões certeiras. O estudo acabou sendo considerado promissor, entretanto, com a recorrência de novos estudos os principais achados (melhoras no quadro de contaminação) foram desconsiderados.

Popp (et. al 2020) identificaram 31 estudos em andamento e 18 estudos aguardando classificação até a publicação dos resultados ou esclarecimento de inconsistências sobre ser seguro usar ivermectina. Com base nas pesquisas atuais, os dados identificados são considerados insuficientes e poucos apresentam informações de qualidade, alguns mostram-se em discordância pois são frutos de doses extremamente elevadas ou de combinações que podem trazer riscos à saúde humana (Barbosa et. al, 2021).

Durante a pandemia, devido a inexistência de protocolos de manejo pré-estabelecidos e a ausência de um medicamento realmente eficaz, o principal problema enfrentado foi o desgaste de todas possíveis fontes terapêuticas com ação antiviral, a ivermectina mostrou-se uma possível forma de tratamento de baixo custo (Khan et al., 2020; Buonfrate et al., 2022). A posologia recomendada com possível eficácia da droga, seria uma dose de 0,4 - 0,6mg/kg por dia durante 5 dias, apesar das controvérsias e divergências (Heidary & Gharebaghi, 2020; Ponte et. al 2021).

A automedicação foi um problema devido a ascensão midiática da ivermectina e também devido ao grau caótico no qual se encontrava a sociedade, buscando soluções e formas de não contaminação. Muitas pessoas ingeriram o medicamento

sem receita médica, com alta dosagem e com repetição contante entre o decorrer dos meses, o que acarretou em uma série de pacientes com quadro de superdosagem (CENTERS FOR DISEASE, 2021). Os efeitos clínicos da superdosagem de ivermectina incluem sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia, as sobreposições estão associadas a hipotensão e mecanismos de redução. consciência, confusão, alucinações, convulsões, coma e morte (CENTERS FOR DISEASE, 2021).

Em pesquisas para identificar as interações de candidatos a medicamentos anti-COVID-19 com transportadores hepáticos, identificou-se que esses fármacos têm múltiplos efeitos inibitórios nos transportadores de membrana hepática e podem causar toxicidade e afetar a farmacocinética. As várias interações avaliadas quantitativamente devem ser consideradas para realizar protocolos de tratamento clínico para a doença COVID-19 e para entender as comorbidades existentes (Ambrus et. al 2021).

A utilização de medicamentos como a ivermectina, foi contraindicado como tratamento principal para COVID – 19 pela Organização Mundial da Saúde (OMS), uma vez que se mostrou eficaz somente em experimentos laboratoriais com animais, não havendo pesquisas com robustez científicas em humanos que garantissem sua eficácia. Ainda não há dados suficientes de Ensaio Clínicos Randomizados (ECRs) realizados em seres humanos para fornecer orientação clínica sobre o uso, dosagem ou duração para validar o papel efetivo (Karatas et. al, 2020). A realização de mais ensaios clínicos é necessária para determinar as concentrações seguras deste fármaco, como forma de inibir o SARS – COV 2 em seres humanos (Gupta et al., 2020; Xavier et. al 2020).

5. Considerações Finais

As publicações levantadas trazem à luz a discussão da terapêutica da ivermectina sobre a COVID-19, que, de forma geral, evidenciam a imprecisão de dados, juntamente a informações de baixa qualidade para orientação clínica. No que diz respeito ao uso, dosagem e duração do tratamento não há um protocolo seguro para o medicamento. Constatou-se que, o uso deste medicamento não teve papel relevante na redução da mortalidade e não se obteve dados que comprovassem os efeitos do farmacológicos na melhora clínica dos pacientes contaminados com COVID-19. Quanto ao possível efeito citotóxico da ivermectina em pacientes com COVID-19, não teve estudos clínicos para evidenciar tal resultado, sendo o seu uso contraindicado devido à escassez de dados. A realização de mais ensaios clínicos randomizados para determinar o nível de toxicidade da ivermectina no tratamento da SARS-CoV2 é necessário, assim como, o entendimento deste fármaco no organismo dependendo da enfermidade.

Referências

- Ahmed, S., Karim, M. M., Ross, A. G., Hossain, M. S., Clemens, J. D., Sumiya, M. K., & Khan, W. A. (2021). A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International Journal of Infectious Diseases*, 103, 214-216.
- Ambrus, C., Bakos, É., Sarkadi, B., Özvegy-Laczka, C., & Telbisz, Á. (2021). Interactions of anti-COVID-19 drug candidates with hepatic transporters may cause liver toxicity and affect pharmacokinetics. *Scientific Reports*, 11(1), 1-10.
- Barbosa, A. M., C., Dias, A. M., Lambert, G. C., Freire, J. O., Marques, J. C., de Oliveira Santana, K., & de Araújo Paula, F. B. (2021). Reaproveitamento de medicamentos para a COVID-19: aconselhável ou não? *Research, Society and Development*, 10(17), e197101724278-e197101724278.
- Botelho et al. (2011) *O Método da Revisão Integrativa nos Estudos Organizacionais*. Gestão e Sociedade 5(11), 121-136.
- Buonfrate, D., Salas-Coronas, J., Muñoz, J., Maruri, B. T., Rodari, P., Castelli, F., & Bisoffi, Z. (2019). Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. *The Lancet infectious diseases*, 19(11), 1181-1190.
- Buonfrate, D., Chesini, F., Martini, D., Roncaglioni, M. C., Fernandez, M. L. O., Alvisi, M. F., & Bisoffi, Z. (2022). High dose ivermectin for the early treatment of COVID-19 (COVER study): a randomised, double-blind, multicentre, phase II, dose-finding, proof of concept clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, 106516.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2021). Rapid increase in ivermectin prescriptions and reports of severe illness associated with use of products containing ivermectin to prevent or treat COVID-19. *CDC Health Alert Network no. CDCHAN-00449*, 8, 26.

- Ercole et al. (2014). *Revisão integrativa versus revisão sistemática*. Revista Mineira de Enfermagem, 18(1).
- Figueiredo, B. Q., Cancela, B. R., Rodrigues, A. E. L., Falcão, A. L. S., do Prado, D. M. M., da Rocha, D., & Segundo, S. (2022). Análise das possíveis intoxicações decorrentes do uso indiscriminado da ivermectina e hidróxicloroquina durante a pandemia de COVID-19. *Research, Society and Development*, 11(3), e14511326441-e14511326441.
- Gupta, D., Sahoo, A. K., & Singh, A. (2020). Ivermectin: potential candidate for the treatment of Covid 19. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 24, 369-371.
- Heidary, F., & Gharebaghi, R. (2020). Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *The Journal of antibiotics*, 73(9), 593-602.
- Khan, Z., Karataş, Y., & Rahman, H. (2020). Anti COVID-19 drugs: need for more clinical evidence and global action. *Advances in therapy*, 37(6), 2575-2579.
- López-Medina, E., López, P., Hurtado, I. C., Dávalos, D. M., Ramirez, O., Martínez, E., & Caicedo, I. (2021). Efeito da ivermectina no tempo de resolução dos sintomas entre adultos com COVID-19 leve: um ensaio clínico randomizado. *Jama*, 325(14), 1426-1435.
- Marques, L. L. M., Beneti, S. C., Pinzon, C., & Cardoso, F. A. R. (2022). Ivermectin as a possible treatment for COVID-19: a review of the 2022 protocols. *Brazilian Journal of Biology*, 84.
- Medeiros, J. P., dos Santos Silva, R. R., de Brito, L. P., da Costa, M. A. S., Falcão, D. M. S., da Silva, M. E., & Neto, J. E. (2021). Aspectos toxicológicos da ivermectina: um estudo dos efeitos na morfologia do fígado de ratas prenhes. *Research, Society and Development*, 10(1), e25410111693-e25410111693.
- Molento, M. B. (2020). COVID-19 and the rush for self-medication and self-dosing with ivermectin: a word of caution. *One Health*, 10.
- Pandey, S., Pathak, S. K., Pandey, A., Salunke, A. A., Chawla, J., Sharma, A., & Ratna, H. V. (2020). Ivermectin in COVID-19: What do we know? *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(6), 1921.
- Pedroso, L. A., Binda, N. S., Teixeira, M. C., & Guimarães, A. G. (2020). Aspectos farmacológicos da ivermectina e seu potencial uso no tratamento da COVID-19. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, 2(3), 11-20.
- Person, O. C., Puga, M. E. D. S., Amaral, J. L. G., & Atallah, A. N. (2021). Intervenção com ivermectina para COVID-19 (SARS-CoV-2): sinopse baseada em evidências. *Diagnóstico e Tratamento*, 26, 27-34.
- Ponte, A. R., de Aragão, C. R. B., Novaes, C. D. P., de Moraes Trindade, G. B., Nascimento, K. I. M., Cardoso, L. R., & Guimarães, M. C. M. (2021). O uso da Ivermectina no tratamento da COVID-19: uma revisão integrativa da literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(2), 7546-7554.
- Popp, M., Stegemann, M., Metzendorf, M. I., Gould, S., Kranke, P., Meybohm, P., & Weibel, S. (2021). Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7).
- Rendic, S. P. (2021). Metabolism and interactions of Ivermectin with human cytochrome P450 enzymes and drug transporters, possible adverse and toxic effects. *Archives of Toxicology*, 95(5), 1535-1546.
- Roman, Y. M., Burela, P. A., Pasupuleti, V., Piscocoya, A., Vidal, J. E., & Hernandez, A. V. (2022). Ivermectin for the treatment of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Infectious Diseases*, 74(6), 1022-1029.
- Shirazi, F. M., Mirzaei, R., Nakhaee, S., Nejatian, A., Ghafari, S., & Mehrpour, O. (2022). Repurposing the drug, ivermectin, in COVID-19: toxicological points of view. *European Journal of Medical Research*, 27(1), 1-11.
- Temple, C., Hoang, R., & Hendrickson, R. G. (2021). Toxic effects from ivermectin use associated with prevention and treatment of COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 385(23), 2197-2198.
- Xavier, M. A., Xavier, J. M. A., Moreira, M. O., Soares, R. D. S. C., da Silva Oliveira, N. M., & Ribeiro, A. I. A. M. (2020). A efetividade da Ivermectina® na atenuação de vírus de RNA: uma alternativa para enfrentar o SARS-CoV-2. *Brazilian Journal Of Development*, 6(7), 47400-47411.
- Zaidi, A. K., & Dehgani-Mobaraki, P. (2021). The mechanisms of action of ivermectin against SARS-CoV-2—an extensive review. *The Journal of antibiotics*, 1-12.