

Alerta sobre a Utilização da Ivermectina como Tratamento da COVID-19

Considerações Gerais

O aumento do número de casos da COVID-19 tem sido uma realidade global, isso ocorre devido a diversos fatores tais como relaxamento no cumprimento das medidas sanitárias, circulação de novas variantes mais transmissíveis e sequelas de eventos de aglomerações, nos últimos meses. Desse modo, o uso indevido de medicamentos sem comprovação científica volta à tona, a exemplo a ivermectina.

A ivermectina é um medicamento antiparasitário, de amplo espectro indicado para o tratamento de várias condições causadas por vermes ou parasitas, usado para tratar doenças tropicais negligenciadas, incluindo estrogiloidíase intestinal causada por um parasita denominado *Strongyloides stercoralis*; oncocercose - causada por um parasita denominado *Onchocerca volvulus*; filariose (elefantíase) - causada pelo parasita *Wuchereria bancrofti*; ascaridíase (lombriga)- causada pelo parasita *Ascaris lumbricoides*; escabiose (sarna) - causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*; pediculose (piolho) - causada pelo ácaro *Pediculus humanus capitis*. Além disso, também está sendo avaliado por seu potencial de

reduzir a taxa de transmissão da malária por matar mosquitos que se alimentam de humanos e animais tratados.¹ Para essas indicações, a ivermectina tem sido amplamente usada e geralmente é bem tolerada. No entanto, a ivermectina não é aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de qualquer infecção viral.²

Sua ação se dá por meio da paralisação da musculatura de vermes e parasitas, ocasionando suas mortes e eliminando-os do seu corpo. O FDA não aprovou a ivermectina para uso no tratamento ou prevenção de COVID-19 em humanos.²



Fonte: <https://www.pexels.com/pt-br/foto/fundo-segundo-plano-experiencia-conhecimento-5863313/>

Evidências

Embora já existam muitos estudos sobre o uso da ivermectina no combate à COVID-19, os resultados ainda não são definitivos. Não é possível atestar, que o medicamento é eficaz como profilaxia da doença ou como tratamento precoce e tardio. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) acerca das opções terapêuticas contra a COVID-19 indica que ainda existem incertezas sobre os benefícios e danos do antiparasitário e que mais pesquisas são necessárias.

É importante ressaltar, que não existe tratamento com eficácia comprovada, que previne a infecção pelo novo coronavírus, todos os medicamentos usados são destinados ao controle de sintomas e a efetividade depende da fase da doença e das condições de cada paciente. Desse modo, medidas preventivas como: higienização das mãos com frequência, utilizando sabão e água ou álcool em gel, distanciamento seguro entre pessoas, utilização de máscara, continuam sendo fundamentais para conter a pandemia da COVID-19.



Fonte: <https://pixabay.com/pt/illustrations/seringa-p%C3%ADlula-c%C3%A1psula-ivermectina884784/>

O possível mecanismo de ação da ivermectina contra a COVID-19 sugerido é a inibição de proteínas de transporte nuclear, que o vírus utiliza do hospedeiro para aumentar a infecção ao suprimir a resposta antiviral do indivíduo. Em conjunto a isso, a ivermectina também pode interferir com o acoplamento da proteína spike do SARS-CoV-2 com a membrana celular humana.³

A ivermectina tem mostrado também que tem poder de inibição de replicação do SARS-CoV-2 em culturas de células. No entanto, estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, apontam que as concentrações plasmáticas que devem ser atingidas para tal ação tem que ser 100 vezes maior que a dose aprovada para uso humano.³

Realizou-se um ensaio clínico, piloto, duplo-cego, controlado com placebo, com centro único e randomizado, onde foi comparado uma única dose de ivermectina com placebo em pacientes com COVID-19, em casos não severos e sem fatores de risco. Esse estudo ocorreu na Espanha, com 24 pacientes, 12 recebendo a ivermectina e 12 com o placebo. Nas conclusões do estudo, foi mostrada uma tendência a diminuir as cargas virais no grupo tratado com a ivermectina, além de uma tendência a diminuir os títulos de IgG que pode refletir em sintomas mais brandos e benefícios em pacientes com sintomas cardinais associados a danos nos tecidos. Os autores sugerem ao final, que ocorram mais estudos e seja testado em grupos mais variados.⁴

Em uma revisão sistemática e meta-análise conduzida para avaliar os atuais dados disponíveis a respeito do

potencial terapêutico da ivermectina no tratamento da COVID-19, foram analisados 4 estudos com um total de 629 pacientes, a maioria de casos leves ou moderados, e os resultados obtidos foram que, apesar da ivermectina ter sido associada com uma significativa redução de casos de mortalidade e de melhora clínica, não foi observado alta hospitalar mais cedo ou *clearance* viral. No final os autores sugerem que precisam ser feitos mais estudos com uma maior quantidade de paciente.⁵

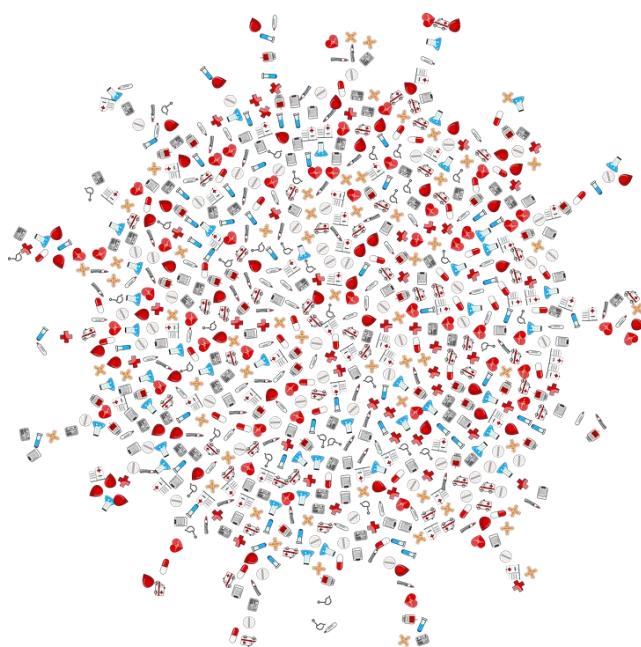
Efeitos Adversos

Como a ivermectina não cruza a barreira hematoencefálica de humanos, não há toxicidade importante sobre o sistema nervoso central (SNC). Contudo, efeitos colaterais para o SNC de menor relevância incluem tontura, sonolência, vertigem e tremores.² Algumas literaturas relatam o desenvolvimento de efeitos adversos neurológicos com o uso de ivermectina utilizada no tratamento de oncocercose e outras doenças parasitárias, porém não está claro se esses efeitos estão associados a condições subjacentes ou a ivermectina.⁵ Em 2006, Veit et al. relatou o caso de um paciente de 20 anos com sintomas de microfilária, tratado com uma única dose de ivermectina de 300 ug / kg, que desenvolveu hepatite grave, provavelmente induzida por aquela dose única.⁶ No entanto, existem casos raros de relatos de efeitos adversos graves.

Em casos de overdose, além dos efeitos adversos supracitados, outros também podem ser referidos, como náuseas, vômitos, diarreia,

e coma, podendo levar, inclusive, à morte. Apesar de ser bem tolerada em doses usuais e, em alguns casos, em doses mais altas do que o recomendado, o FDA recebeu vários relatórios de pacientes que precisaram de suporte médico e foram hospitalizados após se automedicarem com ivermectina destinada a cavalos. A utilização humana de ivermectina destinada para animais caracteriza-se como uma sobredose, pois fármacos destinados a animais de grande porte, normalmente, são comercializadas em maior concentração e, portanto, apresentam maior potencial de toxicidade em humanos. Contudo, é importante salientar que até mesmo doses preconizadas podem interagir com outros medicamentos, como os anticoagulantes.⁹

Resultados de um estudo realizado com animais em período gestacional, demonstrou o potencial teratogênico de sobredoses de ivermectina.



Ainda não há evidências suficientes para estabelecer a segurança do uso de ivermectina em gestantes, contudo os resultados obtidos em testes com animais criaram alertas sobre o uso de ivermectina por mulheres grávidas, antes da 10ª semana de gestação. Quanto à sua administração durante o período de lactação, estudos relataram que as concentrações de ivermectina secretadas no leite materno após uma única dose oral eram relativamente baixas; porém, ainda não há registros de estudos que avaliaram essa concentração após a administração de doses múltiplas. Apesar de ser, geralmente, bem tolerada em crianças e apresentar perfil de efeitos adversos semelhantes aos observados em adultos, a segurança do uso de ivermectina por crianças com peso inferior a 15 kg ainda não foi estabelecida.



Fonte: <https://pixabay.com/pt/illustrations/mundo-mapa-p%C3%ADlulas-terra-1185076/>

Apesar do uso não aprovado pelas agências governamentais regulatórias para o uso da ivermectina na COVID-19, muitas pessoas têm utilizado este medicamento sem a devida comprovação científica, o que pode levar a problemas no uso indevido do mesmo.

Ressalta-se que, sobre esta problemática, o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos - GPUIM já elaborou materiais informativos (alertas em farmacovigilância e boletins informativos) que podem ser acessados na sua homepage (<http://www.gpuim.ufc.br>), e que, devido à retomada do uso por pessoas em face ao crescimento dos casos de COVID-19, mais uma vez trazemos o tema com base no que existe de mais atual em relação ao uso da ivermectina na pandemia, reforçando a importância das evidências científicas robustas. Desta forma, com base nas informações atuais, não há dados suficientes que recomendem a favor ou contra o uso de ivermectina para o tratamento da COVID-19. Outros resultados de ensaios clínicos com potência adequada, bem planejados e bem conduzidos são necessários para fornecer orientações mais específicas e baseadas em evidências sobre o papel da ivermectina no tratamento da COVID-19.

Referências

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. - **BULÁRIO ANVISA**. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=IVERMECTINA>. Acesso 13 de março de 2021.
2. Food and Drug Administration (FDA). Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/faq-covid-19-and-ivermectin-intended-animals>. Acesso 13 de março de 2021.

3. Ivermectine. [COVID-19 Treatment Guidelines](https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/). Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/ivermectin/>. Acesso em: 13 Mar. 2021.
4. CHACCOUR, Carlos et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **EClinicalMedicine**, p. 100720, 2021.
5. PADHY, Biswa Mohan et al. Therapeutic potential of ivermectin as add on treatment in COVID 19: A systematic review and meta-analysis: Ivermectin in COVID-19: A meta-analysis. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 23, p. 462-469, 2020.
6. Veit O, Beck B, Steuerwald M, Hatz C. First case of ivermectin-induced severe hepatitis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:795–
7. Brunton, L.L. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.
8. Ramírez C, Herrera-Paz EF, Peralta G, Rodríguez G, Durón RM. Is ivermectin ready to be part of a public health policy for COVID-19 prophylaxis? **EClinicalMedicine**. 2021 Feb;32:100744. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100744. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33558858; PMCID: PMC7859718.
9. Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19. FDA.

Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19>. Acesso em: 13 Mar. 2021.

Equipe

Camila Oliveira Lô -Estagária CIM/UFC

Clara Beatriz Abreu Lira -Estagária CIM/UFC

Francisco Leandro Rocha Liberato-Estagário CIM/UFC

Farm. Msc. Ana Cláudia de Brito Passos

Profa. Dra. Mirian Parente Monteiro