

USO DE IVERMECTINA E ATAZANAVIR NO TRATAMENTO DA COVID-19: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Recebido em: 24/02/2023

Aceito em: 28/03/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i3.2023-002

Francisco Braz Milanez Oliveira¹
Emigdio Nogueira Coutinho²
Kelly Pereira Rodrigues dos Santos³
Rodolfo Ritchelle Lima dos Santos⁴
Magnólia de Jesus Sousa Magalhães Assunção⁵
Caroline Jordana Azevedo dos Santos⁶
Laianny Luize Lima e Silva⁷
Márcia Sousa Santos⁸
Beatriz Fátima Alves de Oliveira⁹
Jacenir Reis dos Santos Mallet¹⁰

RESUMO: Objetivo: Examinar e mapear as evidências científicas sobre a eficácia do uso de ivermectina e atazanavir no tratamento de COVID-19. Metodologia: Scoping Review, baseado nos procedimentos recomendados pelo Instituto Joanna Briggs. Estabeleceu-se a pergunta norteadora: “Quais são as evidências científicas sobre o uso de ivermectina e atazanavir no tratamento de pacientes com sintomas leves de COVID-19?”. Foram realizadas buscas em seis bases de dados nacionais e internacionais, sobre trabalhos publicados até dezembro de 2022. Dos 357 estudos encontrados, 22 foram selecionados para leitura na íntegra, resultando em uma amostra final de 11 estudos analisados. Resultados: As 11 publicações analisadas foram publicadas de 2020 a 2022 durante período pandêmico, de âmbito nacional e internacional com delineamento de estudos experimentais, do tipo ensaio clínico com randomização. Apenas 03 estudos (25%) testaram o atazanavir como intervenção conjugada a outras drogas, não evidenciando melhorias significativas em relação ao seu uso. Já no tratamento com Ivermectina, dos oito (75%) estudos que a testaram, apenas três (37,5%) recomendaram seu uso e cinco (62,5%) não suportam seu uso para tratamento de COVID-19 leve. O

¹ Doutorando em Medicina Tropical pela Fundação Oswaldo Cruz. E-mail: braz_cm@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3841-0104>

² Mestre em Saúde Coletiva pela Universidad San Lorenzo. E-mail: emigdio.coutinho@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5505-5867>

³ Especialista em Preceptoría pelo Hospital Sírio-Libanês, e Terapia Intensiva pelo Instituto Camilo Filho. E-mail: kelly.prsantos@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3483-2425>

⁴ Mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Piauí (UFPI).

E-mail: rodolforitchelle@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0097-6030>

⁵ Doutora em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde pela Universidade Luterana do Brasil (ULBRA). E-mail: magmagalhaes2009@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4869-019X>

⁶ Especialista em Saúde da Família pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

E-mail: Caroljordana02@hotmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7453-509X>

⁷ Doutoranda em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí (UFPI).

E-mail: laiannyluizelimasilva@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2553-6656>

⁸ Mestre em Saúde da Família pelo Centro Universitário Uninovafapi.

E-mail: mssenfermeira@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6517-0479>

⁹ Doutora em Ciências pelo programa de Saúde Pública e Meio Ambiente da Fundação Oswaldo Cruz.

E-mail: beatriz.oliveira@fiocruz.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-3309>

¹⁰ Doutora em Biologia Parasitária pela Fundação Oswaldo Cruz. Universidade Iguazu (UNIG).

E-mail: jacenir.mallet@fiocruz.br. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4728-7638>

tempo de resolução dos sintomas variou de 8 a 10 dias nos braços tratados com ivermectina e em média 07 dias no tratamento com atazanavir. Não se detectou eventos adversos graves relacionados ao uso das duas drogas. Conclusão: As evidências que recomendavam o uso de ivermectina datam do início do período pandêmico, 2020, mas posteriormente, com a realização de ensaios clínicos robustos e controlados, novas evidências não suportam o uso de ivermectina e atazanavir no tratamento de COVID-19 leve mostrando que não houve diferença no tempo de resolução dos sintomas, na taxa de mortalidade, taxa de internação na UTI e tempo de hospitalização.

PALAVRAS-CHAVE: Tratamento Farmacológico; Ivermectina; Sulfato de Atazanavir; Covid-19.

USE OF IVERMECTIN AND ATAZANAVIR IN THE TREATMENT OF COVID-19: A SCOPING REVIEW

ABSTRACT: Objective: To examine and map the scientific evidence on the effectiveness of using ivermectin and atazanavir in the treatment of COVID-19. Methodology: Scoping Review, based on the procedures recommended by the Joanna Briggs Institute. The guiding question was established, "What is the scientific evidence on the use of ivermectin and atazanavir in the treatment of patients with mild symptoms of COVID-19?" Searches were conducted in six national and international databases on papers published until December 2022. Of the 357 studies found, 22 were selected for reading in full, resulting in a final sample of 11 studies analyzed. Results: The 11 publications analyzed were published from 2020 to 2022 during pandemic period, of national and international scope with experimental study design, of clinical trial type with randomization. Only 03 studies (25%) tested atazanavir as a combined intervention with other drugs, showing no significant improvements in relation to its use. As for the treatment with Ivermectin, of the eight (75%) studies that tested it, only three (37.5%) recommended its use and five (62.5%) did not support its use for treating mild COVID-19. The time to symptom resolution ranged from 8 to 10 days in the ivermectin-treated arms and on average 07 days in the atazanavir treatment. No serious adverse events related to the use of the two drugs were detected. Conclusion: evidence recommending the use of ivermectin dates back to the beginning of the pandemic period, 2020, but subsequently, with robust controlled clinical trials, new evidence does not support the use of ivermectin and atazanavir in the treatment of mild COVID-19 showing that there was no difference in time to symptom resolution, mortality rate, ICU admission rate, and length of hospital stay.

KEYWORDS: Drug Therapy; Ivermectin; Atazanavir Sulfate; Covid-19.

USO DE IVERMECTINA Y ATAZANAVIR EN EL TRATAMIENTO DE COVID-19: una revisión de alcance

RESUMEN: Objetivo: Examinar y mapear la evidencia científica sobre la eficacia del uso de ivermectina y atazanavir en el tratamiento de COVID-19. Metodología: Scoping Review, basada en los procedimientos recomendados por el Instituto Joanna Briggs. La pregunta guía era: "¿Cuál es la evidencia científica sobre el uso de ivermectina y atazanavir en el tratamiento de pacientes con síntomas leves de COVID-19? Se realizaron búsquedas en seis bases de datos nacionales e internacionales, en artículos publicados hasta diciembre de 2022. De los 357 estudios encontrados, se seleccionaron 22 para su lectura completa, lo que dio lugar a una muestra final de 11 estudios analizados. Resultados: Las 11 publicaciones analizadas fueron publicadas entre 2020 y 2022 durante

el periodo pandémico, de ámbito nacional e internacional con diseño de estudio experimental, de tipo ensayo clínico con aleatorización. Apenas 03 estudios (25%) probaron el atazanavir como intervención combinada con otras drogas, sin evidenciar mejoras significativas en relación con su uso. En cuanto al tratamiento con Ivermectina, de los ocho (75%) estudios que la probaron, sólo tres (37,5%) recomendaron su uso y cinco (62,5%) no apoyaron su uso para tratar la COVID-19 leve. El tiempo transcurrido hasta la resolución de los síntomas osciló entre 8 y 10 días en los brazos tratados con ivermectina y una media de 07 días en el tratamiento con atazanavir. No se detectaron acontecimientos adversos graves relacionados con el uso de los dos fármacos. Conclusión: las pruebas que recomiendan el uso de ivermectina se remontan al inicio del periodo pandémico, 2020, pero posteriormente, con ensayos clínicos controlados sólidos, las nuevas pruebas no apoyan el uso de ivermectina y atazanavir en el tratamiento de la COVID-19 leve, lo que demuestra que no hubo diferencias en el tiempo hasta la resolución de los síntomas, la tasa de mortalidad, la tasa de ingreso en la UCI y la duración de la estancia hospitalaria.

PALABRAS CLAVE: Quimioterapia; Ivermectina; Sulfato de Atazanavir; Covid-19.

1. INTRODUÇÃO

Desde que o primeiro caso foi relatado em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, o surto de COVID-19 provocado pelo Novo Coronavírus (SARS CoV-2) percorreu o mundo inteiro com grande velocidade e ainda continua seu efeito pandêmico há dois anos e nenhuma cura definitiva foi identificada até o momento (GUAN *et al.*, 2020).

Ainda que sejam notórias as vantagens adquiridas com a vacinação em massa da população, como a estabilização dos casos, queda significativa de novas infecções, controle no surgimento de novas variantes, gerenciamento de riscos e redução da morbimortalidade, novas intervenções terapêuticas são necessárias e urgentes para melhorar os resultados do tratamento de pacientes com COVID-19.

Com base nas características da doença e na linhagem do vírus, a princípio, a comunidade científica considerou como primeira linha de tratamento mundial os medicamentos que apresentaram resultados positivos no tratamento de condições semelhantes, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) (KALANTARI *et al.*, 2021).

Estudos experimentais foram então desenhados em vários países testando diferentes intervenções promissoras com propriedades antivirais, anti-inflamatórias e imunomoduladoras no estágio inicial de infecção por COVID-19 (CROCI *et al.*, 2016). Devido à evidência de atividade contra SARS-CoV-2 *in vitro* e em modelos animais, pesquisas com ivermectina e atazanavir atraíram o interesse da comunidade

científica global e entre os formuladores de políticas, revelando a necessidade de ensaios clínicos para determinar seus efeitos na sintomatologia e carga viral.

A ivermectina é um medicamento da família das avermectinas que é produzido de forma semissintética na estrutura da *22,23 diidroavermectina B1* (CROCI *et al.*, 2016). É utilizada de forma eficaz no tratamento de parasitoses humanas como ascaridíase, larva migrans cutânea, estrogiloidíase, oncocercose e sarna e seu uso oral também é aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA.

Além de sua atividade antiparasitária, estudos *in vitro* mostraram que também possui atividade antiviral contra muitos vírus, como vírus da imunodeficiência humana (HIV-1), vírus da dengue e vírus do Nilo Ocidental (MASTRANGELO *et al.*, 2012). O interesse por este antiparasitário na terapia com COVID-19 começou a partir de um estudo *in vitro* que descobriu que as células Vero-hSLAM infectadas com SARS-CoV-2 e tratadas com 5 µM de ivermectina levou a uma redução de aproximadamente 5.000 vezes no RNA viral (CALY *et al.*, 2020). Outro estudo *in vitro* realizado na Austrália, relatou que houve uma redução de 99,8% na carga viral 48 h depois, sendo capaz de inibir o receptor *a/b1* de *importina* (IMP), que é responsável pela transmissão de proteínas virais para o núcleo da célula hospedeira (HEIDARY; GHAREBAGHI, 2020).

O atazanavir, outro medicamento usado principalmente em pacientes com HIV, também mostra potencial como candidato ao tratamento com COVID-19. Estudos revelaram que o Atazanavir pode ser capaz de inibir diferentes proteínas do SARS-CoV-2, como 3CLpro (BECK *et al.*, 2020), Helicase (BORGIO *et al.*, 2020) e esses resultados foram confirmados em um estudo *in-vitro* mostrando a inibição da replicação do SARS-CoV-2 e melhorando a indução da produção de interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α em ambas as células Vero e linha de células epiteliais pulmonares humanas.

Evidências sobre o efeito terapêutico do Atazanavir na COVID-19 são escassas, portanto, a eficácia exata do Atazanavir como opção de tratamento não é claramente confirmada. Pesquisas apontam que pacientes tratados com atazanavir apresentaram melhora significativa na saturação de oxigênio e nas características clínicas da doença (KALANTARI *et al.*, 2021).

Uma das principais limitações no uso da ivermectina são os possíveis efeitos colaterais da droga no sistema nervoso central (SNC). Os efeitos colaterais mais comuns durante o tratamento com ivermectina foram relatados como febre, dor de cabeça, tontura, prurido e erupção cutânea, mas efeitos colaterais neurológicos como encefalopatia, confusão e coma também foram relatados durante seu uso para o tratamento de

oncocercose. Foi afirmado que esses eventos adversos neurológicos graves após a terapia com ivermectina podem estar relacionados à inibição do gene CYP3A4 ou polimorfismos no gene MDR-1/ABCB1 (HEIDARY; GHAREBAGHI, 2020). Entre adultos com COVID-19 leve, um curso de 5 dias de ivermectina, em comparação com placebo, não melhorou significativamente o tempo de resolução dos sintomas (LÓPES-MEDINA *et al.*, 2021).

Diante dessa nova doença e da necessidade urgente de se testar in-vivo e desenvolver uma medicação específica para tratamento contra COVID-19 e do uso indiscriminado de intervenções farmacológicas em protocolos clínicos de tratamento, este estudo objetiva examinar e mapear as evidências disponíveis na literatura acerca da utilização de intervenção terapêutica como fármacos de ação antiviral (atazanavir) e antiparasitário (ivermectina) em pacientes sintomáticos para tratamento de COVID-19.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Desenho, período e local do estudo

Trata-se de um estudo de *Scoping Review* (*revisão de escopo*), conforme o método de revisão proposto pelo Instituto Jonna Briggs (JBI) o qual é utilizado para mapear evidências sobre um determinado fenômeno e os principais conceitos que o sustentam, clarificar áreas de pesquisa e identificar lacunas do conhecimento (COLQUHOUN *et al.*, 2014). Difere-se das revisões sistemáticas, porque não visam avaliar a qualidade das evidências disponíveis e das revisões tradicionais da literatura uma vez que lista critérios de seleção pautados na relevância para o tema/fenômeno de forma mais sistemática (PETERS *et al.*, 2015; TRICCO *et al.*, 2018; LOCKWOOD *et al.*, 2020). O protocolo de pesquisa foi registrado na *Open Science Framework* (<https://osf.io/5mj9f>).

A coleta dos dados desta revisão de escopo foi realizada em dezembro de 2022. As investigações foram realizadas nas bases de dados *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, *Scopus*, *Web of Science*, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) e EMBASE. Essas bases de dados foram selecionadas por serem abrangentes, tendo ampla cobertura das publicações na área da saúde.

2.2 Protocolo do estudo e critérios de inclusão e exclusão

Para construção da pergunta de pesquisa e estratégia de busca, percorreram-se as seis etapas recomendadas pelo *Institute Joanna Briggs* (JBJ): 1) identificação do objetivo de pesquisa e da questão norteadora (Quais são as evidências disponíveis na literatura acerca da utilização de intervenções terapêuticas farmacológicas com ação antiviral ou antiparasitários em pacientes sintomáticos para tratamento da COVID-19?); 2) identificação de estudos relevantes que caracterizem a amplitude da revisão; 3) seleção de estudos conforme critérios definidos; 4) extração e mapeamento dos dados; 5) sumarização dos resultados por meio do agrupamento dos dados em análise temática que atendam aos objetivos e pergunta norteadora e, por fim, 6) apresentação dos resultados e suas implicações (PETERS *et al.*, 2015; TRICCO *et al.*, 2018).

Utilizou-se o acrônimo *Population, Concept e Context* (PCC), sendo P para população (pacientes sintomáticos/carga viral/hospitalização), C para conceito (tratamento farmacológico antiviral ou antiparasitário) e C para contexto (infecção pelo SARS-CoV-2/pela COVID-19).

Os critérios de inclusão estabelecidos foram os estudos relacionados à utilização de intervenção terapêutica farmacológica (ivermectina – antiparasitário e atazanavir – antiviral) no tratamento de pacientes sintomáticos com COVID-19. As referências dos artigos incluídos foram rastreadas manualmente para artigos com potencial para inclusão no presente estudo. Foram excluídos textos publicados antes de 2019, protocolos de revisão sistemática ou metanálise, editoriais, opiniões de especialistas, artigos cujo texto completo não foi encontrado e textos cujas intervenções farmacológicas foram realizadas em pacientes assintomáticos. A estratégia de busca está descrita no quadro 1.

Quadro 1. Bases de dados e estratégias de busca.

BASES DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA
Pubmed	((("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh]) AND ((("Ivermectin"[Mesh]) OR "Atazanavir Sulfate"[Mesh]))) AND (((("Viral Load"[Mesh]) OR "Therapeutics"[Mesh]) OR "Drug Therapy"[Mesh]) OR "Signs and Symptoms"[Mesh])
BVS	(covid-19) AND (ivermectin OR atazanavir) AND (viral load OR drug therapy) AND (fulltext:("1") AND type_of_study:("clinical_trials")) AND (year_cluster:[2020 TO 2022])
Scopus	<i>Covid-19</i> AND <i>ivermectin</i> AND <i>atazanavir</i> AND <i>viral</i> AND <i>load</i> AND (LIMIT-TO (PUBSTAGE , "final")) AND (LIMIT-TO (OA , "all")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))
Web of Science	COVID-19 (All Fields) and IVERMECTIN OR ATAZANAVIR (All Fields) and VIRAL LOAD OR Therapeutics (All Fields) and Open Access and Articles (Document Types)
CINAHL	COVID-19 AND (IVERMECTIN OR ATAZANAVIR) AND VIRAL LOAD
EMBASE	('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') AND ('ivermectin'/exp OR ivermectin OR 'atazanavir'/exp OR atazanavir) AND ('virus load'/exp OR 'virus load' OR 'drug therapy'/exp OR 'drug therapy') AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2020-2022]/py

Fonte: Os autores, 2022.

2.3 Análise e tratamentos dos dados

Os estudos identificados pelas buscas realizadas nas bases de dados previamente citadas foram inseridos no *Covidence online software*. Dois avaliadores independentes realizaram a busca por meio de descritores controlados do *Medical Subject Headings* (MeSH), do *CINAHL Headings* e dos Descritores em Ciências da Saúde. Para seleção dos artigos, foram analisadas as palavras contidas nos títulos, resumos e descritores. Os estudos selecionados que respondiam à questão norteadora desta revisão foram lidos na íntegra e suas referências foram analisadas em busca de estudos adicionais. Caso os conflitos não fossem resolvidos entre os dois avaliadores, um terceiro seria consultado. As referências duplicadas foram identificadas e removidas pelo *Covidence online software*.

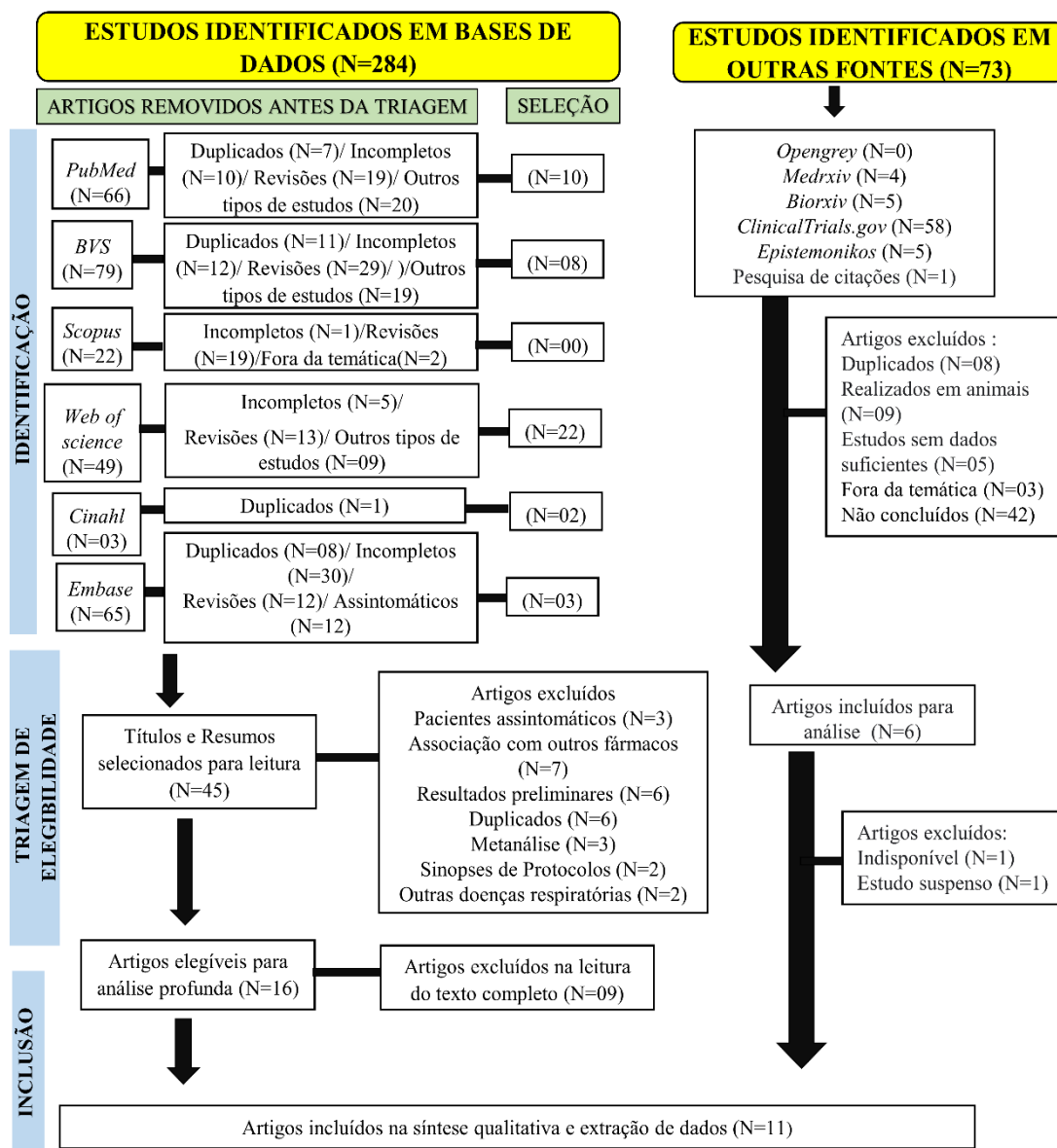
Os descritores foram combinados de diferentes maneiras, objetivando ampliar as buscas. Ressalta-se que as variações terminológicas nos diferentes idiomas bem como os sinônimos foram utilizados na pesquisa sensibilizada, com o uso dos operadores booleanos AND, para ocorrência simultânea de assuntos, e OR, para ocorrência de seus respectivos sinônimos. Quanto a *Gray Literature*, (PETERS *et al.*, 2015; MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2011) foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases: *Opengrey* (<http://www.opengrey.eu/>), *Medrxiv* (<https://www.medrxiv.org/>) e *Biorxiv* (<https://www.biorxiv.org/>), bases de registros de ensaios clínicos *ClinicalTrials.gov* (<https://www.clinicaltrials.gov/>) e busca adicional (livre) de validação no *Google Scholar* e no *Epistemonikos* (<https://www.epistemonikos.org>).

Dessa forma, identificaram-se 284 artigos nas seis bases de dados. A metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) (TRICCO *et al.*, 2018), foi adotada para sistematizar o processo de inclusão e exclusão dos estudos, apresentado na Figuras. Os dados extraídos dos artigos foram país da realização do estudo ou da instituição do primeiro autor, desenho do estudo, dados de intervenções farmacológicas antivirais e antiparasitárias, dosagem e efeitos no tratamento da COVID-19. Os dados dos artigos foram extraídos e inseridos em uma tabela no programa *Microsoft Excel*® versão 2019.

3. RESULTADOS

Foram identificados 301 estudos dos quais, 37 eram duplicatas e 254 foram excluídos. Com base no título e resumo, 47 estudos foram avaliados e 18 estudos seguiram por elegibilidade para etapa de leitura do texto completo. Para essa revisão sistemática rápida, 11 estudos foram incluídos. A principal razão para todas as exclusões foi a não resposta do artigo à pergunta da pesquisa. O fluxograma segundo o PRISMA (TRICCO *et al.*, 2018) dos estudos pode ser visualizado conforme apresentado na Figura 1. A maioria dos estudos incluídos foram publicados no ano de 2022. Quanto ao tipo de estudo, 83,3% eram ensaios clínicos, destes, apenas 03 estudos (25%) testaram o atazanavir como intervenção conjugada a outras drogas, nunca isoladamente. Não foi evidenciado melhorias significativas em relação ao uso de atazanavir. Já no tratamento com Ivermectina, dos oito estudos que a testaram, 03 (37,5%) recomendaram seu uso e cinco (62,5%) não suportam o uso de ivermectina para tratamento de COVID-19 leve.

Figura 1. Fluxograma, segundo os Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis, para selecionar estudos.



Fonte: Os autores, 2022.

No Quadro 2 estão descritas as informações relacionadas aos sinais e sintomas mais prevalentes da doença, o tempo de resolução dos sintomas e eventos adversos relacionados à terapia utilizada em estudo. Quanto aos sintomas mais prevalentes, é possível observar que a somatoscopia pode mudar de um país para outro, em diferentes grupos ou faixa etária (Quadro 3). Já o tempo de resolução dos sintomas variou de 8 a 10 dias nos braços tratados com ivermectina e 07 dias no tratamento com atazanavir. Não se detectou eventos adversos graves relacionados ao uso das duas drogas.

Quadro 2. Síntese dos artigos selecionados conforme ano de publicação, autoria, país do estudo, objetivos, tipo de estudo, participantes, intervenção utilizada e posologia (N=11)

País Autores/Ano	País	Objetivo	Delineamento/Participantes	Intervenção/Posologia	Desfecho
Mazaherpour <i>et al.</i> (2022)	Irã	Comparar o resultado de dois tipos de terapias combinadas atazanavir/ritonavir (ATV/r) ou lopinavir/ritonavir (LPV/r) mais hidroxicloroquina entre pacientes com COVID-19	Ensaio clínico com 108 pacientes com formas moderadas e graves de COVID-19, no qual 47,2% dos pacientes eram do sexo masculino e 52,8% do sexo feminino com idade entre 60 e 79 anos (42,6%).	Os pacientes foram divididos em dois grupos (n=54) Grupo 1: receberam comprimido de hidroxicloroquina 400 mg dose única no primeiro dia e LPV/r (comprimido de 200 mg/50 mg) 2 comprimidos a cada 12 horas a partir do segundo dia por pelo menos 5-7 dias. Grupo 2: recebeu hidroxicloroquina 200 mg a cada 12 horas mais ATV/r 1 comprimido (300 mg/100 mg) diariamente por pelo menos 5-7 dias.	Alta com estado geral bom e estável, evidência de complicações durante a internação que persiste até a alta ou mortalidade (n=05, sendo 03 em LPV/r e 02 em ATV/r, com doença de base). Não houve diferença significativa nos resultados do tratamento entre os dois grupos. LPV/r: 10 pacientes apresentaram complicações durante a internação e alta. Além disso, quatro pacientes não tiveram aumento de SpO ₂ e eram dependentes de oxigênio na alta, dois pacientes tiveram TVP, um teve tromboembolismo pulmonar (TEP), dois tiveram úlcera por pressão e um paciente desenvolveu hemoptise. ATV/r: 03 pacientes não apresentaram aumento da SpO ₂ durante a internação e na alta, um paciente desenvolveu pancreatite, outro apresentou hemoptise e um apresentou hemorragia digestiva (SGI).
López-Medina <i>et al.</i> (2021)	Colômbia	Determinar se a ivermectina é um tratamento eficaz para COVID-19 leve	Ensaio randomizado duplo-cego com 476 pacientes adultos com doença leve e sintomas por 7 dias ou menos (em casa ou hospitalizados) com média de idade de 37 anos, sem comorbidades.	Ivermectina, 300 µg/kg de peso corporal por dia durante 5 dias (n = 200) em frascos de solução 0,6% para administração oral ou placebo (n = 200) que era uma mistura de 5% de dextrose em soro fisiológico e 5% de dextrose em água destilada	Entre adultos com COVID-19 leve, um curso de 5 dias de ivermectina, em comparação com placebo, não melhorou significativamente o tempo de resolução dos sintomas. Os resultados não suportam o uso de ivermectina para tratamento de COVID-19 leve.
Kalantari <i>et al.</i> (2021)	Irã	Comparar a eficácia dos regimes de tratamento Atazanavir/Ritonavir/Dolutegravir/Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir/Hidroxicloroquina em	Ensaio Clínico com 62 pacientes moderados a graves com COVID-19 durante um plano de tratamento de 10 dias. Os pacientes foram aleatoriamente designados para os grupos KH (recebendo	Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de tratamento e receberam os medicamentos designados por um período de 10 dias: (1) o grupo KH recebeu Kaletra (Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100	Não houve diferença na taxa de mortalidade, taxa de internação na UTI e tempo de internação entre os grupos de estudo. Nossos resultados sugerem que o regime de tratamento Atazanavir/ Dolutegravir pode resultar em um curso de doença menos grave em comparação com o regime de tratamento Lopinavir/Ritonavir

		pacientes com COVID-19 com base em parâmetros clínicos e laboratoriais.	Lopinavir/Ritonavir [Kaletra] mais Hidroxicloroquina ou ADH (recebendo Atazanavir/Ritonavir, Dolutegravir e Hidroxicloroquina) com média de idade de 57,85 anos e a prevalência de mulheres 55%.	mg comprimidos duas vezes ao dia) e Hidroxicloroquina (400 mg BD no primeiro dia e depois 200 mg BD) e (2) grupo ADH recebeu Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg comprimido uma vez ao dia, Dolutegravir 500 mg comprimido uma vez ao dia e Hidroxicloroquina 400 mg BD no primeiro dia e depois 200 mg BD).	
Fowotade <i>et al.</i> (2022)	Nigéria	Investigar a eficácia e a segurança da nitazoxanida reaproveitada combinada com atazanavir/ritonavir para COVID-19.	Estudo randomizado, multicêntrico, aberto, com 57 pacientes leves a moderados com COVID-19 – NACOVID	Tratamento padrão (SoC) (n=31) ou SoC mais um curso de 14 dias de nitazoxanida (1.000 mg bid) e atazanavir/ritonavir (300/100 mg od) e acompanhados até o dia 28 (n=26).	Nitazoxanida coadministrada com atazanavir/ritonavir foi segura, mas não melhor do que o tratamento padrão no tratamento de COVID-19.
Reis <i>et al.</i> (2022)	Brasil	Investigar a eficácia da Ivermectina para COVID-19.	Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, envolvendo adultos sintomáticos com sintomas de Covid-19 por até 7 dias recrutados em 12 clínicas de saúde pública no Brasil. Um total de 3.515 pacientes foram aleatoriamente designados para receber ivermectina (679 pacientes), placebo (679) ou outra intervenção (2.157). A idade mediana dos pacientes foi de 49 anos e 791 pacientes (58,2%) eram mulheres.	Ivermectina (400 µg por quilograma de peso corporal) uma vez ao dia por 3 dias ou placebo	O tratamento com ivermectina não resultou em menor incidência de internação hospitalar devido à progressão da Covid-19 ou de observação prolongada no pronto-socorro entre pacientes ambulatoriais com diagnóstico precoce de Covid-19. Não houve evidência de efeito do tratamento com ivermectina em comparação com placebo em subgrupos definidos de acordo com a idade do paciente, índice de massa corporal, status de doença cardiovascular ou pulmonar, sexo, tabagismo ou tempo desde o início dos sintomas início. Não observamos nenhum benefício com a ivermectina em comparação com o placebo entre os pacientes que iniciaram o regime experimental dentro de 3 dias após o início dos sintomas
Chaccour <i>et al.</i> (2021)	Espanha	Avaliar o efeito do tratamento precoce com ivermectina na carga viral, sintomas e resposta humoral em	Ensaio Clínico Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Ivermectina, 400 mcg/kg, dose única (n = 12) ou placebo (n = 12).	Entre os pacientes com COVID-19 não grave e sem fatores de risco para doença grave recebendo uma dose única de 400 mcg/kg de ivermectina dentro de 72 horas após o início da febre ou tosse, não houve diferença na proporção de PCR

		pacientes com COVID-19 não grave.			positivos. Houve, no entanto, uma redução acentuada da anosmia/hiposmia autorrelatada, uma redução da tosse e uma tendência a diminuir as cargas virais e os títulos de IgG mais baixos, o que justifica a avaliação em estudos maiores.
Ahmed <i>et al.</i> (2021)	Bangladesh	Avaliar a rapidez da depuração viral e a segurança de um curso de 5 dias de ivermectina ou uma dose única de ivermectina + um curso de 5 dias de doxiciclina no tratamento de COVID-19 leve em adultos.	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 72 participantes e média de idade de 42 anos e 54% eram do sexo feminino. A duração da doença antes da avaliação foi em média de 3,83 dias.	Três grupos: ivermectina oral isolada (12 mg uma vez ao dia por 5 dias), ivermectina oral em combinação com doxiciclina (dose única de 12 mg de ivermectina e 200 mg de doxiciclina em dia 1, seguido de 100 mg a cada 12 h pelos próximos 4 dias) e um grupo controle placebo.	Um curso de 5 dias de ivermectina foi considerado seguro e eficaz no tratamento de pacientes adultos com COVID-19 leve.
Lim <i>et al.</i> (2022)	Malásia	Determinar a eficácia da ivermectina na prevenção da progressão para doença grave entre pacientes de alto risco com COVID-19.	O estudo Ivermectin Treatment Efficacy in COVID-19 High-Risk Patients (I-TECH) foi um ensaio clínico randomizado aberto conduzido em 20 hospitais públicos e um centro de quarentena COVID-19 com 490 pacientes com média (DP) de idade foi de 62,5 (8,7) anos, com 267 mulheres (54,5%)	Ivermectina oral, 0,4 mg/kg de peso corporal diariamente por 5 dias, mais o tratamento padrão (n = 241) ou apenas o tratamento padrão (n = 249).	Neste ensaio clínico randomizado de pacientes de alto risco com COVID-19 leve a moderado, o tratamento com ivermectina durante o início da doença não impediu a progressão para doença grave. Os resultados do estudo não suportam o uso de ivermectina para pacientes com COVID-19.
Manomaipiboon <i>et al.</i> (2022)	Tailândia	Avaliar a eficácia do tratamento com ivermectina em comparação com o padrão de tratamento (SOC) entre pessoas com sintomas leves a moderados de COVID-19.	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de centro único, de braço paralelo, de superioridade entre pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 leve a moderado, 72 pacientes (idade média de 48,57 ± 14,80 anos).	Ivermectina (n =36) e placebo (n =36) O Grupo A recebeu 12 mg de ivermectina diariamente por 5 dias. O Grupo B recebeu tratamento padrão sozinho, incluindo favipiravir ou andrographolide, corticosteróides, cetirizina e paracetamol.	Nenhuma diferença foi encontrada na proporção de casos positivos para PCR após o tratamento com ivermectina em comparação com o tratamento padrão entre pacientes com sintomas leves a moderados de COVID-19. No entanto, a recuperação sintomática precoce foi observada sem efeitos colaterais.

Alan <i>et al.</i> (2020)	Bangladesh	Verificar o efeito da Ivermectina e Doxíciclina no tratamento da COVID-19.	Estudo retrospectivo inscreveu um total de 248 pacientes consecutivos com infecção por SARS-CoV-2. A idade média dos pacientes foi de 35 anos e 60% eram homens	Eles receberam um tratamento combinado de Ivermectina e Doxíciclina junto com tratamento de suporte. A dose de ivermectina foi de 0,2 mg/kg dose única. Doxíciclina 100 mg ao dia foi administrada a pacientes com idade igual ou superior a 8 anos por 10 dias.	A combinação de Ivermectina e doxíciclina mostrou-se muito eficaz na eliminação viral em pacientes com COVID-19 leve e moderadamente doentes. As sociedades e instituições médicas devem realizar estudos multicêntricos maiores para validar e recomendar esta terapia de combinação para incluir nas diretrizes nacionais.
Khan <i>et al.</i> (2020)	Bangladesh	Avaliar a eficácia clínica da ivermectina em pacientes com COVID-19.	Estudo retrospectivo inscreveu um total de 248 pacientes consecutivos com infecção por SARS-CoV-2. A idade média dos pacientes foi de 35 anos e 60% eram homens.	115 pacientes receberam ivermectina mais tratamento padrão (SC), enquanto 133 receberam apenas SC. A ivermectina foi administrada uma vez na dose de 12 mg dentro de 24 horas após a admissão hospitalar. SC foi fornecido conforme necessário e incluiu antipiréticos para febre, anti-histamínicos para tosse e antibióticos para controlar infecção secundária.	Nenhum dos pacientes tratados com ivermectina apresentou patologia progressiva, como pneumonia ou complicações cardiovasculares. Por outro lado, 9,8% dos pacientes desenvolveram pneumonia e 1,5% tiveram acidente vascular cerebral isquêmico e não receberam ivermectina. Significativamente menos pacientes tratados com ivermectina necessitaram de inalação de oxigênio, desenvolveram dificuldade respiratória ou precisaram de tratamento com antibióticos e tratamento intensivo. Curiosamente, os pacientes que receberam ivermectina tornaram-se SARS-CoV-2 negativos mais rapidamente. Os pacientes tratados com ivermectina também tiveram internações hospitalares mais curtas. Além disso, a taxa de mortalidade foi significativamente menor no grupo ivermectina do que no controle. Dos pacientes tratados com ivermectina, 61 foram designados aleatoriamente para avaliação de acompanhamento 10 e 20 dias após a alta; nenhum deles relatou qualquer complicação.

Fonte: Os autores, 2022.

Quadro 3. Síntese dos artigos selecionados conforme a sintomatologia da doença, tempo de resolução dos sintomas e eventos adversos associados ao tratamento com Ivermectina ou Atazanavir (N=11)

Autores/Ano	País	Sintomatologia prevalente	Tempo de Resolução dos Sintomas	Efeito Colateral/ Eventos adversos
Mazaherpour <i>et al.</i> (2022)	Irã	Tosse seca (67,6%), mialgia (65%) e dispneia (60,2%), e o sintoma menos comum foi erupção cutânea (8,3%).	NSA	Hiperbilirrubinemia (ATV/r) e arritmia (LPV/r)
López-Medina <i>et al.</i> (2021)	Colômbia	Mialgia (77,9%) e cefaleia (76,6%), seguidos por distúrbios do olfato (56%), paladar (50%) e tosse (53%), que era mais comumente seco (45,5%).	Não foi significativamente diferente (mediana 10 dias no grupo Ivermectina versus 12 dias no grupo placebo). Os sintomas desapareceram em 82% e 79% dos pacientes, respectivamente, no dia 21.	Um total de 154 pacientes (77%) no grupo ivermectina e 161 (81,3%) no grupo placebo relataram EAs entre a randomização e o dia 21.
Kalantari <i>et al.</i> (2021)	Irã	Febre, Tosse, Mialgia, Fadiga, Vômito e náuseas, Dispneia/Taquipneia	NSA	NSA
Fowotade <i>et al.</i> (2022)	Nigéria	Dos 31 pacientes randomizados para o padrão de tratamento mais intervenção, a gravidade da doença foi leve em 25 e moderada em 4 pacientes.	Não houve diferença no tempo para melhora clínica entre os braços. O tempo para alcançar a melhora clínica definida pelo protocolo em toda a coorte foi de 7 dias e nenhuma diferença foi observada entre os dois braços (7 dias no braço padrão de tratamento sozinho vs. 8 dias no braço de tratamento padrão mais intervenção). Uma exploração mais aprofundada do tempo mediano para completar a resolução dos sintomas em vários subgrupos usando testes de logrank não mostrou nenhuma tendência em direção a qualquer benefício em combinar a intervenção com o padrão de atendimento	No braço padrão de tratamento mais intervenção, seis pacientes relataram efeitos colaterais transitórios conhecidos dos medicamentos do estudo (descoloração da urina em quatro e dor abdominal leve em dois). Nenhum outro evento adverso clínico foi relatado.
Reis <i>et al.</i> (2022)	Brasil	O número médio (\pm DP) de dias com sintomas de Covid-19 antes da randomização foi de $3,8 \pm 1,9$.	Não houve diferenças significativas entre os grupos no tempo até a recuperação clínica.	NSA
Chaccour <i>et al.</i> (2021)	Espanha	66% dos pacientes apresentaram febre percebida ou objetiva, 25% apresentaram tosse, 70% apresentaram cefaléia e 58% apresentaram mialgia ou mal-estar geral, sem diferenças notáveis entre os grupos. Os pacientes do grupo ivermectina relataram 50% menos anosmia/hiposmia do que os do grupo placebo. O grupo	Todos os pacientes em ambos os grupos sor converteram no dia 21 após o tratamento. Os pacientes no grupo de ivermectina tiveram uma mediana mais baixa de títulos de IgG do que aqueles no grupo placebo.	Houve 15 eventos adversos (7 no grupo ivermectina e 8 no grupo placebo) experimentados por 10 pacientes (5 no grupo ivermectina e 5 no grupo placebo). Não houve eventos adversos graves. Os pacientes no grupo da ivermectina relataram mais

		ivermectina também relatou 30% menos tosse. No modelo de regressão logística, observou-se menor chance de apresentar algum sintoma no braço da ivermectina.		dias de tontura (7 vs 1) e visão turva (24 vs 1) comparado ao placebo.
Ahmed <i>et al.</i> (2021)	Bangladesh	Febre, tosse e dor de garganta foram comparáveis entre os três grupos.	NSA	Não houve eventos adversos graves a medicamentos registrados no estudo.
Lim <i>et al.</i> (2022)	Malásia	Os sintomas mais comuns foram tosse (378 [77,1%]), febre (237 [48,4%]) e coriza (149 [30,4%]). Aproximadamente dois terços dos pacientes apresentavam doença moderada.	A duração média (DP) dos sintomas na inscrição foi de 5,1 (1,3) dias.	Um total de 55 EAs ocorreu em 44 pacientes (9,0%). O evento adverso mais comum relatado foi diarreia.
Manomaipi-boon <i>et al.</i> (2022)	Tailândia	Os sintomas mais comuns foram febre (43,1%), tosse (77,8%) e coriza (50%), seguidos de perda de olfato e paladar (30,6 e 23,6%, respectivamente), dor de garganta (37,5%) e diarreia (11%)	O tempo para resolução dos sintomas entre os pacientes designados para grupos de ivermectina versus placebo não diferiu significativamente (mediana, 8 dias em ambos os grupos;	NSA
Alan <i>et al.</i> (2020)	Bangladesh	NSA	NSA	Não houve efeitos colaterais perceptíveis.
Khan <i>et al.</i> (2020)	Bangladesh	O tratamento não produziu nenhum sintoma aberrante relacionado ao uso de ivermectina.	NSA	NSA

Fonte: Os autores, 2022.

4. DISCUSSÃO

O surto emergente da doença de coronavírus (COVID-19), causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), enfatizou a necessidade de oportunidades terapêuticas para superar essa pandemia. Abordagens terapêuticas são necessárias para melhorar os resultados entre pacientes com COVID-19 porque poucos agentes antivirais provaram ser conclusivamente benéficos no tratamento de COVID-19, especialmente entre pacientes com gravidade leve a moderada. Apesar da necessidade urgente de encontrar um tratamento antiviral eficaz e barato para COVID-19 por meio de estudos controlados randomizados, certos agentes vêm sendo usados globalmente com base em estudos *in vitro* ou observacionais (MANOMAIPIBOON *et al.*, 2022).

Desde o início da pandemia de SARS-CoV-2, estudos observacionais e randomizados avaliaram a ivermectina como tratamento e profilaxia contra o COVID-19.

O interesse tem crescido em relação ao fármaco antiparasitário ivermectina, que foi previamente estudado por suas ações antivirais, anti-inflamatórias e anticancerígenas (OMURA; CRUMP, 2014). Além de sua extraordinária eficácia contra doenças parasitárias, a ivermectina continua a oferecer novas aplicações clínicas devido à sua capacidade de ser reaproveitada para tratar novas classes de doenças. Além de seu papel terapêutico inestimável na oncocercose e estrongiloidíase, um crescente corpo de evidências aponta para o potencial da ivermectina como agente antiviral (FORMIGA *et al.*, 2021).

Sua eficácia foi demonstrada *in vitro* contra vários vírus, incluindo dengue, vírus Zika, vírus do Nilo Ocidental, vírus da encefalite equina venezuelana, vírus influenza e SARS-CoV-2 (CALY *et al.*, 2020).

Suas propriedades antivirais incluem sua ação no transporte nuclear mediado por importina 2/ β 1. A ivermectina impede a ligação das proteínas virais à importina 2/ β 1, tornando as proteínas virais incapazes de entrar no núcleo e subsequentemente causar infecção (CHEN; KUBO, 2018). Atua em diferentes sítios de ligação de proteínas virais, reduzindo assim a replicação viral. O bloqueio do transporte de proteínas virais do citosol para o núcleo pode ser um mecanismo de ação.

Vários estudos clínicos encontraram um efeito benéfico da ivermectina no tratamento de COVID-19 (AHMED *et al.*, 2020; ALAM *et al.*, 2020; KHAN *et al.*, 2020). No entanto, alguns estudos não encontraram diferença significativa entre o grupo que recebeu ivermectina e o grupo controle (LÓPES-MEDINA *et al.*, 2021; REIS *et al.*,

2022; CHACCOUR *et al.*, 2021; MANOMAIPIBOON *et al.*, 2022), incluindo a revisão sistemática do Cochrane (POPP *et al.*, 2021).

O tempo até a recuperação clínica não diferiu significativamente entre a ivermectina em comparação com o placebo. Sintomas como coriza, anosmia, fadiga e tosse, que podem indicar doença menos progressiva e recuperação rápida, mostraram uma tendência a se recuperar mais cedo do que os do grupo controle, sem alcançar significância estatística (MANOMAIPIBOON *et al.*, 2022).

No Brasil, o uso *off-label* de azitromicina, hidroxicloroquina e ivermectina (o “kit-COVID”) foi sugerido para o tratamento de COVID-19 sem evidências clínicas ou científicas de sua eficácia. A administração *off-label* é aceitável se nenhuma terapia padrão estiver disponível para uma condição grave e se seu benefício potencial for evidenciado (HENTSCHKE-LOPES *et al.*, 2022). Esses medicamentos têm reações adversas conhecidas (RAMs). A Organização Mundial da Saúde (OMS) define RAM como uma resposta nociva e não intencional a um medicamento, que ocorre em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas (OMS, 2002).

No primeiro ano da pandemia houve um consumo crescente de medicações de forma indiscriminada para Covid-19 e com isso maior registro de efeitos colaterais e reações adversas. Melo e cols. descreveram que foram relatadas 1,6 RAMs por paciente com COVID-19 durante o primeiro semestre de 2020, e os medicamentos frequentemente associados foram os incluídos no “kit COVID” (MELO *et al.*, 2021). No período pré-pandêmico (março de 2019 a fevereiro de 2020), a azitromicina foi o medicamento mais vendido em todo o país. Como antibiótico de amplo espectro, foi mais vendido nas regiões Sul e Sudeste, que apresentam mais casos de infecções respiratória. Após o início da pandemia, as vendas de azitromicina cresceram 60,18% nessas regiões e 69,75% no país. Por outro lado, antes da pandemia, apenas as regiões Nordeste e Sudeste do Brasil registravam vendas de hidroxicloroquina. Essas vendas aumentaram nacionalmente de 72g para 7.816.738,60g (ou 7,8 toneladas) nos 12 meses seguintes ao início (aumento de 10.856.481,39%). As vendas do antiparasitário ivermectina subiram de 1,22g para 150.444,65g (aumento de 12.291.129,32%) (HENTSCHKE-LOPES *et al.*, 2022).

Os efeitos colaterais da Ivermectina oral são raros e geralmente menores. Estes incluem taquicardia transitória, rubor, náuseas e vertigens. Efeitos colaterais neurológicos mais severos são teoricamente possíveis em raros indivíduos suscetíveis. Além disso, a FDA descreve alguns dos efeitos colaterais que podem ser associados à Ivermectina

incluem erupção cutânea, vômitos, diarreia, dor de estômago, facial ou nos membros inchaço, eventos adversos neurológicos (tonturas, convulsões, confusão), queda súbita da pressão arterial, erupção cutânea grave que requer hospitalização e lesão hepática (hepatite) (CALY *et al.*, 2020).

Outros antivirais específicos e inespecíficos foram propostos para o tratamento da doença. Alguns são baseados nos resultados de estudos *in vitro* e clínicos conduzidos com um pequeno tamanho de amostra em populações específicas, entre eles o Atazanavir (ATV), um antiviral que bloqueou a principal atividade de protease do SARS-CoV-2 em um ensaio de células livres de protease (KALANTARI *et al.*, 2021; FOWOTADE *et al.*, 2022).

Os medicamentos antivirais mais bem-sucedidos geralmente têm como alvo direto as enzimas virais. Para os Coronavírus (CoVs), sua principal protease (Mpro) tem sido um alvo promissor de drogas por quase duas décadas, começando com estudos iniciais em 2002. O ATV sozinho ou com o RTV pode inibir a replicação viral em modelos de cultura de células de infecção que também impediram a liberação de mediadores associados à tempestade de citocinas. O ATV é de grande interesse devido à sua biodisponibilidade no trato respiratório, bloqueando a atividade do Mpro. O ATV inibe a replicação do SARS-CoV-2, isoladamente ou em combinação com ritonavir (RTV) em células Vero, linha celular epitelial pulmonar humana e monócitos primários, prejudicando o aumento induzido por vírus dos níveis de IL-6 e TNF- α (FINTELMAN-RODRIGUES *et al.*, 2020).

5. CONCLUSÃO

Foram encontrados 11 estudos que avaliaram medicamentos reaproveitados para COVID-19 e seus desfechos. Medicamentos reaproveitados são importantes em ambientes com recursos limitados porque as intervenções estão disponíveis mais rapidamente, já foram testadas com segurança em outras populações e são baratas. Medicamentos reaproveitados são uma solução eficaz, especialmente para doenças emergentes como a COVID-19.

Os resultados desta Scoping Review mostra que novas evidências não suportam o uso de ivermectina e atazanavir no tratamento de COVID-19 leve mostrando, no qual os dados de pesquisa não apontam diferença no tempo de resolução dos sintomas, na taxa de mortalidade, taxa de internação na UTI e tempo de hospitalização quando comparados a medicações de controle.

As limitações desse estudo residem na pequena quantidade de ensaios clínicos livres de vieses de pesquisa ou com espaço amostral reduzido, o que compromete a generalização dos dados. Recomenda-se mais estudos com metodologia de ensaio clínico randomizado para testar os efeitos do Sulfato de Atazanavir e sua ação antiviral in-vivo em pacientes com COVID-19. Por fim, para combater efetivamente o impacto do SARS-CoV-2 nos indivíduos infectados e na sociedade como um todo, é essencial identificar medicamentos antivirais para uso imediato, bem como desenvolver novos medicamentos e ampla campanha de vacinação contra a COVID-19.

CONFLITO DE INTERESSE

Não há conflito de interesse a declarar.

REFERÊNCIAS

AHMED, S. *et al.* A five day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 103, p.214-216, 2020.

ALAM, M. T. *et al.* A Case Series of 100 COVID-19 Positive Patients Treated with Combination of Ivermectin and Doxycycline. **Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons**, v. 38, p.10-15, 2020.

BECK, B. R. *et al.* Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) through a drug-target interaction deep learning model. **Comput Struct Biotechnol J**, v. 18, p.784-790, 2020.

BORGIO, J. F. *et al.* State-of-the-art tools unveil potent drug targets amongst clinically approved drugs to inhibit helicase in SARS-CoV-2. **Arch Med Sci**, v. 16, n. 3, p.508-518, 2020.

CALY, L. *et al.* The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Res. Antiviral**, v. 178, e104787, 2020.

CHACCOUR, C. *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**, v. 32, e100720, 2021.

CHEN, I. S.; KUBO, Y. Ivermectina e suas moléculas-alvo: mecanismos de modulação compartilhados e únicos de canais iônicos e receptores pela ivermectina. **J Physiol**, v. 596, n. 10, p.1833-1845, 2018.

COLQUHOUN, H. L. *et al.* Scoping reviews: time for clarity in definition, methods, and reporting. **J Clin Epidemiol**, v. 67, n. 12, p.1291-4, 2014.

CROCI, R. *et al.* Liposomal Systems as Nanocarriers for the Antiviral Agent Ivermectin. **Int J Biomater**, v. 2016, p.1-15, 2016.

FINTELMAN-RODRIGUES, N. *et al.* Atazanavir, Alone or in Combination with Ritonavir, Inhibits SARS-CoV-2 Replication and Proinflammatory Cytokine Production. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 10, e00825-20, 2020.

FORMIGA, F. R. *et al.* Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19. **Journal of Controlled Release**, v. 329, p.758-761, 2021.

FOWOTADE, A. *et al.* A randomized, open-label trial of combined nitazoxanide and atazanavir/ritonavir for mild to moderate COVID-19. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p.1-12, 2022.

GUAN, W. J. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **N Engl J Med**, v. 382, n. 18, p.1708-20, 2020.

HEIDARY, F.; GHAREBAGHI, R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. **The journal of antibiotics**, v. 73, n. 9, p.593-602, 2020.

HENTSCHKE-LOPES, M. *et al.* Sales of “COVID kit” drugs and adverse drug reactions reported by the Brazilian Health Regulatory Agency. **Cad Saúde Pública**, v. 38, n. 7, p.1-10, 2022.

KALANTARI, S. *et al.* Comparing the effectiveness of Atazanavir/Ritonavir/Dolutegravir/Hydroxychloroquine and Lopinavir/Ritonavir/Hydroxychloroquine treatment regimens in COVID-19 patients. **Journal of medical virology**, v. 93, n. 12, p.6557-6565, 2021.

KHAN, S. I. *et al.* Ivermectin Treatment May Improve the Prognosis of Patients With COVID-19. **Archivos de Bronconeumología**, v. 56, n. 12, p. 828-830, 2020.

LIM, S. C. L. *et al.* Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression Among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities. **JAMA Internal Medicine**, v. 182, n. 4, p.426-435, 2022.

LOCKWOOD, C.; TRICCO, A. C. Preparing scoping reviews for publication using methodological guides and reporting standards. **Nurs Health Sci**, v. 22, n. 1, p.1-4, 2020.

LÓPEZ-MEDINA, E. *et al.* Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 325, n. 14, p.1426-1435, 2021.

MANOMAIPIBOON, A. *et al.* Efficacy and safety of ivermectin in the treatment of mild to moderate COVID-19 infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Trials**, v. 23, n. 714, p. 1-10, 2022.

MASTRANGELO, E. *et al.* Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. **J Antimicrob Chemother**, v. 67, n. 8, p.1884-94, 2012.

MAZAHERPOUR, H. *et al.* Comparing Outcomes of Two Antiviral Therapy Combinations among COVID-19 Patients. **BioMed Research International**, v. 2022, p.1-7, 2022.

MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. Making the case for evidence-based practice. In: MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. **Evidence based practice in nursing & healthcare**. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins. 2011. p. 3-24.

MELO, J. R. R. *et al.* Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema brasileiro de farmacovigilância. **Cad Saúde Pública**, v. 37, n. 1, p.1-17, 2021.

OMURA, S.; CRUMP, A. Ivermectin: panacea for resource-poor communities?. **Trends Parasitol**, v. 30, n. 9, p. 445-55, 2014.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **A importância da farmacovigilância:** monitorização da segurança dos medicamentos. Genebra: OMS; 2002. 48p

PETERS, M. D. J *et al.* **The Joanna Briggs Institute reviewers' manual 2015:** methodology for JBI scoping reviews. Adelaide: The Joanna Briggs Institute, 2015.

POPP, M. *et al.* Ivermectin for preventing and treating COVID-19. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 7, n. 7, p.1-172, 2021.

REIS, G. *et al.* Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 386, p.1721-1731, 2022.

TRICCO, A. C. *et al.* PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. **Ann Intern Med**, v. 169, n. 7, p.467-73, 2018.