

COVID-19: Ivermectina e outros medicamentos prescritos podem contribuir com a redução da mortalidade?

Sarah Góis Oliveira¹; Pedro Henrique Moussa Spíndola¹; Ana Laura Pereira Barbosa¹; Weuller Junio Gonçalves Borges¹; Lucas Camargo Souto¹; Anna Luiza Cândida Vieira Rossi¹; Viviane Lemos Silva Fernandes².

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.
2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: Diante à pandemia da doença causada pelo Sars-CoV-2, muito se tem investido da parte de médicos de linha de frente em prescrições de medicamentos como azitromicina, ivermectina, hidroxiquina e outros que prometem atenuar os efeitos letais advindos do coronavírus. Objetivou-se nesse estudo analisar a eficácia destes medicamentos em prevenir as complicações advindas do Covid-19. Esse estudo trata-se de uma mini revisão de literatura, onde foram selecionados cinco artigos com base nos descritores, associados com operadores booleanos, COVID-19 AND Ivermectin AND Mortality, no banco de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram selecionados apenas artigos originais com maior relação com o tema, assim, o ano que mais teve publicações sobre o tema foi o de 2020, sendo um deles publicado em 2021. Os resultados disponíveis na literatura virtual, que foram revisados neste trabalho, apontam a ausência de um consenso em relação à redução da mortalidade associada ao tratamento precoce, com o uso dos medicamentos anteriormente citados, contra o vírus Sars-CoV-2. Logo, mesmo que essa temática seja uma das mais discutidas na sociedade científica da contemporaneidade, a qual busca combater o crescente número de mortes causadas pelo COVID-19 em todo o mundo, é indiscutível a necessidade de que novas pesquisas sejam feitas a fim de que os achados definidos sejam claros e evidentes em relação ao tratamento precoce desta doença, visto que se trata da saúde e sobrevivência de milhões de pessoas. Diante desse contexto, revela-se a urgência de novas pesquisas, o que se traduz, sobretudo, nesta mini revisão limitada pela escassa quantidade de artigos referentes ao estudo abordado. Espera-se, portanto, que este trabalho possa contribuir para a ordenação de novas pesquisas sobre essa temática que, apesar de atualmente ser muito explorada, ainda não demonstra resultados significativos consistentes.

Palavras-chave:
Covid-19.
Ivermectin.
Mortality.

INTRODUÇÃO

Desde a eclosão do COVID-19 e os efeitos posteriores do cenário pandêmico com atual transbordamento hospitalar e falta de leitos, muito se tem investido da parte de médicos de linha de frente em prescrições de medicamentos como azitromicina, ivermectina, hidroxiquina e outros que prometem atenuar os efeitos letais advindos do coronavírus. Nesse sentido, houve a adesão de profissionais da saúde em utilizar tais medicamentos, que já

possuem eficácia comprovada em outras doenças, como possibilidade terapêutica contra o SARS-CoV-2.

Desta forma, devido à tais possibilidades terapêuticas, houve, no início da pandemia, uso inadequado e automedicação de pessoas que suspeitavam estar com COVID-19, fato que foi marcado pela “Infodemia”, na qual cidadãos começaram a compartilhar exageradamente informações sobre possível eficácia de certos medicamentos no tratamento do vírus citado (MELO, 2021). Entretanto, ainda não há evidências científicas de que tais medicamentos são eficazes contra o coronavírus.

Logo, muitas pessoas se põem em perigo ao se automedicarem pois o uso de tais medicamentos sem protocolos e sem a quantidade e concentração correta associada ao fato de ainda não possuírem evidências científicas, são os motivos da ocorrência de casos de pessoas que passam reações adversas indesejáveis e até mesmo mortais aos medicamentos, levando ao desenvolvimento de doenças iatrogênicas como as causadas por lesões hepáticas devido à alta dosagem e idiosincrasias (ROBBINS, 2010), e aumento quase exponencial da resistência bacteriana devido ao uso desenfreado de antibióticos (TORTORA, 2017).

Portanto, em vista do aumento da chamada “Infodemia” em meios midiáticos, da automedicação e do uso inadequado e desenfreado de medicamentos que prometem “curar” ou “atenuar” os efeitos nocivos do coronavírus (MELO, 2021), foi levantada a dúvida quanto a eficácia desses medicamentos prescritos, e se devem ser usados pela população, visto que seu uso é muito difundido, mas pouco é suportado por evidências e conclusivo no meio acadêmico, uma vez que o quadro pandêmico ainda é muito recente.

Destarte, a presente mini revisão de literatura se faz substancial para averiguar a eficácia destes medicamentos em prevenir as complicações advindas do Covid-19 por meio do uso de medicamentos prescritos por médicos, utilizando para isso, indicadores como a redução da mortalidade.

METODOLOGIA

Trata-se de uma mini revisão de literatura com busca na base eletrônica de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) com os operadores booleanos associados: COVID-19 AND Ivermectin AND Mortality. Foram selecionados apenas artigos originais com maior relação com o tema desta mini revisão.

Houve delimitação de data com critério de exclusão para publicações anteriores a 2019. Não houve restrição geográfica para a pesquisa, porém houve restrição linguística com critério de seleção para publicações em língua inglesa. Contabilizaram no total 38 artigos, dos quais cinco foram selecionados para a realização da presente mini revisão, uma vez que os demais artigos compunham literatura de revisão ou não abordavam a relação de eficácia dos medicamentos analisados quanto a infecção de COVID-19.

RESULTADOS

Os resultados apresentados no quadro 1, revelam que dois artigos são de coorte retrospectivo (RAJTER et al. 2020; ARAUJO-CASTILLO et al., 2020); o artigo de Galan et al. (2021) é estudo de segunda fase, duplo-cego e randomizado; o artigo de Fonseca et al. (2020) é retrospectivo baseado em gráficos e o artigo de Guerrero et al. (2020) é comparativo observacional/de coorte. O ano que mais teve publicações sobre o tema foi o de 2020, sendo um publicado em 2021. Quanto aos resultados, o artigo de Rajter et al. (2020) afirma que ivermectina reduz a taxa de mortalidade e corticosteroides não são eficazes; o de Fonseca et al. (2020) afirma que hidroxicloroquina (HCQ) e prednisona ou ambos reduzem a mortalidade; o artigo de Guerrero et al (2020) afirma que os dados levantado na pesquisa é inconclusivo, pois os países pesquisados possuem IDH muito baixo, logo não haveria certeza de controle de óbitos, entretanto a despeito dessa limitação o artigo conclui que ivermectina é eficaz contra o COVID-19. O artigo de Araujo-Castillo et al. (2020) afirma que hidroxicloroquina apresentou apenas maior risco de mortalidade e prescrição de oxigênio, e a hidroxicloroquina mais azitromicina também foi associada à maior mortalidade, e por último o artigo de Galan et al. (2021) que concluiu que ivermectina, hidroxicloroquina e azitromicina não são eficazes no tratamento, sendo ivermectina e hidroxicloroquina prejudiciais à saúde e associadas à riscos aos pacientes.

Quadro 1. Artigos selecionados de acordo com autor, título, ano de publicação e desfechos.

Autor	Título	Ano de publicação	Desfecho
RAJTER, et al.	Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The ICON Study.	2020	O uso da ivermectina ajudou na redução da taxa de mortalidade. Já o uso de corticosteroides não ajudou, pois houve uma mortalidade mais aumentada.

GALAN, L.E.B. <i>et al.</i>	Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection	2021	Tanto o uso da hidroxicloroquina, cloroquina e ivermectina não ajudou. Pois não houve resultados significativos para a redução da necessidade de oxigênio suplementar, admissão em UTI, ventilação invasiva ou morte em pacientes hospitalizados com uma forma grave de COVID-19.
GUERRERO, R. <i>et al.</i>	COVID-19: The Ivermectin African Enigma.	2020	O uso da ivermectina foi inconclusivo, pois ao mesmo tempo que teve taxas menores de infecção e mortalidade entre os países que o usaram com os países que não usaram, outros fatores influenciaram no estudo, como o IDH.
SOTO-BECERRA, P. <i>et al.</i>	Real-World Effectiveness of hydroxychloroquine, azithromycin, and ivermectin among hospitalized COVID-19 patients: Results of a target trial emulation using observational data from a nationwide Healthcare System in Peru.	2020	Tanto o uso da hidroxicloroquina, azitromicina, ivermectina e as combinações entre elas não ajudou. E no caso da associação entre hidroxicloroquina e azitromicina, houve um aumento consistente do risco de morte, transferência para UTI e necessidade de oxigênio.
FONSECA, <i>et al.</i>	Risk of hospitalization for Covid-19 outpatients treated with various drug regimens in Brazil: comparative analysis.	2020	O uso de hidroxicloroquina, prednisona ou ambos contribuíram para a redução do risco de hospitalização. Já o uso de ivermectina, azitromicina e oseltamivir não ajudou, pois não reduziram o mesmo risco.

DISCUSSÃO

Medicamentos para tratamento de infecção por Sars-Cov-2 têm sido tema alvo de inúmeros estudos durante a pandemia de COVID-19 e, nesse sentido, foram observadas, para determinadas substâncias, evidências que suscitaram a necessidade de investigá-las em específico, dada a hipótese de seu potencial efeito nessa forma de infecção respiratória aguda. Dentre as drogas avaliadas, destacaram-se a ivermectina, a azitromicina, a hidroxicloroquina, a cloroquina e os corticosteroides como a prednisona, para as quais novos estudos foram realizados nos anos de 2020 e 2021 no sentido de se

esclarecer o real impacto dos medicamentos em questão nos desfechos relacionados ao COVID-19. Dessa forma, no intuito de reunir o corpo de evidências existente e melhor compreender os dados obtidos atualmente, a presente revisão integrativa de literatura reuniu cinco artigos que abordaram um ou mais dos medicamentos citados.

A ivermectina, por exemplo, erigiu a possibilidade de ser utilizada no tratamento de COVID-19 a partir de estudos que demonstraram a ação antiviral da droga ao inibir a replicação do vírus Sars-Cov-2 in vitro, bem como por seu efeito inibitório sobre a formação do complexo heterodimérico importina- α/β 1, que é responsável pela translocação e pela replicação de proteínas virais de diversas espécies, conforme explicitado por Martiniano (2021), em seu estudo acerca dos mecanismos de inibição da ivermectina na importina- α/β 1 e em outras cinco moléculas-alvo para o Sars-Cov-2. O estudo em questão relaciona esta ação inibitória aos alvos citados, restando, no entanto, a necessidade de se averiguar os efeitos antivirais da ivermectina in vivo.

Por outro lado, López-Medina et al. (2021), em ensaio clínico randomizado e duplo-cego, notou não haver diferenças estatisticamente relevantes no tempo de redução dos sintomas entre o grupo que recebeu placebo e o grupo que recebeu ivermectina durante um período de 5 dias. O tempo médio de desaparecimento dos sintomas para o grupo controle foi de 12 dias, ao passo que o do grupo tratamento foi de 10 dias. Dessa forma, concluiu-se como necessária a realização de mais ensaios-clínicos para que se possa considerar quaisquer hipóteses como verdadeiras.

Dentre os dados observados por Galan et al. (2021), notou-se não haver diferenças estatísticas significativas em termos de mortalidade entre os grupos testados. As taxas observadas pouco divergiram entre si, sendo 21.3% para o grupo tratado com cloroquina, 22.2% para os pacientes tratados com hidroxicloroquina e 23.0% para o grupo que recebeu ivermectina, o que corrobora para a ineficácia dos medicamentos testados no tratamento de COVID-19, haja vista uma proporção semelhante observada entre pacientes hospitalizados por infecção de Sars-CoV-2, conforme demonstrado no relatório de Huang et al, que foi de 20%. Nesse mesmo sentido, Araújo-Castillo et al. (2020) traz evidências estatísticas que corroboram com a tese da ineficiência de alguns desses medicamentos na redução de mortalidade por COVID-19. Ao final da pesquisa, 18.9% dos pacientes haviam falecido, ao passo que 15.3% do grupo tratado com hidroxicloroquina e 24.5% dos que receberam ivermectina vieram a óbito. A administração de hidroxicloroquina em combinação à azitromicina foi associada a taxa de mortalidade 84% maior para todas as causas observadas quando comparada ao tratamento padrão. Hidroxicloroquina, isoladamente, apresentou mortalidade 77% maior frente ao tratamento protocolado.

Por outro lado, Rajter et al. (2020), em análise à ivermectina, aponta como significativa a redução avaliada nos óbitos de pacientes que receberam tal medicamento, sendo de 15.0%, em comparação aos 25.2% observados para os pacientes que receberam o tratamento padrão, bem como menor mortalidade para os indivíduos com grave comprometimento pulmonar que receberam

ivermectina, com uma taxa de 38.8% em oposição aos 80.7% obtidos no grupo tratado conforme protocolo. Há que se salientar o fato de a maioria dos integrantes de ambos os grupos terem recebido hidroxicloroquina, azitromicina ou ambos. Para além disso, os dados mencionados provêm de análises univariadas sendo, contudo, consonantes em relação aos ajustes multivariados para fatores de confusão, após os quais, o grupo ivermectina apresentou 13.3% de mortalidade e o grupo padrão 24.5%. Houve, nesse cenário, uma redução de 11.2% do risco absoluto de morte, com um número de 8.9 necessário para tratar. Não obstante o uso de hidroxicloroquina, não foi possível verificar sua eficácia, tendo sido, no entanto, erigidas hipóteses acerca da prevenção de arritmias fatais mediante adoção de protocolos de segurança para seu uso, como a eletrocardiografia basal e o monitoramento diário do QTc por telemetria. Em relação aos pacientes não graves, não se encontrou redução relevante de mortalidade, pois o número de óbitos nesse conjunto de pacientes não foi significativo para prover poder estatístico.

Em um ensaio-clínico acerca do tema, por outro lado, realizado por Réa-Neto et al. (2020), percebeu-se que, para pacientes com COVID-19 grave, as doses utilizadas de Cloroquina e Hidroxicloroquina foram inferiores ao tratamento padrão, o que se refletiu na piora do quadro clínico desses participantes. Além disso, os pacientes que receberam os medicamentos apresentaram maior incidência de disfunção renal e de necessidade de ventilação mecânica invasiva até o dia 28, embora a taxa comparada dos grupos quanto ao tempo livre de ventilação mecânica e ao tempo de permanência na UTI tenha sido semelhante. A mortalidade observada foi maior para o grupo que recebeu Cloroquina ou Hidroxicloroquina, contudo sem significância estatística, dada a pequena disparidade. Outros efeitos secundários demonstraram proporções similares entre os grupos testados.

Guerrero et al. (2020), em análise comparativa realizada entre os países pertencentes ao programa africano para controle da oncocercose (African Programme for Onchocerciasis Control/APOC) e países não pertencentes a este grupo, observou menor mortalidade por Covid-19 nos países que, em detrimento do programa, haviam realizado campanhas de distribuição em massa de ivermectina. O estudo aponta para uma taxa de mortalidade 28% menor nos países APOC em relação aos não-APOC. Entretanto, notou-se, também, que os países APOC, de modo geral, realizaram menos testes para detecção da doença em relação aos não-APOC, impacto este minimizado pelo uso do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) como forma de reduzir a influência dos aspectos socioeconômicos, educacionais e sanitários nos modelos estatísticos formulados.

Em estudo retrospectivo com 24.927 pacientes, Fonseca et al. (2020) observou 772 internações hospitalares e 52 mortes. O tempo médio entre o início dos sintomas e a internação hospitalar foi de 8 dias; já entre a admissão hospitalar e o óbito foi de 7 dias. 122 pacientes não receberam nenhum medicamento.

O uso de prednisona e o uso de HCQ, ainda conforme Fonseca et al. (2020), foram associados a risco significativamente reduzido de internação, principalmente no que diz respeito à administração

conjunta dos medicamentos. Foram examinados também o uso de azitromicina, e o uso de ivermectina. Quando foram incluídos apenas indivíduos com história de obesidade, diabetes ou doença cardíaca, as associações entre os medicamentos apresentaram relação semelhante aos grupos anteriores.

O baixo número de mortes observado por Fonseca et al. (2020) impossibilitou a significância estatística de qualquer associação do uso de determinado medicamento à mortalidade. Além disso, não foram observados eventos de arritmia cardíaca que exigissem a interrupção da medicação em qualquer um dos 717 pacientes, e nenhuma morte atribuível a tais arritmias.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados encontrados para a elaboração desta mini revisão, nota-se a clara divergência no que diz respeito à eficácia ou não do uso de determinados medicamentos aplicados para a prevenção de complicações advindas do COVID-19, o que é observado a partir da clara discordância entre as cinco pesquisas nas quais esse trabalho foi baseado. Dessa forma, prova-se a falta de consenso no tocante à redução da mortalidade associada ao tratamento precoce contra o vírus Sars-CoV-2.

Logo, mesmo que essa temática seja uma das mais discutidas na sociedade científica da contemporaneidade, a qual busca combater o crescente número de mortes causadas pelo COVID-19 em todo o mundo, é indiscutível a necessidade de que novas pesquisas sejam feitas a fim de que os achados definidos sejam, de uma vez por todas, confirmados ou não, visto que se trata da saúde e sobrevivência de milhões de pessoas.

Diante desse contexto, revela-se a urgência de novas pesquisas, o que se traduz, sobretudo, nesta mini revisão limitada pela escassa quantidade de artigos referentes ao estudo abordado. Espera-se, portanto, que este trabalho possa contribuir para a ordenação de novas pesquisas sobre essa temática que, apesar de atualmente ser muito explorada, ainda não demonstra resultados significativos de fato.

REFERÊNCIAS

ARAUJO-CASTILLO et al. Real-world effectiveness of hydroxychloroquine, azithromycin, and ivermectin among hospitalized COVID-19 patients: results of a target trial emulation using observational data from a nationwide healthcare system in Peru. medRxiv 2020.

FONSECA, S.N.S et al. Risk of hospitalization for Covid-19 outpatients treated with various drug regimens in Brazil: Comparative analysis. **Travel medicine and infectious disease**, v. 38, p. 101906, 2020.

GALAN, L. E. B et al. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. **Pathogens and global health**, p. 1-8, 2021.

GUERRERO, R. et al. COVID-19: The Ivermectin African Enigma. **Colômbia Médica**, v. 51, n. 4, 2020.

HUANG, C. W. Y. Li. X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**. 2020. p.497–506.

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**. 2021. p.1426–1435. DOI:10.1001/jama.2021.3071.

MARTINIANO, B. Elucidation of the inhibitory activity of ivermectin with host nuclear importin α and several SARS-CoV-2 targets. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, 2020. DOI: 10.1080/07391102.2021.1911857.

MELO, J. R. R. et al. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 37, n. 4. 2021.

RAJTER, J. C. et al. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. **Chest**, v. 159, n. 1, p. 85-92, 2021.

ROBBINS, S. L. et al. Bases Patológicas das Doenças, 8ª ed., Elsevier/Medicina Nacionais, Cap. 18, p. 865. Rio de Janeiro, 2010.

RÉA-NETO, A. et al. An open label randomized controlled trial evaluating the efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine in severe COVID 19 patients. **Sci Rep**. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88509-9>.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. Microbiologia. 12. ed. Cap. 20. Porto Alegre: Artmed, 2017.