

Profilaxia de ivermectina usada para COVID-19: um estudo observacional prospectivo em toda a cidade de 223.128 indivíduos usando correspondência de pontuação de propensão

Profilaxia de ivermectina usada para COVID-19: um estudo observacional prospectivo em toda a cidade de 223.128 indivíduos usando correspondência de pontuação de propensão

<https://www.cureus.com/articles/82162-ivermectin-prophylaxis-used-for-covid-19-a-citywide-prospective-observational-study-of-223128-subjects-using-propensity-score-matching#!/>

COMPILADO POR DRA CÉLIA WADA PARA DIVULGAÇÃO DADA A RELEVÂNCIA DO TEMA

Este artigo foi corrigido. Ver Kerr L, Cadejani FA, Baldi F, et al. (24 de março de 2022) Correção: Profilaxia de ivermectina usada para COVID-19: um estudo observacional prospectivo em toda a cidade de 223.128 indivíduos usando correspondência de pontuação de propensão. Cureu 14(3): c61. doi:10.7759/cureus.c61 .

Abstrato

Antecedentes: A ivermectina demonstrou diferentes mecanismos de ação que potencialmente protegem da infecção pela doença de coronavírus 2019 (COVID-19) e comorbidades relacionadas ao COVID-19. Com base nos estudos que sugerem eficácia na profilaxia combinada com o conhecido perfil de segurança da ivermectina, um programa municipal de prevenção usando ivermectina para COVID-19 foi implementado em Itajaí, uma cidade do sul do Brasil no estado de Santa Catarina. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto do uso regular de ivermectina nas taxas subsequentes de infecção e mortalidade por COVID-19.

Materiais e métodos: Analisamos dados de um estudo observacional prospectivo do programa municipal de prevenção de COVID-19 com ivermectina, realizado entre julho de 2020 e dezembro de 2020 em Itajaí, Brasil. O desenho do estudo, a aprovação do conselho de ética institucional e a análise dos dados do registro ocorreram após a conclusão do programa. O programa consistia em convidar toda a população de Itajaí para uma visita médica para se inscrever no programa e compilar informações básicas, pessoais, demográficas e médicas. Na ausência de contraindicações, a ivermectina foi oferecida como tratamento opcional a ser tomada por dois dias consecutivos a cada 15 dias na dose de 0,2 mg/kg/dia. Nos casos em que um cidadão de Itajaí participante adoeceu com COVID-19, foi orientado a não usar ivermectina ou qualquer outro medicamento no tratamento ambulatorial precoce. Desfechos clínicos de infecção, hospitalização e óbito foram relatados automaticamente e inseridos no registro em tempo real. A análise do estudo consistiu em comparar usuários de ivermectina com não usuários usando coortes de escore de propensão de pacientes infectados pareados por idade, sexo e comorbidades. As taxas de infecção e mortalidade por COVID-19 foram analisadas com e sem o uso de propensity score matching (PSM).

Resultados: Dos 223.128 cidadãos de Itajaí considerados para o estudo, um total de 159.561 sujeitos foram incluídos na análise: 113.845 (71,3%) usuários regulares de ivermectina e 45.716 (23,3%) não usuários. Destes, 4.311 usuários de ivermectina foram infectados, sendo 4.197 da cidade de Itajaí (taxa de infecção de 3,7%) e 3.034 não usuários (de Itajaí) infectados (taxa de infecção de 6,6%), com redução de 44% nos casos de COVID-19 taxa de infecção (razão de risco [RR], 0,56; intervalo de confiança de 95% (95% CI), 0,53-0,58; $p < 0,0001$). Usando PSM, duas coortes de 3.034 indivíduos que sofrem de infecção por COVID-19 foram comparadas. O uso regular de ivermectina levou a uma redução de 68% na mortalidade por COVID-19 (25 [0,8%] versus 79 [2,6%] entre os não usuários de ivermectina; RR, 0,32; IC 95%, 0,20-0,49; $p < 0,0001$). Quando ajustado para variáveis residuais, a redução na taxa de mortalidade foi de 70% (RR, 0,30; IC 95%, 0,19-0,46; $p < 0,0001$). Houve uma redução de 56% na taxa de hospitalização (44 versus 99 internações entre usuários e não usuários de ivermectina, respectivamente; RR, 0,44; IC 95%, 0,31-0,63; $p < 0,0001$). Após ajuste para variáveis residuais, a redução na taxa de hospitalização foi de 67% (RR, 0,33; IC 95%, 0,23-0,66; $p < 0,0001$).

Conclusão: Neste grande estudo de PSM, o uso regular de ivermectina como agente profilático foi associado a taxas significativamente reduzidas de infecção, hospitalização e mortalidade por COVID-19.

Introdução

Foi demonstrado que a ivermectina tem não apenas extensas ações antiparasitárias [1,2], mas também propriedades antivirais, antibacterianas e antiprotozoárias. A ivermectina tem sido proposta há muito tempo para uso como um agente antiviral reaproveitado [3-6]. De fato, os efeitos antivirais da ivermectina foram relatados contra tipos de vírus de RNA e DNA, incluindo HIV-1, febre amarela, encefalite japonesa, encefalite transmitida por carrapatos, Nilo Ocidental, Zika, dengue, chikungunya, encefalite equina venezuelana e o vírus da pseudo-raiva [3,5,7,8], além de atuar na regulação de proteínas envolvidas em respostas antivirais [8].

Ações adicionais da ivermectina descritas incluem atividade de agonismo ao receptor X do fígado (LXR) e receptor farnesóide X (FXR), com múltiplos benefícios metabólicos potenciais [9,10]; regeneração neuronal [11,12], prevenção da hipóxia muscular [13] e ações em locais específicos, incluindo interferon (INF) [14], fator nuclear- κ B (NF- κ B), lipopolissacarídeo (LPS) [15] e Janus quinase/transdutor de sinal e ativador da transcrição (JAK-STAT) e via PAI-1 [16,17]; geração de quinase 1 ativada P21 (PAK-1) [18,19]; redução dos níveis de interleucina-6 (IL-6) [15]; modulação alostérica do receptor P2X4 [20]; inibição da caixa 1 do grupo de alta mobilidade (HMGB1) [21,22]; e supressão da hipersecreção de muco, diminuição do recrutamento de células imunes e produção de citocinas no pulmão [23]. A ivermectina também é descrita como indutora de resposta imune tipo célula T helper 1 (Th1) contra infecções por protozoários [24], e ação anticoagulante por meio da ligação à proteína S de alguns vírus [25].

A hipótese de que a ivermectina poderia ser protetora contra a doença de coronavírus 2019 (COVID-19) é substanciada por seus efeitos antiinflamatórios multivias [15,26] e mecanismos multiantivirais. A patogênese do COVID-19 é amplamente compreendida como uma infecção hemaglutinante mediada por inflamação que interrompe os sistemas pulmonar, vascular e

endotelial, levando a uma doença multissistêmica. In vitro e in silico, a ivermectina demonstrou atividade contra o coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave por meio de mais de 20 mecanismos diretos e indiretos [2,27,28].

A ivermectina demonstrou efeitos protetores preliminares contra a infecção por coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) em termos de redução do tempo de recuperação clínica e taxas de progressão da doença e mortalidade [2,29,30]. No entanto, estudos mais robustos com amostras maiores ainda são recomendados para confirmar os possíveis efeitos benéficos da ivermectina no COVID-19.

Desde o início da pandemia de COVID-19, o uso de opções baratas com base em um sinal de eficácia consistentemente benéfico, um perfil de segurança bem estabelecido e custo-efetividade favorável, a ivermectina é uma intervenção altamente atraente para a medicina centrada no paciente praticada por médicos da linha de frente, com uso fortemente alinhado com os princípios bioéticos para a prática médica descritos no Artigo 36 da Declaração de Helsinque [31].

No entanto, apesar desse perfil favorável de risco/benefício e ausência de alternativas terapêuticas, a ivermectina ainda não foi aprovada para profilaxia e tratamento da COVID-19 por agências em todo o mundo, incluindo FDA (EUA), European Medicines Agency (EMA; Europa), e ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil).

A capacidade de prescrever ivermectina ou qualquer outro medicamento off-label para COVID-19 há muito tempo fica a critério dos médicos da linha de frente, uma vez que todos os riscos, incertezas, benefícios potenciais e direitos dos pacientes são expostos e o consentimento informado é obtido. Ressalta-se que, no Brasil, isso obedece à autonomia médica para determinar as melhores estratégias terapêuticas para os indivíduos, conforme Código de Ética Médica do Conselho Nacional de Médicos, Conselho Federal de Medicina - Conselho Federal de Medicina (CFM), que determina as obrigações e direitos dos médicos no Brasil [32].

Como as vacinas para COVID-19 não estavam disponíveis no Brasil até 2021 e devido à falta de alternativas profiláticas na ausência de vacinas, Itajaí, uma cidade no estado de Santa Catarina, no sul do Brasil, iniciou um programa governamental para COVID em toda a população -19 profilaxia. Os parâmetros de decisão com foco médico estabelecidos são baseados na distribuição de ivermectina para populações inteiras em diferentes países. Para garantir a segurança da população, um programa de computador bem controlado foi desenvolvido para compilar e manter todos os dados demográficos e clínicos relevantes (detalhados na seção Materiais e Métodos). O uso de ivermectina era opcional e baseado na preferência do paciente, uma vez que seu benefício como agente preventivo não foi comprovado.

O objetivo deste estudo é avaliar o impacto em desfechos clínicos importantes quando a ivermectina é usada como profilaxia para COVID-19. O programa de profilaxia ocorreu além das estratégias não farmacológicas padrão de mascaramento e distanciamento social, como parte de um programa municipal realizado em ambulatório.

Materiais e Métodos

População do estudo

Este foi um estudo prospectivo, observacional. Embora o desenho do estudo, a aprovação do conselho de revisão institucional (IRB) e a análise dos dados tenham ocorrido após a conclusão do programa de profilaxia voluntária, todos os dados foram coletados prospectivamente em tempo real com relatórios obrigatórios para o registro de todos os eventos que ocorreram durante a pandemia governamental de COVID-19 em toda a cidade. 19 programa de prevenção com ivermectina, de julho de 2020 a dezembro de 2020, desenvolvido na cidade de Itajaí, Santa Catarina, Brasil. Dados demográficos e clínicos foram relatados em prontuários de pacientes acompanhados em um ambulatório de grande porte (ambulatório provisório instalado no Centro de Convenções de Itajaí) e vários ambulatórios secundários, como parte do Sistema Único de Saúde (SUS).

O objetivo era determinar o número de pacientes afetados por COVID-19 (taxa de positividade da reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa [RT-PCR] para SARS-CoV-2), risco de morte por COVID-19 (infectados ou não) e taxa de mortalidade por COVID-19 (risco de morte por COVID-19) daqueles que usaram e não usaram ivermectina profilaticamente para COVID-19. Esses dados foram estratificados por idade, sexo, presença de comorbidades e características demográficas correlatas.

A presente análise retrospectiva dos dados coletados prospectivamente foi aprovada pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o número 4.821.082 com o projeto número CAAE: 47124221.2.0000.5485. Embora o desenho do estudo, a aprovação do IRB e a análise de dados tenham ocorrido após a conclusão do programa de profilaxia voluntária, todos os dados foram coletados prospectivamente em tempo real com relatórios obrigatórios para o registro de todos os eventos ocorridos durante a prevenção governamental de COVID-19 em toda a cidade com ivermectina programa, de 07 de julho de 2020 a 02 de dezembro de 2020, desenvolvido na cidade de Itajaí, no estado de Santa Catarina, Brasil.

Procedimentos de estudo e coleta de dados

O uso profilático opcional e voluntário de ivermectina foi oferecido aos pacientes durante consultas médicas regulares entre 7 de julho de 2020 e 2 de dezembro de 2020, em 35 locais diferentes, incluindo 34 centros de saúde locais do SUS e um grande ambiente temporário para pacientes 24 horas por dia, 7 dias por semana. Os médicos que trabalhavam nesses locais eram livres para prescrever ivermectina profilaticamente. Os indivíduos que não usaram ivermectina recusaram ou seus médicos de cuidados primários optaram por não oferecer ivermectina.

Para evitar a subnotificação de dados, seguiu-se uma rigorosa sequência de procedimentos: (1) registro e registro dos dados do paciente, documentados pelos assistentes; (2) pesagem dos sujeitos (o peso do sujeito foi essencial para calcular a dose apropriada de ivermectina); (3) breve avaliação médica da história médica pregressa, comorbidades, uso de medicamentos e contraindicações a medicamentos; e (4) prescrição médica com doses profiláticas de ivermectina (dentro das doses usuais e seguras recomendadas de ivermectina), de acordo com o julgamento médico e seguindo o consentimento informado do sujeito relacionado aos potenciais benefícios, riscos e efeitos colaterais. Todos os detalhes

desse programa e campanha em toda a cidade foram previamente acordados entre a secretaria municipal do Sistema Único de Saúde (SUS), o prefeito da cidade e os promotores públicos locais.

Em relação às interações medicamentosas com ivermectina, o uso de varfarina foi uma contraindicação para profilaxia com ivermectina devido às interações medicamentosas. Indivíduos em uso crônico de glicocorticoides, inibidores de protease e antiepiléticos foram orientados a agendar consultas médicas regulares a cada seis a oito semanas. Os indivíduos foram orientados a informar os médicos sobre o uso de ivermectina, caso um ou mais dos seguintes medicamentos fossem prescritos: varfarina, azitromicina, dexametasona, prednisona ou prednisolona (hidrocortisona ou cortisona não estão disponíveis comercialmente em farmácias regulares no Brasil).

As seguintes variáveis foram analisadas: (1) idade, (2) sexo, (3) doenças prévias (infarto do miocárdio [IM] e acidente vascular cerebral), (4) comorbidades pré-existentes (diabetes tipo 2 [DT2], asma, obstrução crônica doença pulmonar [DPOC], hipertensão, dislipidemia, doenças cardiovasculares [DCV], câncer [qualquer tipo] e outras doenças pulmonares) e (5) tabagismo. As variáveis foram ajustadas como fatores de confusão e usadas como variáveis para balancear e combinar grupos para propensity score matching (PSM).

Foram excluídos da amostra os pacientes que apresentaram sinais ou diagnóstico de COVID-19 antes de 07 de julho de 2020. Outros critérios de exclusão foram contra-indicações para ivermectina e indivíduos com menos de 18 anos de idade. A dose e frequência do tratamento com ivermectina foi de 0,2 mg/kg/dia; ou seja, dando um comprimido de 6 mg para cada 30 kg por dois dias consecutivos a cada 15 dias.

Durante o estudo, os indivíduos diagnosticados com COVID-19 foram submetidos a uma visita médica específica para avaliar as manifestações clínicas e a gravidade do COVID-19. Todos os indivíduos foram recomendados a não usar ivermectina, nitazoxanida, hidroxiquina, espironolactona ou qualquer outro medicamento considerado eficaz contra o COVID-19. A cidade não forneceu ou apoiou nenhum tratamento ambulatorial farmacológico específico para indivíduos infectados com COVID-19.

Eles foram questionados sobre a presença de sintomas comuns de COVID-19. Estes incluíram calafrios, febre alta, tosse, mialgia, fadiga, anosmia, ageusia, dor de garganta, dor de cabeça, congestão nasal, espirro, corrimento nasal, hemoptise, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, erupção cutânea, artralgia, dor no peito, dor ocular e conjuntivite e presença de sinais de alerta, incluindo falta de ar, sinais de hipóxia, sinais de anormalidades de coagulação e alteração do nível de consciência. Pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio e temperatura axilar foram medidas. Os mesmos sinais e sintomas e sinais vitais foram coletados em cada consulta médica seguinte durante o COVID-19. Os dados individuais foram compilados e revisados pelos pesquisadores.

Foram revisados os dados cadastrais de todos os prontuários de pacientes da cidade de Itajaí entre 07 de julho de 2020 e 02 de dezembro de 2020, incluindo aqueles que usaram ivermectina e não usaram ivermectina. Todos os sujeitos que testaram positivo para COVID-19 na cidade de Itajaí durante o estudo foram considerados para esta análise. Dos indivíduos infectados, dois grupos foram considerados: indivíduos que usaram ivermectina

profilaticamente (grupo tratado) e indivíduos que não usaram ivermectina profilaticamente (grupo não tratado). Os dados ausentes dos pacientes foram esclarecidos com os pacientes ou familiares diretamente, por telefone ou pessoalmente, pelos investigadores. Como este é um programa para toda a cidade, todos os dados registrados devem corresponder ao número exato de casos de COVID-19 e mortes da cidade. Este intervalo estrito evita diferenças em termos de períodos de exposição.

Devido à incerteza da reinfecção com COVID-19, indivíduos com histórico de COVID-19 anterior não participaram do programa, embora ainda pudessem usar ivermectina profilaticamente. Os parâmetros limitantes do sistema governamental permitiram o registro apenas de um primeiro episódio de infecção por COVID-19. Indivíduos com menos de 18 anos e indivíduos com diagnóstico de COVID-19 antes de 7 de julho de 2020 foram excluídos de todos os conjuntos de dados e análises.

Do cadastro da população do município (223.128 habitantes), foram retirados os menores de 18 anos (61.583 sujeitos). Dos 161.545 maiores de 18 anos do município de Itajaí, retiramos os 1.984 casos de COVID-19 ocorridos antes de 7 de julho de 2020, restando 159.561 sujeitos. Foram considerados maiores de 18 anos aqueles nascidos antes de 30 de junho de 2002.

Um total de 147.223 indivíduos participou do programa de profilaxia com ivermectina usado para COVID-19. Destes, 24.304 sujeitos tinham menos de 18 anos. Dos 122.919 usuários de ivermectina acima de 18 anos, 8.346 eram de outras cidades e 728 tiveram COVID-19 antes de 7 de julho de 2020, embora tenham usado ivermectina posteriormente. No total, 113.845 sujeitos que participaram do programa permaneceram no conjunto de dados. Os 45.716 não participantes, restantes sujeitos entre os 159.561 sujeitos, foram considerados como não usuários de ivermectina.

Por fim, as taxas de hospitalização e mortalidade por COVID-19 em toda a cidade de Itajaí foram comparadas entre o período antes do programa (antes de 7 de julho de 2020) e durante o programa (entre 7 de julho de 2020 e 2 de dezembro de 2020) com o objetivo de avaliar se um programa de profilaxia com ivermectina para COVID-19 causaria impacto positivo nos números gerais do município, apesar da adoção apenas parcial. As chances de morrer de COVID-19 na população geral, de acordo com o uso ou não de ivermectina (independentemente da infecção por COVID-19), foram calculadas apenas antes da correspondência. Por outro lado, a taxa de mortalidade entre aqueles que foram infectados pelo SARS-CoV-2 foi calculada para as coortes pré e pós-comparadas.

As taxas de hospitalização e mortalidade antes dos grupos correspondentes, a taxa de mortalidade em subpopulações antes e depois da PSM e a lista de verificação Fortalecendo o Relatório de Estudos Observacionais em Epidemiologia (STROBE) são apresentadas no Apêndice.

Análise estatística

Os dados subjacentes completos para a presente análise foram analisados por dois estatísticos independentes e as discrepâncias foram avaliadas por um terceiro especialista em estatística. Neste estudo ambulatorial daqueles que testaram positivo para SARS-CoV-2, a taxa de mortalidade foi avaliada de acordo com cada parâmetro que foi ajustado contra

outras variáveis (para análise de regressão multivariada) e usado para equilibrar e combinar grupos, incluindo intervalos de idade, sexo, história de tabagismo, uso profilático de ivermectina, DM2, asma, DPOC, doenças cardiovasculares e outras doenças pulmonares, hipertensão, câncer atual (qualquer tipo) e história de acidente vascular cerebral e/ou infarto do miocárdio.

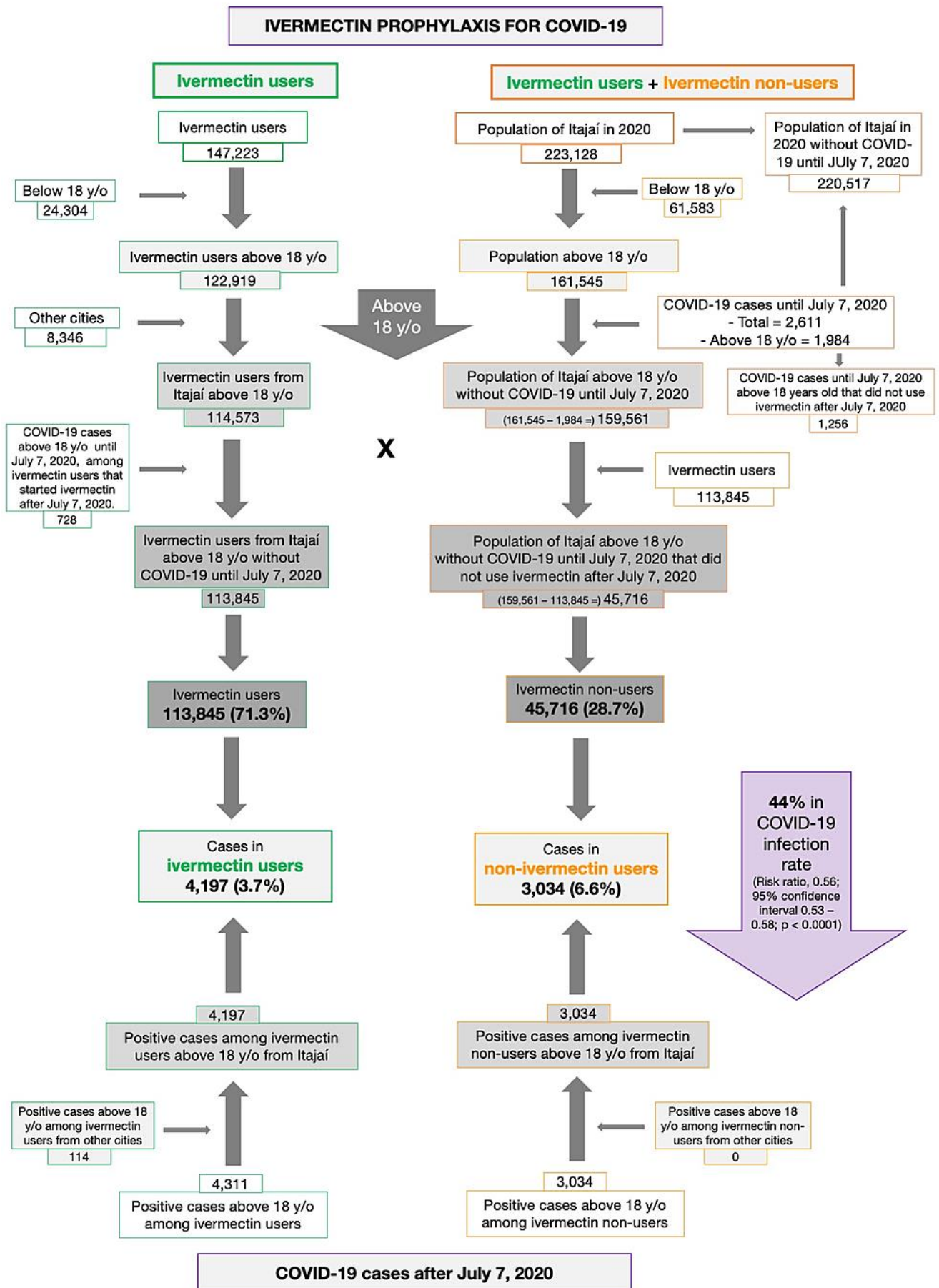
Antes do pareamento, um modelo linear misto generalizado foi empregado, assumindo a distribuição binomial para os resíduos e incluindo os efeitos classificatórios fixos de cada um desses parâmetros. Os intervalos de idade foram ajustados para avaliação do uso profilático de ivermectina como preditor independente de morte por COVID-19. Probabilidades ajustadas por Poisson não ajustadas e multivariadas para sobreviver ao COVID-19 (p-valor), de acordo com cada parâmetro, foram fornecidas.

PSM foi realizado para risco de mortalidade entre usuários de ivermectina e não ivermectina. A taxa de infecção por COVID-19 e o risco de morrer também foram calculados para as variáveis. Após o PSM, um segundo ajuste ("duplo ajuste") com regressão linear multivariada foi realizado para as variáveis residuais [\[33,34\]](#).

Não houve falta de dados, pois o desenho do sistema de registro exigia que todas as variáveis de dados fossem preenchidas para serem incluídas formalmente no registro. Apenas dados inseridos erroneamente (ilógicos) foram encontrados. Nesses casos, uma revisão de prontuário médico foi realizada para obter dados precisos. O programa utilizado para a análise foi o Statistical Analysis Software (SAS/STAT) (SAS Institute Inc., Cary, NC). Por motivos de transparência, dois conjuntos de dados dos 7.345 casos de COVID-19 e dos 113.845 participantes considerados para a presente análise serão divulgados após a publicação revisada por pares.

Resultados

Uma descrição detalhada dos dados considerados para a presente análise é ilustrada na Figura 1. Dos 220.517 cidadãos de Itajaí sem COVID-19 até 7 de julho de 2020, 159.561 eram maiores de 18 anos. Dos 159.561 cidadãos maiores de 18 anos sem COVID-19 até 7 de julho de 2020, 113.845 (71,3% da população maior de 18 anos) receberam ivermectina antes de serem infectados pelo COVID-19. Um total de 45.716 cidadãos (28,7%) não recebeu ou não quis receber ivermectina durante o programa, inclusive como profilático ou como tratamento após ter COVID-19.



Dos 113.845 indivíduos profilaxiados da cidade de Itajaí, 4.197 apresentaram RT-PCR SARS-CoV-2 positivo (taxa de infecção de 3,7%), enquanto 3.034 dos 37.027 indivíduos não tratados apresentaram RT-PCR SARS-CoV-2 positivo (6,6% taxa de infecção), uma redução de 44% na taxa de infecção por COVID-19 (taxa de risco [RR], 0,56; intervalo de confiança de 95% (IC de

95%), 0,53-0,58; p <0,0001). Outros 114 usuários de ivermectina e infectados eram procedentes de outras cidades, mas cadastrados no programa, totalizando 4.311 casos positivos entre os usuários de ivermectina. Para a presente análise, foram considerados os 4.311 casos positivos entre os indivíduos que usaram ivermectina e os 3.034 casos entre os indivíduos que não usaram ivermectina. Após o PSM, duas coortes de 3.034 indivíduos foram criadas.

As características iniciais dos 7.345 indivíduos incluídos antes do PSM e as características iniciais dos 6.068 indivíduos nos grupos pareados são mostradas na Tabela 1. Antes do PSM, os usuários de ivermectina tinham uma porcentagem maior de indivíduos com mais de 50 anos (p < 0,0001), maior prevalência de DM2 (p = 0,0004), hipertensão (p < 0,0001) e DCV (p = 0,03) e maior percentual de caucasianos (p = 0,004), do que não usuários. Após PSM, todos os parâmetros basais foram semelhantes entre os grupos. A Figura 2 resume as principais conclusões deste estudo.

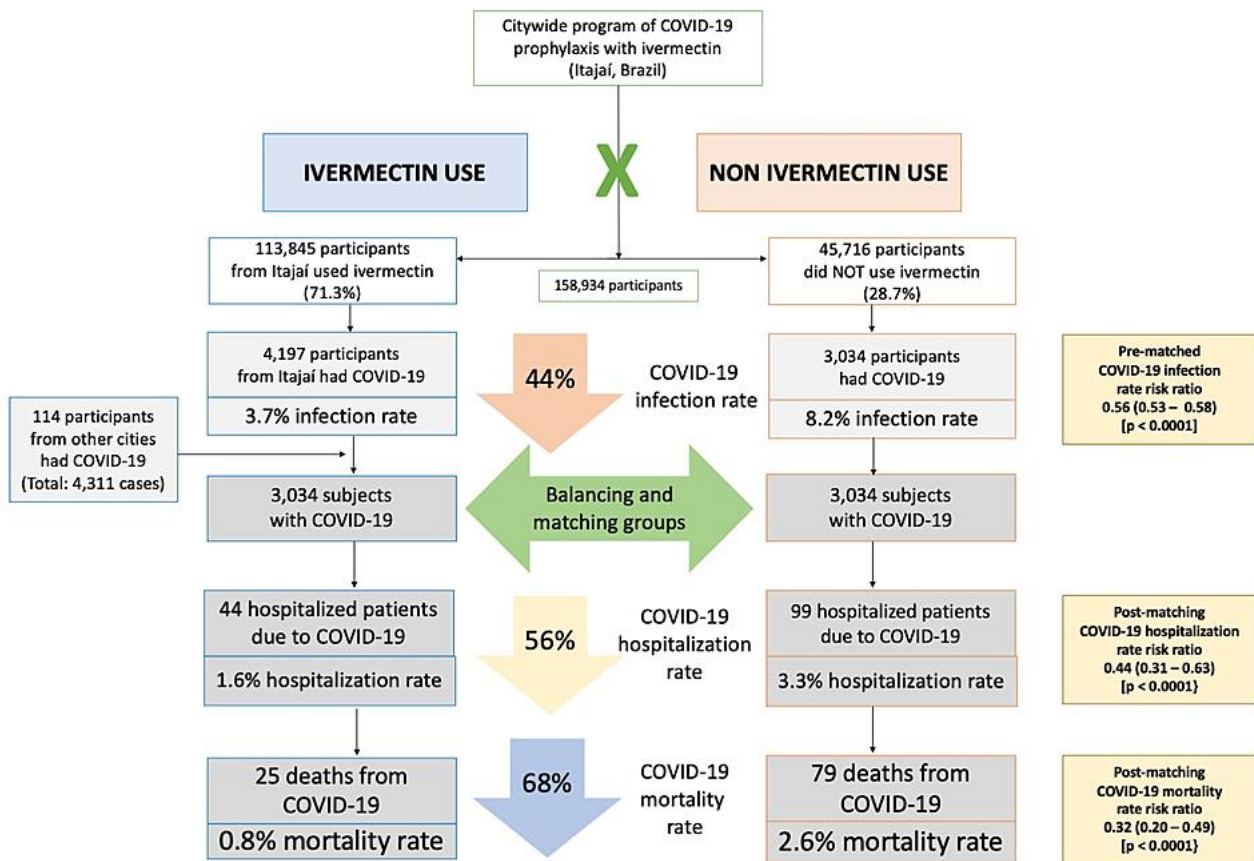
	pré-correspondência				Correspondência de pontuação de propensão		
	Geral (n = 7.345)	Usuários de ivermectina (n = 4.311)	Não usuários de ivermectina (n = 3.034)	valor-p	Geral (n = 6.068)	Usuários de ivermectina (n = 3.034)	Não usuários de ivermectina (n = 3.034)
Idade							
Média ± DP	42,0 ± 14,7	43,5 ± 14,9	39,8 ± 14,2	<0,0001	39,7 ± 14,0	39,67 ± 13,8	39,8 ± 14,2
<30 anos	1.730 (23,6%)	886 (20,5%)	844 (27,8%)		1.691 (27,9%)	844 (27,9%)	847 (27,8%)
30-50 anos	3.703 (50,4%)	2.121 (49,2%)	1.582 (52,2%)		3.155 (52,0%)	1.573 (51,9%)	1.582 (52,1%)
>50 anos	1.912 (26,0%)	1.304 (30,3%)	608 (20,0%)		1.222 (20,1%)	614 (20,2%)	608 (20,1%)
Sexo				0,31			
Fêmea	3.983 (54,2%)	2.359 (54,7%)	1.624 (53,5%)		3.231 (53,2%)	1.607 (53,0%)	1.624 (53,5%)
Macho	3.362 (45,8%)	1.952 (45,3%)	1.410 (46,5%)		2.837 (46,8%)	1.427 (47,0%)	1.410 (46,5%)
Corrida							
caucasianos	5.437 (74,0%)	3.245 (75,3%)	2.192 (72,2%)	0,004	4.398 (72,5%)	2.206 (72,7%)	2.192 (72,3%)
afro-brasileiros	209 (2,8%)	109 (2,5%)	100 (3,3%)	0,052	193 (3,2%)	93 (3,1%)	100 (3,3%)
Misturado	1.583 (22,6%)	901 (20,9%)	682 (22,5%)	0,10	1.364 (22,5%)	93 (3,1%)	100 (3,3%)
asiáticos-brasileiros	116 (1,6%)	56 (1,3%)	60 (2,0%)	0,023	113 (1,9%)	53 (1,8%)	60 (2,0%)

Diabetes tipo 2				0,0004			
Sim	214 (2,9%)	151 (3,5%)	63 (2,1%)		141 (2,3%)	78 (2,6%)	63 (2,1%)
Não	7.131 (97,1%)	4.160 (96,5%)	2.971 (97,9%)		5.927 (97,7%)	2.956 (97,4%)	2.971 (97,9%)
Asma				0,067			
Sim	26 (0,3%)	20 (0,5%)	6 (0,2%)		21 (0,3%)	15 (0,5%)	6 (0,2%)
Não	7.319 (99,7%)	4.291 (99,5%)	3.028 (99,8%)		6.047 (99,7%)	3.019 (99,5%)	3.028 (99,8%)
DPOC				0,72			
Sim	13 (0,2%)	7 (0,2%)	6 (0,2%)		12 (0,2%)	6 (0,2%)	6 (0,2%)
Não	7.332 (99,8%)	4.304 (99,8%)	3.028 (99,8%)		6.056 (99,8%)	3.028 (99,8%)	3.028 (99,8%)
Hipertensão				<0,0001			
Sim	528 (7,2%)	362 (8,4%)	166 (5,5%)		343 (5,6%)	177 (5,8%)	166 (5,5%)
Não	6.817 (92,8%)	3.949 (91,6%)	2.868 (94,5%)		5.725 (94,4%)	2.857 (94,2%)	2.868 (94,5%)
DCV				0,03			
Sim	56 (0,8%)	41 (1,0%)	15 (0,5%)		32 (0,5%)	17 (0,6%)	15 (0,5%)
Não	7.289 (99,2%)	4.270 (99,0%)	3.019 (99,5%)		6.036 (99,5%)	3.017 (99,4%)	3.019 (99,5%)
Outras doenças pulmonares				0,53			
Sim	15 (0,2%)	10 (0,2%)	5 (0,2%)		9 (0,1%)	4 (0,1%)	5 (0,1%)
Não	7.330 (99,8%)	4.301 (99,8%)	3.029 (99,8%)		6.059 (99,9%)	3.030 (99,9%)	3.029 (99,9%)
Câncer (qualquer tipo)				0,66			
Sim	32 (0,4%)	20 (0,5%)	12 (0,4%)		22 (0,4%)	10 (0,3%)	12 (0,4%)
Não	7.313 (99,6%)	4.291 (99,5%)	3.023 (99,6%)		6.046 (99,6%)	3.024 (99,7%)	3.022 (99,6%)

Tabagismo atual				0,76			
Sim	110 (1,5%)	63 (1,5%)	47 (1,5%)		95 (1,6%)	48 (1,6%)	47 (1,6%)
Não	7.235 (98,5%)	4.248 (98,5%)	2.987 (98,5%)		5.973 (98,4%)	2.986 (98,4%)	2.987 (98,4%)
História do MI				0,26			
Sim	15 (0,2%)	11 (0,3%)	4 (0,1%)		8 (0,1%)	4 (0,1%)	4 (0,1%)
Não	7.330 (99,8%)	4.300 (99,7%)	3.030 (99,9%)		6.060 (99,9%)	3.030 (99,9%)	3.030 (99,9%)
Histórico de AVC				0,56			
Sim	21 (0,3%)	11 (0,3%)	10 (0,3%)		21 (0,4%)	11 (0,4%)	10 (0,3%)
Não	7.324 (99,7%)	4.300 (99,7%)	3.024 (99,7%)		6.047 (99,6%)	3.023 (99,6%)	3.024 (99,7%)

Tabela 1: Características iniciais dos indivíduos inscritos no estudo antes da correspondência e após a correspondência do escore de propensão.

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DCV = doença cardiovascular; IM = infarto do miocárdio; SD = desvio padrão.



Taxas de hospitalização e mortalidade em usuários e não usuários de ivermectina em análise pareada por escore de propensão

Conforme descrito na Tabela 2, após o emprego do PSM, dos 6.068 sujeitos (3.034 em cada grupo), houve 44 internações entre os usuários de ivermectina (taxa de internação de 1,6%) e 99 internações (taxa de internação de 3,3%) entre os não usuários de ivermectina, um Redução de 56% na taxa de hospitalização (RR, 0,44; IC 95%, 0,31-0,63). Quando o ajuste para as variáveis foi empregado, a redução na taxa de hospitalização foi de 67% (RR, 0,33; IC 95%, 0,23-0,66; p < 0,0001).

		Geral	usuários IVM	Usuários não IVM	Razão de risco de mortalidade PSM (IC 95%) e valor-p [p]	Razão de risco de mortalidade PSM ajustada (IC 95%) e valor-p [p]
Contágio do covid-19	População infectada (n)	6.068	3.034	3.034	-	-
hospitalização por COVID-19	Hospitalização por COVID-19	143	44	99	-	-
	Taxa de internação* (em	2,3%	1,6%	3,3%	0,44 (0,31-0,63) [$<0,0001$]	0,33 (0,23-0,46) [$<0,0001$]

	caso de COVID-19) (%)					
Morte por covid-19	Mortes por COVID-19 (n)**	104	25	79	-	-
	Taxa de mortalidade (entre indivíduos infectados) (%)	1,7%	0,8%	2,6%	0,32 (0,20-0,49) [$<0,0001$]	0,30 (0,19-0,46) [$<0,0001$]

Tabela 2: Taxa de hospitalização e mortalidade pareadas pelo escore de propensão entre usuários e não usuários de ivermectina.

IVM = ivermectina; PSM = propensity score matching. * Apenas sujeitos internados em hospitais públicos. ** Todos os óbitos, inclusive hospitalares públicos e privados, e domiciliares.

Houve 25 mortes entre usuários de ivermectina (taxa de mortalidade de 0,8%) e 79 mortes entre não usuários de ivermectina (taxa de mortalidade de 2,6%), uma redução de 68% na taxa de mortalidade (RR, 0,32; IC 95%, 0,20-0,49). Quando o PSM foi ajustado, a redução na taxa de mortalidade foi de 70% (RR, 0,30; IC 95%, 0,19-0,46; $p < 0,0001$).

Determinantes da mortalidade por COVID-19 por meio de análise de pontuação de propensão

Tabela 3 descreve os fatores de risco resultantes para a morte por COVID-19 entre a população geral por meio da análise PSM. Os fatores de risco para mortalidade em COVID-19 incluíram envelhecimento ($p < 0,0001$), sexo masculino ($p = 0,015$), DM2 ($p < 0,0001$), hipertensão ($p < 0,0001$), asma ($p = 0,011$), DPOC ($p < 0,0001$), outras doenças pulmonares ($p = 0,048$), história de infarto do miocárdio ($p = 0,034$) e história de acidente vascular cerebral ($p < 0,0001$). Para detectar fatores de risco independentes, o ajuste pós-PSM para variáveis mostrou que a ivermectina ($p < 0,0001$; 70% de redução no risco de mortalidade) e o sexo feminino ($p = 0,022$; 38% de redução no risco de mortalidade) foram protetores, enquanto o DM2 ($p = 0,041$; aumento de 79% no risco de mortalidade), hipertensão ($p = 0,008$; aumento de 98% no risco de mortalidade) e, marginalmente, outras doenças pulmonares ($p = 0,061$; aumento de 468% no risco de mortalidade) e história de acidente vascular cerebral ($p = 0,054$;

Câncer (qualquer tipo) - n (%)			2,67 (0,39-18,3) [0,32]	1,97 (0,30-12,9) [0,48]
Sim	22	1 (4,6%)		
Não	6.046	103 (1,7%)		
Tabagismo atual - n (%)			1,23 (0,31-4,92) [0,77]	0,36 (0,08-1,70) [0,20]
Sim	95	2 (2,1%)		
Não	5.973	102 (1,7%)		

Histórico de IM - n (%)			7,35 (1,16-46,5) [0,034]	1,91 (0,17-21,6) [0,60]
Sim	8	1 (12,5%)		
Não	6.060	103 (1,7%)		
Histórico de AVC - n (%)			17,6 (8,72-35,7) [0,0001]	1,97 (0,99-3,92) [0,054]
Sim	21	6 (28,6%)		
Não	6.047	98 (1,6%)		

Tabela 3: Taxa de mortalidade por COVID-19 pareada por pontuação de propensão de acordo com cada característica na população geral, usuários e não usuários de ivermectina.

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica; DCV = doença cardiovascular; IM = infarto do miocárdio

Em uma comparação das taxas de hospitalização por COVID-19 em toda a cidade antes e durante o programa, a mortalidade por COVID-19 diminuiu de 6,8% antes do programa com uso profilático de ivermectina para 1,8% após seu início (RR, 0,27; IC 95%, 0,21 -0,33; p < 0,0001), e na taxa de mortalidade por COVID-19, de 3,4% para 1,4% (RR, 0,41; IC 95%, 0,31-0,55; p < 0,0001) (Tabela 4)

Geral	Até 30 de julho	Depois de 30 de julho	Razão de risco relativo (95% CI)	valor-p	
População infectada com COVID-19 (n)	9.956	2.663	7.293	-	-
População COVID-19 não hospitalizada infectada (n)	9.641	2.481	7.160	-	-
Hospitalized COVID-19 population (n)	315	182	133	-	-
COVID-19 hospitalization rate COVID-19 (%)	3.2%	6.8%	1.8%	0.27 (0.21-0.33)	<0.0001
Overall number of COVID-19 deaths	192	90	102	-	-
Overall mortality rate (%)	1.9%	3.4%	1.4%	0.41 (0.31-0.55)	<0.0001

Table 4: Hospitalization and mortality rates registered in the city of Itajaí, Brazil, before versus after the beginning of the citywide program with ivermectin use as prophylaxis for COVID-19, independent of the ivermectin use status

Discussion

Esse programa prospectivo de profilaxia com ivermectina para COVID-19 em toda a cidade resultou em reduções significativas nas infecções, hospitalizações e mortes por COVID-19. Os não usuários de ivermectina tiveram duas vezes mais chances de morrer de COVID-19 do que os usuários de ivermectina na análise da população geral. Como os grupos foram comparados quanto à exposição durante o mesmo período, de forma paralela, mudanças nas taxas de transmissão afetariam igualmente usuários e não usuários de ivermectina.

A cidade de Itajaí, no estado de Santa Catarina, Brasil, iniciou um programa municipal de profilaxia com ivermectina em julho de 2020 como parte de várias iniciativas para reduzir a carga do COVID-19. O uso da ivermectina foi baseado na literatura existente na época e na virtual ausência de riscos. O Sistema Único de Saúde (SUS) funciona como suporte integral à saúde de toda a população, permitindo que a cidade estabeleça um programa populacional não restrito. Este programa contou com uma estrutura de apoio composta por um ambulatório de grande porte localizado no Centro de Convenções de Itajaí. Este ambulatório tornou-se o principal local de assistência para pacientes com COVID-19, apoiado por vários estabelecimentos públicos onde médicos de clínica geral atendem pacientes regularmente.

O uso de ivermectina era opcional, exceto quando contraindicado e administrado a critério médico. Um programa estruturado de base médica com visita médica e avaliação de características demográficas básicas e comorbidades ofereceu ivermectina como profilaxia opcional para aqueles que concordaram em participar desse programa de tratamento preventivo. O estado de saúde foi avaliado e os dados inseridos prospectivamente ao longo do período do programa, em um sistema totalmente digitalizado fornecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Como o sistema existia antes da pandemia, uma parcela significativa da população já era cadastrada com suas informações de saúde, incluindo doenças pregressas e atuais, uso de medicamentos e outras características. As adaptações feitas no SUS para o preparo da pandemia,

Um viés conservador importante estava presente. Os principais fatores de risco para COVID-19 grave e mortalidade por COVID-19, incluindo envelhecimento, diabetes e hipertensão, estavam mais presentes entre os usuários de ivermectina, o que pode ter subestimado os benefícios da ivermectina, pois demonstrou ser particularmente eficaz em indivíduos acima 49 anos em termos de redução do risco absoluto, que corresponde ao grupo de maior risco para a COVID-19. Isso permite entender que o uso profilático de ivermectina pode ser particularmente impactante em indivíduos mais velhos. Além disso, a ivermectina pareceu reduzir o risco excessivo de hipertensão, DM2 e outras doenças.

De acordo com a literatura, indivíduos com maior idade, diabéticos e do sexo masculino tiveram menor probabilidade de sobreviver ($p < 0,05$ para todos), e apenas o envelhecimento permaneceu como fator de risco independente após PSM ($p < 0,0001$). No entanto, o uso profilático de ivermectina parece mitigar o risco adicional de morte por COVID-19 devido a DM2, hipertensão e doenças cardiovasculares.

A narrativa de que o uso de terapias preventivas e de tratamento precoce fará com que as pessoas relaxem em sua cautela de permanecerem social e fisicamente distantes para permitir mais infecções relacionadas ao COVID-19 não é apoiada aqui. Esses dados do estudo

demonstram que o uso preventivo de ivermectina reduz significativamente a taxa de infecção e que os benefícios superam o especulado aumento do risco de mudanças nos comportamentos sociais. Portanto, podemos especular que o uso profilático de ivermectina poderia desempenhar um papel importante na redução da carga pandêmica.

Mesmo após ajustes para medir as variáveis mais relevantes que poderiam influenciar os desfechos relacionados à COVID-19, incluindo idade, sexo, comorbidades e hábitos, com o objetivo de evitar superestimar os efeitos da ivermectina e se assemelhar a um ensaio clínico randomizado, a ivermectina profilática provou ser protetor para a população em geral, com redução de 68% na taxa de mortalidade e $p < 0,0001$ após o emprego do PSM.

A proteção conferida pela ivermectina quando usada profilaticamente para COVID-19 pode ter refletido na redução das taxas de hospitalização e mortalidade por COVID-19 observadas em nível populacional. Em comparação com antes do início do programa, as taxas de hospitalização e mortalidade por COVID-19 foram reduzidas em 73% e 59%, respectivamente ($p < 0,0001$ para ambos). Essas reduções foram obtidas quando se considerou a população geral e o número de casos de COVID-19, internações e óbitos no município de Itajaí, independentemente do percentual de pacientes em uso profilático de ivermectina. Não houve alterações nas variantes, infecciosidade e patogenicidade do SARS-CoV-2 antes e durante o programa.

Quando comparada a todas as outras grandes cidades do estado de Santa Catarina, as diferenças na taxa de mortalidade por COVID-19 antes de 7 de julho de 2020 e entre 7 de julho de 2020 e 21 de dezembro de 2020, Itajaí ocupou o primeiro lugar [35]. Esses resultados indicam que a prescrição médica opcional e a ivermectina coberta em toda a cidade podem ter um impacto positivo no sistema de saúde. No entanto, os presentes resultados não fornecem suporte suficiente para a hipótese de que a ivermectina possa ser uma alternativa às vacinas COVID-19.

Devido ao grande número de participantes, este programa municipal não foi capaz de supervisionar se os usuários de ivermectina estavam usando ivermectina regularmente, embora o número acumulado de comprimidos de ivermectina fosse rigorosamente controlado. Isso ocorreu como um possível viés conservador, uma vez que os efeitos da ivermectina na profilaxia podem ser subestimados devido à adesão à frequência recomendada de uso da ivermectina.

Embora a ivermectina seja uma droga multialvo [36], seus benefícios máximos ocorrem quando ela está presente em uma concentração mínima em uma ampla variedade de locais para inibir várias vias metabólicas e inflamatórias. No entanto, embora a dose de ivermectina empregada no programa tenha sido menor do que a mínima para atingir a concentração necessária para atuar nesses múltiplos sítios, a redução nas taxas de infecção, mortalidade e mortalidade no grupo infectado que usou ivermectina profilaticamente foi surpreendentemente menor. A ivermectina de longo prazo ou acumulada também pode desempenhar um papel crítico em sua proteção de longo prazo contra o COVID-19.

Limitações

Sendo um estudo observacional prospectivo que permitiu que os sujeitos se auto-selecionassem entre tratamento versus não-tratamento em vez de confiar na randomização,

fatores de confusão importantes podem ter sido diferencialmente presentes, o que poderia explicar as diferenças observadas. Dado que os benefícios medidos ocorreram apesar dos fatores de risco negativos estarem mais presentes no grupo de tratamento, isso sugere que os benefícios provavelmente são precisos e imparciais. Além disso, estudos baseados em técnicas de PSM mostraram consistentemente concordar com aqueles que empregam randomização [37,38], novamente apoiando a probabilidade de que os benefícios medidos sejam precisos. O tipo de SARS-CoV-2 predominante na cidade era desconhecido devido à falta de vigilância por genotipagem durante o período do programa. Não está claro se a profilaxia proposta neste programa seria tão eficaz em outras variantes do SARS-CoV-2. Além disso, não houve controle estrito sobre se os indivíduos infectados usaram algum medicamento específico em caso de infecção por COVID-19, e isso permite a possibilidade de que as diferenças possam ser explicadas por diferenças no uso de ivermectina ou outros medicamentos como tratamento.

discussão final

Neste programa de profilaxia com ivermectina em toda a cidade, uma grande redução estatisticamente significativa na taxa de mortalidade foi observada após o início do programa entre toda a população de residentes da cidade. Ao comparar indivíduos que usaram ivermectina regularmente, os não usuários tiveram duas vezes mais chances de morrer de COVID-19, enquanto os usuários de ivermectina tiveram 7% menos chances de serem infectados com SARS-CoV-2 ($p = 0,003$).

Embora este estudo não seja um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, os dados foram coletados prospectivamente e resultaram em uma amostra de estudo massiva que permitiu o ajuste para inúmeros fatores de confusão, fortalecendo assim os achados do presente estudo.

Devido ao perfil de segurança bem estabelecido e de longo prazo da ivermectina, com efeitos adversos raros, à ausência de opções terapêuticas comprovadas para prevenir a morte causada pelo COVID-19 e à falta de eficácia das vacinas em análises reais de mortalidade por todas as causas até o momento, recomendamos que a ivermectina seja considerada uma estratégia preventiva, em particular para aqueles com maior risco de complicações do COVID-19 ou com maior risco de contrair a doença, não como um substituto para as vacinas contra o COVID-19, mas como um ferramenta adicional, particularmente durante períodos de altas taxas de transmissão.

Conclusões

Em um programa municipal de ivermectina com uso profilático opcional de ivermectina para COVID-19, a ivermectina foi associada a taxas significativamente reduzidas de infecção, hospitalização e mortalidade por COVID-19.

Referências

1. Chen IS, Kubo Y: [Ivermectina e suas moléculas-alvo: mecanismos de modulação compartilhados e únicos de canais iônicos e receptores pela ivermectina](#). J Physiol. 2018, 596:1833-45. [10.1113/JP275236](#)

2. Kaur H, Shekhar N, Sharma S, Sarma P, Prakash A, Medhi B: [Ivermectina como um medicamento potencial para tratamento de COVID-19: uma revisão sincronizada com atributos clínicos e computacionais](#) . Pharmacol Rep. 2021, 73:736-49. [10.1007/s43440-020-00195-y](#)
3. Martin RJ, Robertson AP, Choudhary S: [Ivermectina: um anti-helmíntico, um inseticida e muito mais](#) . Trends Parasitol. 2021, 37:48-64. [10.1016/j.pt.2020.10.005](#)
4. Mastrangelo E, Pezzullo M, De Burghgraeve T, et al. : [A ivermectina é um potente inibidor da replicação do flavivírus visando especificamente a atividade da helicase NS3: novas perspectivas para uma droga antiga](#) . J Antimicrob Chemother. 2012, 67:1884-94. [10.1093/jac/dks147](#)
5. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA: [A ivermectina é um inibidor específico da importação nuclear mediada por \$\alpha/\beta\$ da importina, capaz de inibir a replicação do HIV-1 e do vírus da dengue](#) . Biochem J. 2012, 443:851-6. [10.1042/BJ20120150](#)
6. Crump A: [Ivermectina: droga enigmática e multifacetada 'maravilha' continua a surpreender e superar as expectativas](#) . J Antibiot (Tóquio). 2017, 70:495-505. [10.1038/ja.2017.11](#)
7. Heidary F, Gharebaghi R: [Ivermectina: uma revisão sistemática dos efeitos antivirais ao regime complementar COVID-19](#) . J Antibiot (Tóquio). 2020, 73:593-602. [10.1038/s41429-020-0336-z](#)
8. Li N, Zhao L, Zhan X: [A proteômica quantitativa revela uma propriedade antiviral de amplo espectro da ivermectina, beneficiando o tratamento com COVID-19](#) . J Cell Physiol. 2021, 236:2959-75. [10.1002/jcp.30055](#)
9. Jin L, Feng X, Rong H, et al.: [A droga antiparasitária ivermectina é um novo ligante de FXR que regula o metabolismo](#) . Nat Comun. 2013, 4:1937. [10.1038/ncomms2924](#)
10. Yang JS, Qi W, Farias-Pereira R, Choi S, Clark JM, Kim D, Park Y: [Permetrina e ivermectina modulam o metabolismo lipídico em hepatócitos HepG2 induzidos por esteatose](#) . Food Chem Toxicol. 2019, 125:595-604. [10.1016/j.fct.2019.02.005](#)
11. Cairns DM, Giordano JE, Conte S, Levin M, Kaplan DL: [A ivermectina promove a regeneração nervosa periférica durante a cicatrização de feridas](#) . ACS Omega. 2018, 3:12392-402. [10.1021/acsomega.8b01451](#)
12. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X: [COVID-19 e o sistema cardiovascular](#) . Nat Rev Cardiol. 2020, 17:259-60. [10.1038/s41569-020-0360-5](#)
13. Nagai H, Satomi T, Abiru A, et al.: [Efeitos anti-hipertróficos de pequenas moléculas que mantêm os níveis de ATP mitocondrial sob hipóxia](#) . EBioMedicine. 2017, 24:147-58. [10.1016/j.ebiom.2017.09.022](#)
14. Park A, Iwasaki A: [Interferons tipo I e tipo III - indução, sinalização, evasão e aplicação no combate ao COVID-19](#) . Micróbio Hospedeiro Celular. 2020, 27:870-8. [10.1016/j.chom.2020.05.008](#)
15. Zhang X, Song Y, Ci X, et al.: [Ivermectina inibe a produção induzida por LPS de citocinas inflamatórias e melhora a sobrevivência induzida por LPS em camundongos](#) . Inflamm Res. 2008, 57:524-9. [10.1007/s00011-008-8007-8](#)
16. Okeahialam BN: [Inibidores de serina protease podem ser benéficos no tratamento da doença de COVID-19](#) . Ther Adv Infect Dis. 2021, 8: [10.1177/20499361211032048](#)
17. Matsuyama T, Kubli SP, Yoshinaga SK, Pfeiffer K, Mak TW: [Uma via STAT aberrante é central para o COVID-19](#) . A morte celular difere. 2020, 27:3209-25. [10.1038/s41418-020-00633-7](#)
18. Wang K, Gao W, Dou Q, Chen H, Li Q, Nice EC, Huang C: [Ivermectina induz autofagia citostática mediada por PAK1 no câncer de mama](#) . Autofagia. 2016, 12:2498-9. [10.1080/15548627.2016.1231494](#)
19. Dou Q, Chen HN, Wang K, et al. : [A ivermectina induz a autofagia citostática bloqueando o eixo PAK1/Akt no câncer de mama](#) . Res. de Câncer 2016, 76:4457-69. [10.1158/0008-5472.CAN-15-2887](#)
20. Layhadi JA, Turner J, Crossman D, Fountain SJ: [ATP evoca respostas de Ca²⁺ e secreção de CXCL5 via ativação do receptor P2X4 em macrófagos derivados de monócitos humanos](#) . J Immunol. 2018, 200:1159-68. [10.4049/jimmunol.1700965](#)

21. Juarez M, Schcolnik-Cabrera A, Dueñas-Gonzalez A: [A droga multialvo ivermectina: de um agente antiparasitário a uma droga contra o câncer reposicionada](#) . Am J Cancer Res. 2018, 8:317-31.
22. Andersson U, Ottestad W, Tracey KJ: [HMGB1 extracelular: um alvo terapêutico na inflamação pulmonar grave, incluindo COVID-19?](#) . Mol Med. 2020, 26:42. [10.1186/s10020-020-00172-4](#)
23. Yan S, Ci X, Chen N, et al. : [Efeitos antiinflamatórios da ivermectina em modelo de camundongo de asma alérgica](#) . Inflamm Res. 2011, 60:589-96. [10.1007/s00011-011-0307-8](#)
24. Reis TA, Oliveira-da-Silva JA, Tavares GS, et al.: [A ivermectina apresenta atividade antileishmania efetiva e seletiva in vitro e in vivo contra Leishmania infantum e é terapêutica contra leishmaniose visceral](#) . Exp Parasitol. 2021, 221:108059. [10.1016/j.exppara.2020.108059](#)
25. Esquema D: [Ivermectina para tratamento com COVID-19: resposta clínica em doses quase limítrofes via alívio hipotético da oclusão vascular mediada por CD147](#). [PRÉ-IMPRESSÃO] . SSRN J. 2020, [10.2139/ssrn.3636557](#)
26. Ci X, Li H, Yu Q, et al.: [A avermectina exerce efeito antiinflamatório ao regular negativamente o fator de transcrição nuclear kappa-B e a via de ativação da proteína quinase ativada por mitógeno](#) . Fundam Clin Pharmacol. 2009, 23:449-55. [10.1111/j.1472-8206.2009.00684.x](#)
27. Zaidi AK, Dehgani-Mobaraki P: [Os mecanismos de ação da Ivermectina contra o SARS-CoV-2: um artigo de revisão clínica baseado em evidências](#). [PRÉ-IMPRESSÃO] . J Antibiot (Tóquio). 2021, [10.1038/s41429-021-00430-5](#)
28. Kalfas S, Visvanathan K, Chan K, Drago J: [O potencial terapêutico da ivermectina para COVID-19: uma revisão sistemática de mecanismos e evidências](#). [PRÉ-IMPRESSÃO] . medRxiv. 2020, [10.1101/2020.11.30.20236570](#)
29. Behera P, Patro BK, Singh AK, et al. : [Papel da ivermectina na prevenção da infecção por SARS-CoV-2 entre profissionais de saúde na Índia: um estudo de caso-controle combinado](#) . PLoS One. 2021, 16:e0247163. [10.1371/journal.pone.0247163](#)
30. Hellwig MD, Maia A: [Uma profilaxia para COVID-19? Menor incidência associada à administração profilática de ivermectina](#) . Int J Agentes Antimicrobianos. 2021, 57:106248. [10.1016/j.ijantimicag.2020.106248](#)
31. [Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinque](#) . (2020). Acessado em: 24 de dezembro de 2021: <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/doh-oct2000/> .
32. [Conselho Federal de Medicina \(CFM\). Código de Ética Médica](#) . (2010). Acesso: 24 de dezembro de 2021: <https://portal.cfm.org.br/images/stories/biblioteca/codigo%20de%20etica%20medica.pdf> .
33. Nguyen TL, Collins GS, Spence J, Daurès JP, Devereaux PJ, Landais P, Le Manach Y: [Ajuste duplo na análise de correspondência de pontuação de propensão: escolhendo um limite para considerar o desequilíbrio residual](#) . Método BMC Med Res. 2017, 17:78. [10.1186/s12874-017-0338-0](#)
34. Zhang Z, Kim HJ, Lonjon G, Zhu Y: [Diagnóstico de equilíbrio após correspondência de pontuação de propensão](#) . Ann Transl Med. 2019, 7:16. [10.21037/atm.2018.12.10](#)
35. [Boletim epidemiológico do estado de Santa Catarina, Brasil](#) . (2020). Acessado em: 24 de dezembro de 2021: <http://www.dive.sc.gov.br> .
36. Choudhury A, Das NC, Patra R, Bhattacharya M, Ghosh P, Patra BC, Mukherjee S: [Explorando a eficácia de ligação da ivermectina contra as principais proteínas da patogênese do SARS-CoV-2: uma abordagem in silico](#) . Futuro Virol. 2021, 16:277-91. [10.2217/fvl-2020-0342](#)
37. Austin PC: [Uma introdução aos métodos de pontuação de propensão para reduzir os efeitos de confusão em estudos observacionais](#) . Multivariada Behav Res. 2011, 46:399-424. [10.1080/00273171.2011.568786](#)
38. [Pontuação de propensão correspondente na ausência de ensaios clínicos randomizados: um estudo de caso sobre os efeitos da amamentação na obesidade infantil](#) . (2020). Acessado em: 24 de dezembro de 2021: <https://methods.sagepub.com/case/propensity-score-matching-trials-effects-breastfeeding-childhood-obesity>

