



**FACULDADE DE CEILÂNDIA – FCE**  
**FARMÁCIA**

**LAIS MARTINS DOS SANTOS**

**ANÁLISE DAS INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS DURANTE A PANDEMIA:  
IVERMECTINA, LESÃO RENAL E COVID-19**

**Brasília – DF**  
**2021**

**ANÁLISE DAS INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS DURANTE A PANDEMIA:  
IVERMECTINA, LESÃO RENAL E COVID-19**

**Grau Acadêmico:** Bacharelado

**Orientador:** Diego Roberto Borges Gomes da Silva

**Co- orientador:** Lívia Cristina Lira deSá Barreto

**Área de concentração:** Fármacos

**Tema de pesquisa:** Ivermectina e danorenalCovid-  
19

**Brasília – DF**

**2021**

---

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

ML189a Martins dos Santos , Lais  
ANÁLISE DAS INTERVENÇÕES FARMACOLÓGICAS DURANTE A  
PANDEMIA: IVERMECTINA, LESÃO RENAL E COVID-19 / Lais  
Martins dos Santos ; orientador Diego Roberto Borges Gomes  
da Silva ; co-orientador Livia Cristina Lira de Sá Barreto  
. -- Brasília, 2021.  
14 p.

Monografia (Graduação - Farmácia ) -- Universidade de  
Brasília, 2021.

1. Ivermectina . 2. Lesão renal . 3. Covid-19 . I.  
Borges Gomes da Silva , Diego Roberto , orient. II.  
Cristina Lira de Sá Barreto , Livia , co-orient. III. Título.

---

## **RESUMO**

A doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 tem sido associada com o aumento do número de complicações renais nos pacientes hospitalizados. A Lesão Renal Aguda (LRA) tem se destacado implicando na aplicação rigorosa de medidas utilizadas para tratamento renal substitutivo (TRS), principalmente naqueles pacientes internados em unidade de terapia intensiva. Vários fatores relacionados com as alterações das funções renais podem influenciar no agravamento do quadro clínico do paciente, dentre eles a utilização de medicamentos nefrotóxicos que podem ter relação com a manifestação de sintomas graves da COVID-19. Diante do exposto, observou-se a necessidade de uma investigação aprofundada sobre o tema com o intuito de apontar os principais medicamentos utilizados durante a pandemia na prevenção e tratamento da infecção causada pela Síndrome Respiratória Aguda Grave por SARS-CoV-2 e seus impactos no sistema renal.

Palavras chaves: COVID-19, ivermectina, lesão renal.

## **ABSTRACT**

Disease caused by the SARS-CoV-2 virus has been associated with an increased number of renal complications in hospitalized patients. Acute Kidney Injury (AKI) has stood out, implying the rigorous application of measures used for renal replacement treatment (TRS), especially in those patients hospitalized in an intensive care unit. Several factors related to changes in renal functions can influence the worsening of the patient's clinical condition, including the use of nephrotoxic drugs that may be related to the manifestation of severe symptoms of COVID-19. Given the above, there was a need for in-depth research on the subject in order to point out the main drugs used during the pandemic in the prevention and treatment of infection caused by Severe Acute Respiratory Syndrome by SARS-CoV-2 and its impacts on renal system.

Keywords: COVID-19, ivermectin, kidney injury.

## 1. INTRODUÇÃO

Em 2019 um novo vírus denominado SARS-CoV-2, conhecido também como COVID-19, foi identificado na china após surgirem casos de síndrome respiratória aguda grave. O vírus se espalhou rapidamente provocando uma pandemia, e a falta de informações sobre este vírus recentemente descoberto levou a uma crise mundial, marcada pela falta de medidas para conter a rápida disseminação da doença que fez inúmeras vítimas fatais em um curto período de tempo (POONEH; REZA, 2020).

As primeiras informações sobre as características desse vírus identificaram o desenvolvimento de diferentes padrões de manifestação da doença, podendo ocasionar sintomas leves, moderados ou graves. Os diferentes graus de acometimento apresentam relação com a existência de comorbidades como diabetes, hipertensão, doença hepática e renal (EMAMI *et al.*, 2020).

Diversos medicamentos receberam destaque no contexto da pandemia. Utilizando conhecimentos de surtos anteriores provocados por outros vírus da mesma família do SARS-CoV-2, contra os quais a Hidroxicloroquina havia demonstrado efeito, foram realizados ensaios clínicos para avaliar a eficácia deste medicamento contra a COVID-19. Apesar de ter apresentado atividade antiviral contra o SARS-CoV-2 *in vitro*, os resultados dos ensaios clínicos não foram positivos (TANG *et al.*, 2020).

Dentre as opções terapêuticas que vêm sendo analisadas está a ivermectina, um antiparasitário de amplo espectro, que recebeu destaque por ter apresentado atividade antiviral em estudos *in vitro*. Esse medicamento é bem tolerado, seguro e acessível em termos de disponibilidade e baixo custo. Até o momento, as pesquisas realizadas apontaram a ivermectina como opção terapêutica no combate à COVID-19 implicando a necessidade de realização de ensaios clínicos bem estruturados para confirmar a sua eficácia e determinar a dose segura (PERSON *et al.*, 2021).

A insuficiência renal está presente em um grande número de casos graves de COVID-19, além disso, é um fator frequentemente associado à mortalidade dos pacientes internados. Dentre as possíveis causas da sobrecarga renal nestes pacientes, está a administração de medicamentos nefrotóxicos (GABARRE *et al.*, 2020).

A problemática a ser estudada ocorre devido à terapia medicamentosa em pacientes com COVID-19 e que apresentam diminuição das funções renais que incluem: filtração, excreção, reabsorção e secreção, pois, o uso indiscriminado de medicamentos possibilita a prevalência de

efeitos colaterais ou terapia ineficaz quando alterada a taxa de filtração glomerular. Para que ocorra o efeito esperado dos fármacos prevenindo os distúrbios renais, será necessária à manutenção adequada das doses, de acordo com a farmacocinética e farmacodinâmica de cada medicamento minimizando o quadro infeccioso (NUGENT *et al.*, 2021).

Portanto, com o intuito de reslumar a importância do conhecimento sobre os efeitos farmacológicos e as alterações renais mediante a administração de medicamentos e quadro infeccioso por SARS-CoV-2, observou-se a necessidade de apresentar uma revisão bibliográfica sobre o impacto da COVID-19 nos pacientes hospitalizados e seu envolvimento no sistema renal.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

O vírus SARS-CoV-2 possui em seu genoma genes que codificam proteínas estruturais e não estruturais envolvidas na montagem, replicação e patogênese do vírus. A busca por um tratamento eficaz contra a COVID-19 baseia-se principalmente em encontrar medicamentos que atuem sobre essas proteínas, interrompendo o ciclo viral. Alguns estudos anteriores à pandemia descreveram medicamentos que apresentavam eficácia *in vitro* contra outros vírus de RNA com estrutura semelhante a do SARS-CoV-2. Após a ampla divulgação dos resultados favoráveis desses estudos, diversos países aprovaram o seu uso para o tratamento da COVID-19 (LAM-CABANILLAS *et al.*, 2021).

### **2.1 Azitromicina e hidroxicloroquina**

Algumas substâncias já conhecidas se tornaram alvo de pesquisas que buscavam analisar seus efeitos contra o SARS-CoV-2. Desde o início da pandemia, a hidroxicloroquina surgiu como potencial tratamento após alguns estudos demonstrarem efeito desse antimalárico na diminuição da replicação viral por meio da sua capacidade de promover alterações no sítio de ligação do vírus e no controle da resposta inflamatória, alterando o pH de células imunológicas que reduziriam a fase inflamatória da doença (SCOLARI, 2020).

A hidroxicloroquina é um medicamento utilizado há décadas no tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico, da Artrite Reumatoide e na profilaxia contra malária. O seu mecanismo de ação envolve a capacidade de alterar o pH no interior das células, atuando como uma base fraca, promovendo importantes alterações nas organelas celulares. Foi descoberto que a hidroxicloroquina tem a capacidade de estimular a resposta imune inata do hospedeiro, o que elencou esse medicamento como um potencial agente antiviral. Além disso, devido sua

capacidade de alterar o pH intracelular, o ambiente se torna mais hostil para o vírus, que perde a capacidade de produzir proteínas virais (CHOUDHARY; SHARMA, 2020).

A azitromicina é um antibiótico macrolídeo comumente utilizado no tratamento de infecções bacterianas do trato respiratório. Ela apresenta atividade contra um amplo espectro de patógenos, além de atividade antiviral contra alguns vírus de RNA como Zika, Influenza e o SARS-CoV-2. Um dos mecanismos antivirais da azitromicina inclui a modulação do pH intracelular, resultando na inibição da formação de autofagossomos. O SARS-CoV-2 depende da formação desses autofagossomos para escaparem da resposta imune do hospedeiro e assim se replicarem (CISMARU *et al.*, 2021).

No entanto, outras pesquisas subsequentes chegaram à conclusão que a terapia com hidroxicloroquina, assim como a combinação com azitromicina, não possuem eficácia que justifique a recomendação de seu uso no tratamento da Covid-19, e que a gravidade dos eventos adversos desencadeados por essas drogas torna o seu uso contraindicado (MILLER-HANDLEY *et al.*, 2020).

Esses estudos demonstraram ainda um sinergismo entre a hidroxicloroquina e a azitromicina, com potencialização da atividade antiviral e anti-inflamatória. Os resultados foram obtidos em estudos pré-clínicos com amostra pequena. Apesar de não haver ensaios clínicos garantindo a eficácia e segurança desses medicamentos, ambos começaram a ser amplamente prescritos, e desde então, efeitos adversos atribuídos principalmente à combinação da hidroxicloroquina com a azitromicina surgiram em grande número de pacientes (SCOLARI, 2020).

Um estudo observacional realizado no Brasil apontou que reações adversas graves foram atribuídas ao uso da hidroxicloroquina por pacientes com COVID-19. A principal reação adversa grave relatada foi o prolongamento do intervalo QT, o que resultou em maior tempo de hospitalização ou óbito destes pacientes (MELO *et al.*, 2021).

### 2.3 Ivermectina

O mecanismo de ação da ivermectina sobre os parasitas envolve inibição da comunicação entre neurônio e músculo através de hiperestimulação do neurotransmissor inibitório GABA. Essa inibição impede que o parasita se alimente, culminando na sua morte. As atividades antivirais da ivermectina, ocorrem por diversos mecanismos, onde o principal é a inibição da proteína de transporte importina. Esse mecanismo é o responsável pela atividade antiviral de amplo espectro atribuída a ivermectina, já que grande parte dos vírus de RNA, incluindo o SARS-CoV-2 dependem da importina para adentrar as células hospedeiras (KAUR

*et al.*, 2021).

Outros mecanismos antivirais atribuídos à ivermectina incluem a modulação da resposta imune do hospedeiro com redução significativa da liberação de citocinas pró-inflamatórias, inibição alostérica de sítios de ligação utilizados pelo SARS-CoV-2, modulação de receptores P2X4 envolvidos em funções de homeostase dependentes de ATP, e o aumento da secreção de CXCL5, molécula envolvida na modulação da resposta imune. A eficácia dessas atividades em infecções virais, no entanto, não possui comprovação *in vivo*. O bloqueio da importina foi demonstrado *in vitro* em situações que não são reprodutíveis em humanos. Devido à baixa solubilidade da ivermectina no plasma, atribuída a sua alta taxa de ligação à albumina, as concentrações teciduais desse medicamento permanecem na ordem de nanogramas, mesmo após a administração de doses excessivas (KAUR *et al.*, 2021).

Durante vinte anos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) patrocinou um programa na África que tinha como objetivo controlar a oncocercose, doença causada pelo parasita *Onchocerca volvulus*. Dezenove países participaram do programa, e a população recebeu tratamento massivo com ivermectina. O programa teve fim em 2015 e foi levantada a hipótese de que a baixa taxa de infecção e mortalidade por COVID-19 nesses países estava relacionada com o uso da ivermectina, quando comparadas ao restante dos países africanos que não estavam incluídos no programa. Isso poderiam ser em decorrência de uma possível atividade residual da ivermectina, que estaria proporcionando imunidade a essa população (GUERRERO *et al.*, 2020).

#### 2.4 lesão renal e COVID-19

O vírus SARS-CoV-2 entra nas células hospedeiras por meio da adesão da proteína Spike (S) expressa na superfície do vírus ao receptor de membrana da Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ECA2). Uma vez dentro da célula, o vírus se evade da resposta imune por meio da sua capacidade de formar autofagossomos. Apesar do pulmão ser o órgão alvo do SARS-CoV-2, o vírus pode apresentar tropismo por células do sistema renal, que também expressam a ECA2, podendo causar danos ao sistema renal (DURVASULA *et al.*, 2020).

Outra possível causa do acometimento renal nos pacientes com COVID-19 é o processo inflamatório sistêmico exacerbado que acarreta na baixa perfusão dos túbulos renais. A administração de medicamentos nos pacientes internados com complicações decorrentes da COVID-19 pode contribuir com a piora da função renal devido à nefrotoxicidade de algumas substâncias, como também a interação entre as várias substâncias administradas durante a internação hospitalar causando lesão renal (SUASSUNA *et al.*, 2020).



### 3. METODOLOGIA

A revisão integrativa foi realizada através das bases de dados Scielo, PubMed, Google Acadêmico, Capes e BVS, onde inicialmente foram encontrados estudos recentes (2020-2021) por meio da utilização dos descritores: Ivermectina, Hidroxicloroquina, Azitromicina, COVID-19 e Lesão renal, em termos individuais e combinações utilizando o operador booleano “AND”. Foram incluídos na revisão estudos com tema relevante citados pelos artigos previamente selecionados para maior aprofundamento. Após a revisão dos artigos selecionados, houve a necessidade de buscar estudos publicados anteriormente à pandemia da COVID-19 com os termos: Antiviral, SARS-CoV e MERS-CoV, associados ao termo Ivermectina.

Dos artigos encontrados foram selecionados 63 após a leitura do título. Em seguida, foi realizado a leitura dos resumos e selecionados 46 artigos para leitura completa. Destes, 24 foram utilizados para compor a presente revisão integrativa. Não foram encontrados artigos atribuindo comprometimento do sistema renal à ivermectina. Dentre os medicamentos analisados, a hidroxicloroquina apresentou o maior número de estudos descrevendo reações adversas atribuídas ao seu uso nos pacientes com COVID-19, seguido da azitromicina. Essas reações, no entanto, não envolviam o sistema renal. O acometimento dos rins esteve relacionado principalmente a um dano causado pelo vírus, de maneira direta ou indireta.

### 4. RESULTADOS

Em relação a azitromicina em associação com a hidroxicloroquina, ambas são capazes de promover uma resposta antiviral rápida e eficiente. Este sinergismo, porém, pode resultar na potencialização dos efeitos adversos, aumentando assim a ocorrência de arritmias e complicações cardíacas decorrentes do prolongamento do intervalo QT (JANIK *et al.*, 2021).

Caly *et al.* (2020) desenvolveram estudos *in vitro* que demonstraram que a ivermectina tem potencial inibitório contra alguns vírus de RNA como HIV, DENV e SARS-CoV. Baseados nesses estudos anteriores, eles testaram a atividade da ivermectina contra o vírus SARS-CoV-2, infectando células Vero/hSLAM com o vírus e adicionando em seguida a ivermectina. O estudo revelou que a ivermectina provocou inibição da atividade viral, em 24 horas, de 99,8%, eliminando totalmente o material viral em 48 horas.

Conforme supracitado, a entrada do vírus nas células hospedeiras é mediada por uma proteína denominada SPIKE (S), a ivermectina se liga entre a proteína Spike presente na superfície do SARS-CoV-2 e a membrana da ECA2, impedindo a interação do vírus com a

célula hospedeira (LEHRER; RHEINSTEIN, 2020).

Além disso, o mecanismo da ivermectina envolvido na redução da carga viral do SARS-CoV-2 ocorre por inibição da importina. A importina é uma proteína envolvida no transporte intracelular de proteínas. A ivermectina age dissociando as subunidades receptoras alfa e beta dessa proteína, impedindo o transporte de proteínas do vírus para o interior das células hospedeiras (ESPINO; CRUZ, 2021).

Uma pesquisa sistemática utilizando meta-análise apontou as principais doenças subjacentes presentes nos pacientes hospitalizados com COVID-19, e são elas: hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, tabagismo, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), malignidade e doença renal crônica. Vários medicamentos estão sendo investigados em ensaios clínicos (EMAMI et al., 2020).

Um estudo de coorte retrospectivo realizado em dois hospitais do Reino Unido com 4.759 pacientes, que teve dentre os seus objetivos avaliar a Lesão renal aguda nos pacientes hospitalizados, a pesquisa apontou que a COVID-19 frequentemente causa a lesão renal, e a associação das duas complicações está relacionada com a maior taxa de mortalidade quando comparada de forma isolada com os casos de COVID-19 sem a presença lesão renal, isso demonstra a importância do desenvolvimento de estudos capazes de abordar a farmacoterapia e seus efeitos no sistema renal nos pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 (NUGENT et al., 2021)

## **5. DISCUSSÃO**

Scolari (2020), em seu artigo de revisão, trouxe uma análise das características dos principais fármacos inseridos como potencialmente eficazes contra o SARS-CoV-2 na América Latina. Dentre os fármacos analisados está a hidroxicloroquina. O autor faz uma comparação entre o ensaio clínico realizado por Gautret *et al.* (2020), o qual obteve resultados favoráveis ao uso da hidroxicloroquina. Scolari (2020) ressalta que apesar do perfil de segurança da hidroxicloroquina ser conhecido, existem associações desse medicamento a efeitos adversos cardíacos, especialmente quando associado a outros fármacos, como a azitromicina.

A azitromicina isolada não apresentou atividade antiviral relevante. Sua eficácia esteve atribuída à terapia combinada com a hidroxicloroquina, devido a interação sinérgica que ocorre entre eles. De acordo com o estudo de Gautret *et al.* (2020), o sinergismo entre esses fármacos foi descoberto por acaso, ao acrescentar a azitromicina na terapia para prevenir acometimento pulmonar dos pacientes por infecções oportunistas. Os benefícios desse sinergismo não foram

comprovados, pois os riscos atribuídos à combinação foram superiores ao risco da hidroxicloroquina utilizada em monoterapia, aumentando a ocorrência de complicações cardíacas.

A ivermectina demonstrou um perfil de segurança superior aos demais fármacos, não estando associada a eventos adversos graves. Há ensaios clínicos realizados na Argentina e no Egito demonstrando a eficácia do tratamento da COVID-19 com a ivermectina, assim como a quimioprofilaxia após contato com pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2 (ESPINO; CRUZ, 2021).

Um estudo realizado em animais demonstrou efeitos da ivermectina sobre a resposta imune durante a infecção. O efeito modulador conferido pela ivermectina sobre o sistema imune de hamsters infectados com o SARS-CoV-2 resultou na diminuição dos sintomas inflamatórios relacionados à forma grave da Covid-19. Apesar de não terem sido demonstrados efeitos sobre a depuração da carga viral, os autores defendem o uso da ivermectina para a redução dos sintomas provocados pela resposta imune exacerbada (DE MELO *et al.*, 2021).

Ahmed *et al.* (2021), em um ensaio clínico realizado em Bangladesh, analisaram a eficácia da ivermectina na depuração viral, assim como sua segurança quando utilizado nos pacientes internados com sintomas leves da COVID-19. A administração do fármaco ocorreu ao longo de 5 dias e houve redução significativa no tempo de eliminação viral no grupo que recebeu o tratamento. Os autores destacam que além da possível ação antiviral conferida pela ivermectina, o seu uso nos períodos iniciais da doença poderia evitar complicações decorrentes da resposta inflamatória exacerbada.

Person *et al.* (2021) realizaram uma sinopse de evidências disponíveis sobre a eficácia da ivermectina contra o SARS-CoV-2. Foram encontrados três ensaios clínicos e dois estudos retrospectivos que demonstraram benefícios relacionados ao uso da ivermectina, porém todos esses estudos apresentam baixo nível de evidência e possibilidade de viés devido a fatores como amostragem pequena ou tratamento simultâneo dos pacientes com outras drogas. Não foram descritas reações adversas importantes atribuídas a terapia com ivermectina.

O esquema utilizado com ivermectina têm mostrado melhora no quadro clínico dos pacientes. As alterações nas funções hepáticas e renais dificultam o metabolismo e a excreção de diversos medicamentos, porém, não foi encontrado relatos sobre malefícios da ivermectina. Vários estudos apontaram o aumento das anormalidades hepática e renal após a infecção do SARS-CoV-2, o que pode significar a evolução do COVID-19 ou a repercussão dos medicamentos utilizados (RISMANBAF; ZAREI, 2020).

## 6. CONCLUSÃO

A utilização de fármacos de maneira isolada ou combinada durante a pandemia e a prevalência da lesão renal associada ao COVID-19 coloca em questão o perfil de segurança dos principais medicamentos amplamente administrados nos pacientes hospitalizados. O acometimento renal, além de ser um importante fator de mortalidade nos pacientes com COVID-19, pode levar a um aumento da ocorrência de toxicidade medicamentosa, devido a redução da excreção dos medicamentos utilizados no tratamento desses pacientes.

A hidroxicloroquina é excretada por cerca de 50% pelos rins, e apresenta taxa de depuração lenta, podendo ocorrer acúmulo no organismo e atingir níveis tóxicos, especialmente em pacientes com comprometimento da função renal. As evidências atuais que impulsionam a recomendação da ivermectina como tratamento ou profilático contra a COVID-19 são baseadas nos resultados de estudos nos quais demonstraram que seu uso apresenta efeito antiviral capaz de reduzir a carga viral do SARS-CoV-2.

Alguns ensaios clínicos atribuíram melhora do quadro de COVID-19 ao tratamento com a ivermectina, seja em terapia combinada ou isolada. No entanto, a confiabilidade desses estudos é baixa, devido limitações na metodologia como: o tamanho da população estudada, os critérios de inclusão da amostragem, e as doses administradas. Nesse contexto, ensaios clínicos bem estruturados são necessários para confirmar a eficácia da ivermectina na redução da carga viral em humanos.

A ivermectina, por possuir uma ampla margem de segurança em relação aos demais medicamentos, se manteve como opção terapêutica durante mais tempo. Em decorrência disso, os estudos envolvendo esse medicamento possuem uma diversidade maior, entretanto, ainda não há um consenso estabelecido em relação aos benefícios atribuídos ao seu uso nos pacientes com COVID-19.

## 7. REFERÊNCIAS

AHMED, Sabeena 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, 2021.

CALY, Leon et al. **The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro.** *Antiviral research*, v. 178, p. 104787, 2020.

CISMARU, Cosmin Andrei et al. COVID-19 and antimalarials. **Have we been doing it wrong all along?** *European Journal of Pharmacology*, v. 891, p. 173694, 2021.

CHOUHDARY, Renuka; SHARMA, Anil K. **Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance.** *New microbes and new infections*, v. 35, p. 100684, 2020.

DE MELO, Guilherme Dias et al. **Attenuation of clinical and immunological outcomes during SARS-CoV-2 infection by ivermectin.** *EMBO molecular medicine*, v. 13, n. 8, p. e14122, 2021.

DURVASULA, Raghu et al. **COVID-19 and kidney failure in the acute care setting: our experience from Seattle.** *American Journal of Kidney Diseases*, v. 76, n. 1, p. 4-6, 2020.

EMAMI, Amir et al. **Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID19: a Systematic Review and Meta-Analysis.** *Archives of Academic Emergency Medicine*. 8(1): e35, mar 2020.

GABARRE, Paul et al. **Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19.** *Intensive Care Med*. 46:1339–1348, jun. 2020.

GAUTRET, Philippe et al. **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.** *International journal of antimicrobial agents*, v. 56, n. 1, p. 105949, 2020.

GUERRERO, R.; BRAVO, L.; MUÑOZ, E.; GRILLO ARDILA, E.; GUERRERO, E. **COVID-19: The Ivermectin African Enigma.** *Colombia Médica*, v. 51, n. 4, p. e2014613, 7 dez. 2020.

MILLER-HANDLEY, Hilary; LUCKETT, Keith; GOVIL, Amit. **Treatment Options for COVID-19 in Patients with Reduced or Absent Kidney Function.** *Advances in Chronic Kidney Disease*, 2020.

JANIK, Edyta et al. **Existing Drugs Considered as Promising in COVID-19 Therapy.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 11, p. 5434, 2021.

Kaur, H., Shekhar, N., Sharma, S. et al. **Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-sync review with clinical and computational attributes.** *Pharmacol. Rep* 73, 736–749, 2021.

LAM-CABANILLAS, Eduardo et al. **Bases moleculares de la patogénesis de Covid-19 y estudios in silico de posibles tratamientos farmacológicos.** *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, v. 21, n. 2, p. 417-432, 2021.

LEHRER, Steven; RHEINSTEIN, Peter H. **Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2.** *in vivo*, v. 34, n. 5, p. 3023-3026, 2020.

LUQUE ESPINO, Julio César; PAREJA CRUZ, Arturo. **Seguridad y eficacia de ivermectina en tiempos de COVID-19.** *Horizonte Médico (Lima)*, v. 21, n. 1, 2021.

MELO, José Romério Rabelo et al. **Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, p. e00245820, 2021.

NUGENT, James et al. **Avaliação da lesão renal aguda e função renal longitudinal após alta hospitalar entre pacientes com e sem COVID-19.** JAMA Netw Open. 4 (3): e211095. doi: 10.1001. 2021.

PERSON, Osmar Clayton et al. **Intervenção com ivermectina para COVID-19 (SARS-CoV-2): sinopse baseada em evidências.** REVISTA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO, VOLUME 26, EDIÇÃO, p. 27, 2021.

POONEH, Rahimi; REZA, Aghasadeghi Mohammmd. **Prospective on Different Approaches for Vaccine Development Against COVID-19: past lessons and future challenges.** Vaccine Research, v. 6, n. 2, p. 14-17, dez. 2019.

RISMANBAF, Ali; ZAREI, Sara. **Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor.** Archives of academic emergency medicine, v. 8, n. 1, p. e17-e17, 2020.

SCOLARI, MJ. **Redescubriendo viejos conocidos: el posible papel de la hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina y teicoplanina en el tratamiento del COVID-19.** Rev. OFIL-ILAPHAR, Madrid, v. 30, n. 2, p. 127-130, 2020.

SUASSUNA, José Hermógenes Rocco et al. **Technical note and clinical instructions for Acute Kidney Injury (AKI) in patients with Covid-19:** Brazilian Society of Nephrology and Brazilian Association of Intensive Care Medicine. Braz. J. Nephrol., São Paulo, v. 42, n. 2, supl. 1, p. 22-31, 2020.

TANG, Wey et al. **Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial** BMJ 2020.