

EVOLUÇÃO DA GRAVIDADE DOS SINTOMAS DE PACIENTES COM COVID-19 TRATADOS COM ATAZANAVIR E IVERMECTINA: ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO

EVOLUTION OF THE SEVERITY OF SYMPTOMS IN PATIENTS WITH COVID-19 TREATED WITH ATAZANAVIR AND IVERMECTIN: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

EVOLUCIÓN DE LA SEVERIDAD DE LOS SÍNTOMAS EN PACIENTES CON COVID-19 TRATADOS CON ATAZANAVIR E IVERMECTINA: ESTUDIO DE COHORTE PROSPECTIVO

¹ Francisco Braz Milanez Oliveira

² Maísa Guimarães Silva Primo

³ Vanessa Brito de Carvalho Lira

⁴ José Miguel Luz Parente

⁵ Paulo Michel Pinheiro Ferreira

⁶ Maria do Carmo de Carvalho e Martins

⁷ Beatriz Fátima Alves de Oliveira

⁸ Jacenir Reis dos Santos Mallet

¹ Fundação Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz)
Piauí, Piauí, Brasil.

 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3841-0104>
² Universidade Federal do Piauí, Teresina,
Piauí, Brasil.

 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3584-3836>
³ Universidade Federal do Piauí, Teresina,
Piauí, Brasil.

 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9255-4961>
⁴ Universidade Federal do Piauí, Teresina,
Piauí, Brasil.

 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4563-2784>
⁵ Universidade Federal do Piauí, Teresina,
Piauí, Brasil.

 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6862-6497>
⁶ Universidade Federal do Piauí, Teresina,
Piauí, Brasil.

 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9107-2485>
⁷ Escritório Regional da Fiocruz no Piauí,
Teresina, Piauí, Brasil

 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0103-3309>
⁸ Fundação Oswaldo Cruz. Universidade
Iguacu- UNIG. Nova Iguaçu, Rio de Janeiro,
Brasil.

 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4728-7638>
Autor correspondente
Francisco Braz Milanez Oliveira

 Rua Luiz Pires de Lima, número 3770, Bairro
São João. CEP: 64. 047-020. Teresina, Piauí,
Brasil. Contato: +55(86) 9 995828-95
E-mail: brazmilanez@gmail.com
Submissão: 20-01-2023

Aprovado: 10-03-2023

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito de terapias farmacológicas com Atazanavir e Ivermectina sobre a evolução da gravidade dos sintomas de COVID-19. **Método:** Realizou-se um estudo observacional de coorte prospectivo, longitudinal, descritivo e analítico, com 87 pacientes sintomáticos ambulatoriais, acompanhados em duas Unidades Básicas de Saúde de referência para atendimento de COVID-19 em Teresina-Piauí, Brasil, no período de novembro a abril de 2021. Foram realizados exames *Reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) para confirmação da suspeita de infecção pelo novo coronavírus, além de avaliação sociodemográfica, somatoscópica, clínica e hematológica. **Resultados:** as coortes foram compostas por 35 participantes no grupo controle, 33 no grupo Atazanavir e 19 no grupo Ivermectina, com prevalência do sexo masculino, adultos jovens, de baixa renda e sobrepeso. Os sintomas mais frequentes relatados durante a infecção por COVID-19 foram: Tosse (n=67), Perda de apetite (n=59), Febre (n=57), Coriza (n=45), Diarreia (n=42), Cefaleia (n=39), Tontura (n=35), Náuseas (n=33), Pele fria (n=32), Palpitação (n=26) e Alteração do Humor (n=24). Evidenciou-se padrões de normalidade entre os parâmetros inflamatórios nas três coortes e alteração leucocitária e neutrofilia nas coortes que receberam as intervenções. Não houve diferença na evolução da gravidade dos sintomas de pacientes com COVID-19 tratados com Atazanavir e Ivermectina comparado ao grupo controle. A coorte tratada com Ivermectina vs Controle aumentou o risco de complicações gastrointestinais. **Conclusões:** os resultados não suportam o uso de ivermectina e atazanavir para redução da gravidade de sintomas de COVID-19.

Palavras-chave: Sinais e Sintomas; Sulfato de Atazanavir; Ivermectina; COVID-19.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effect of pharmacological therapies with Atazanavir and Ivermectin on the evolution of severity of COVID-19 symptoms. **Method:** A prospective, longitudinal, descriptive and analytical cohort observational study was carried out, with 87 symptomatic outpatients, followed in two Basic Health Units of reference for COVID-19 care in Teresina-Piauí, Brazil, in the period of November to April 2021. Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) tests were performed to confirm the suspected infection with the new coronavirus, in addition to sociodemographic, somatoscopic, clinical and hematological evaluation. **Results:** the cohorts consisted of 35 participants in the control group, 33 in the Atazanavir group and 19 in the Ivermectin group, with a prevalence of males, young adults, low-income and overweight. The most frequent symptoms reported during COVID-19 infection were: Cough (n=67), Loss of appetite (n=59), Fever (n=57), Coryza (n=45), Diarrhea (n=42), Headache (n=39), Dizziness (n=35), Nausea (n=33), Cold skin (n=32), Palpitations (n=26) and Mood Change (n=24). There was evidence of normality patterns between the inflammatory parameters in the three cohorts and leukocyte alteration and neutrophilia in the cohorts that received the interventions. There was no difference in the evolution of symptom severity in patients with COVID-19 treated with Atazanavir and Ivermectin compared to the control group. The Ivermectin-treated vs Control cohort had an increased risk of gastrointestinal complications. **Conclusions:** The results do not support the use of ivermectin and atazanavir to reduce the severity of COVID-19 symptoms.

Keywords: Signs and Symptoms; Atazanavir Sulfate; Ivermectin; COVID-19.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto de las terapias farmacológicas con Atazanavir e Ivermectina sobre la evolución de la severidad de los síntomas de COVID-19. **Método:** Se realizó un estudio observacional de cohorte prospectivo, longitudinal, descriptivo y analítico, con 87 pacientes ambulatorios sintomáticos, seguidos en dos Unidades Básicas de Salud de referencia para la atención de la COVID-19 en Teresina-Piauí, Brasil, en el período de noviembre a abril de 2021. Se realizaron pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para confirmar la sospecha de infección por el nuevo coronavirus, además de evaluación sociodemográfica, somatoscópica, clínica y hematológica. **Resultados:** las cohortes estuvieron conformadas por 35 participantes en el grupo control, 33 en el grupo Atazanavir y 19 en el grupo Ivermectina, con predominio del sexo masculino, adultos jóvenes, de bajos recursos económicos y con sobrepeso. Los síntomas más frecuentes reportados durante la infección por COVID-19 fueron: Tos (n=67), Pérdida de apetito (n=59), Fiebre (n=57), Coriza (n=45), Diarrea (n=42), Dolor de cabeza (n=39), Mareos (n=35), Náuseas (n=33), Piel fría (n=32), Palpitaciones (n=26) y Cambio de humor (n=24). Se evidenció patrones de normalidad entre los parámetros inflamatorios en las tres cohortes y alteración leucocitaria y neutrofilia en las cohortes que recibieron las intervenciones. No hubo diferencia en la evolución de la severidad de los síntomas en pacientes con COVID-19 tratados con Atazanavir e Ivermectina en comparación con el grupo control. La cohorte tratada con ivermectina frente a la de control tuvo un mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales. **Conclusiones:** Los resultados no respaldan el uso de ivermectina y atazanavir para reducir la gravedad de los síntomas de COVID-19.

Palabras clave: Signos y Síntomas; Sulfato de Atazanavir; Ivermectina; COVID-19.

INTRODUÇÃO

O coronavírus-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) é o patógeno responsável pela pandemia da doença de coronavírus 2019 (COVID-19), que resultou em crises globais de saúde e recursos de saúde sobrecarregados, tornando-se a primeira pandemia de doença infecciosa no século XXI ⁽¹⁾.

À medida que a população de pacientes recuperados da COVID-19 cresce, novas evidências científicas e clínica a reconhecem como uma doença que pode afetar múltiplos órgãos, com um amplo espectro de manifestações variáveis, de sinais e sintomas persistentes e prolongados após a fase aguda ⁽²⁾.

Relatos iniciais sugerem uma constelação de sintomas comuns na infecção por SARS-CoV-2, que se enquadram em quatro categorias diferentes: sistêmicos, respiratórios, gastrointestinais e cardiovasculares ⁽²⁾ como fadiga, dispneia, dor torácica, distúrbios cognitivos, artralgia e mialgia ⁽³⁻⁴⁾. A perda de olfato e paladar também é um preditor potencial de COVID-19, além da combinação de outros sintomas, incluindo alta temperatura, tosse seca persistente, perda de apetite, dor de garganta e cefaleia ⁽⁵⁾, podendo apresentar-se de forma assintomática (sem sintomas), como uma doença respiratória leve a moderada; ou evolui de forma grave, como pneumonia por COVID-19. Os sintomas da pneumonia por COVID-19 incluem falta de ar, perda de apetite, confusão, dor ou pressão no peito e temperatura alta (acima de 38 °C) ⁽²⁾.

Com base nas características da doença, na linhagem do vírus, na velocidade de surgimento de novas variantes, a princípio, a comunidade científica considerou como primeira linha de tratamento mundial os medicamentos que apresentaram resultados positivos no tratamento de condições semelhantes, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) ⁽⁶⁾. Estudos experimentais foram então desenhados em vários países testando diferentes intervenções promissoras com propriedades antivirais, anti-inflamatórias e imunomoduladoras no estágio inicial de infecção por COVID-19. Devido à evidência de atividade contra SARS-CoV-2 in vitro e em modelos animais, pesquisas com Ivermectina (antiparasitário) e Sulfato de Atazanavir (antiviral) atraíram o interesse da comunidade científica global e entre os formuladores de políticas, revelando a necessidade de ensaios clínicos para determinar seus efeitos na sintomatologia e carga viral. ⁽⁶⁻⁷⁾

Em doses específicas, comprimidos de Ivermectina são aprovados como tratamento para alguns vermes parasitas, e existem formulações tópicas para piolhos e doenças da pele, como rosácea. No entanto, os dados atualmente disponíveis não mostram eficácia da Ivermectina contra a COVID-19 ⁽⁶⁾.

O Atazanavir é outro medicamento direcionado ao HIV/AIDS que foi usado como uma opção de tratamento do COVID-19. É um dos 10 inibidores de protease do HIV aprovados pela *Food and Drug Administration* e pode efetivamente reduzir a carga viral do HIV a

níveis indetectáveis. Estudos de bioinformática mostram que esse medicamento pode ser capaz de inibir enzimas vitais do SARS-CoV-2, como helicase e 3CLpro tornando-o um candidato viável ao tratamento da COVID-19⁽⁷⁾.

Devido às primeiras evidências do uso de Atazanavir e Ivermectina e sua atividade contra SARS-CoV-2 *in vitro* e em modelos animais, este estudo teve como hipótese uma melhor resposta terapêutica na redução das manifestações sintomatológicas provocadas pelo uso destas intervenções farmacológicas comparadas à coorte tratada com medicação de controle. Para tal, objetivou-se avaliar, de forma prospectiva, os efeitos de terapias farmacológicas com Atazanavir e Ivermectina sobre a evolução das manifestações sintomatológicas da COVID-19.

Frente à rápida evolução da doença, considerando a expressiva taxa de morbimortalidade de casos confirmados no mundo, e à ausência ou a baixa oferta de um esquema terapêutico específico para tratamento de pacientes diagnosticados com COVID-19, este estudo justifica-se por somar esforços e evidências clínicas do uso *in vivo* de terapias medicamentosas reaproveitadas que possam contribuir na diminuição do risco de complicações, para redução do tempo de resolução dos sintomas e na progressão da doença, evitando formas graves, hospitalizações e mortes.

MÉTODOS

Estudo observacional, de coorte prospectivo por 06 meses, longitudinal, descritivo e analítico,

no qual o principal fator de risco foi a condução do tratamento com as duas drogas em estudo e um possível agravamento das alterações na manifestação sintomatológica pela doença, detectado pelo monitoramento dos pacientes e o principal desfecho foi a evolução da gravidade dos sintomas de COVID-19 até 180 dias do início do tratamento. Este estudo está em conformidade com as diretrizes do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)⁽⁸⁾ e é um braço de pesquisa do projeto guarda-chuva intitulado “Estudo Clínico Randomizado dos efeitos de Atazanavir, Daclatasvir e Ivermectina em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado de COVID-19”.

O tamanho da amostra seguiu um critério de conveniência no sentido de viabilizar a coleta de dados, realizado em duas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de referência para Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) da cidade de Teresina (Piauí, Brasil), atendendo aos critérios de seleção: maiores de 18 anos de idade, de ambos os sexos, que apresentassem sintomas gripais agudos leves (febre, tosse seca, dispneia, dor torácica, perda do paladar e/ou olfato) diagnosticados em até 5 dias do início dos sintomas no momento do atendimento ambulatorial ou pacientes já positivos para SARS-Cov-2 (PCR-RT realizado até o 5º dia do início dos sintomas). A distribuição da amostra entre os braços de estudo foi definida por sorteio aleatório, incluindo-se 156 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e finalizaram o acompanhamento.

Os procedimentos para a coleta de dados foram os que seguem:

1. Todos os pacientes com síndrome gripal que buscaram atendimento nas UBS com pronto atendimento em COVID-19 selecionadas, de novembro de 2020 a Abril de 2021, foram convidados a participar do estudo. A seguir, foi realizada uma triagem para confirmação de diagnóstico de COVID-19 e determinação de elegibilidade para inclusão no estudo.

2. Ao aceitar participar do estudo, os pacientes passavam a integrar a base de dados do ensaio clínico e para tal eram submetidos a exames de RT-PCR (para confirmação da suspeita de infecção pelo novo coronavírus), aferição de peso (kg), altura (m), Índice de Massa Corpórea (Kg/m^2), hemograma completo, proteína C-reativa, lactato desidrogenase (LDH), creatinina, amilase, creatina quinase fração MB, D-dímero, transaminases (TGO e TGP).

A avaliação nutricional foi avaliada por meio de medidas antropométricas como peso e altura. As amostras de sangue periférico foram coletadas na UBS, centrifugadas e corretamente transportadas sob refrigeração para o setor de Hematologia e Bioquímica do Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí (HU-UFPI). Para avaliação do hemograma utilizou-se o método citometria de fluxo. Os pacientes fizeram 3 testes de diagnóstico por RT-PCR para SARS-Cov-2: no tempo D0 (Dia zero, no momento da 1ª consulta), D4 (4º dia após o início do tratamento) e no D8 (8º dia após o início do tratamento).

3. Após 24 horas, os pacientes retornavam à Unidade Básica de Saúde para recebimento de resultado do teste: Se teste RT-PCR negativo para COVID-19, o paciente era excluído do estudo e recebia resultado da análise clínica do hemograma e bioquímico. Se teste positivo, o paciente era submetido a entrevistas mediante aplicação de formulário, com perguntas fechadas e algumas semi-abertas de forma a estabelecer uma caracterização socioeconômica, clínica e somatoscópica da COVID-19.

4. Em seguida, os pacientes eram encaminhados com resultados dos exames para atendimento médico e alocados de forma randômica e homogênea em um dos braços do estudo (Controle, Atazanavir ou Ivermectina) para iniciar o tratamento no D1 (dia 1):

a) Grupo A: Tratamento de suporte [(analgésicos/antitérmicos (paracetamol, dipirona)];

b) Grupo B: Sulfato de Atazanavir [300 mg duas vezes no dia 1 (D₁) e uma vez ao dia por 6 dias];

d) Grupo D: Ivermectina [6 mg por 30 kg, sendo no máximo 18 mg por dia por até 3 dias]

5. Até ao final do acompanhamento, os pacientes responderam a um questionário de sintomas durante a fase aguda de infecção por COVID-19, diariamente nos primeiros 10 dias, semanalmente entre o 11º e 30º e mensalmente nos próximos 150 dias acompanhados por telefone e/ou aplicativos de Telemedicina quanto ao surgimento de efeitos adversos.

Os dados foram organizados no Excel®, versão 2019, com a codificação das variáveis. Posteriormente, foram exportados e analisados

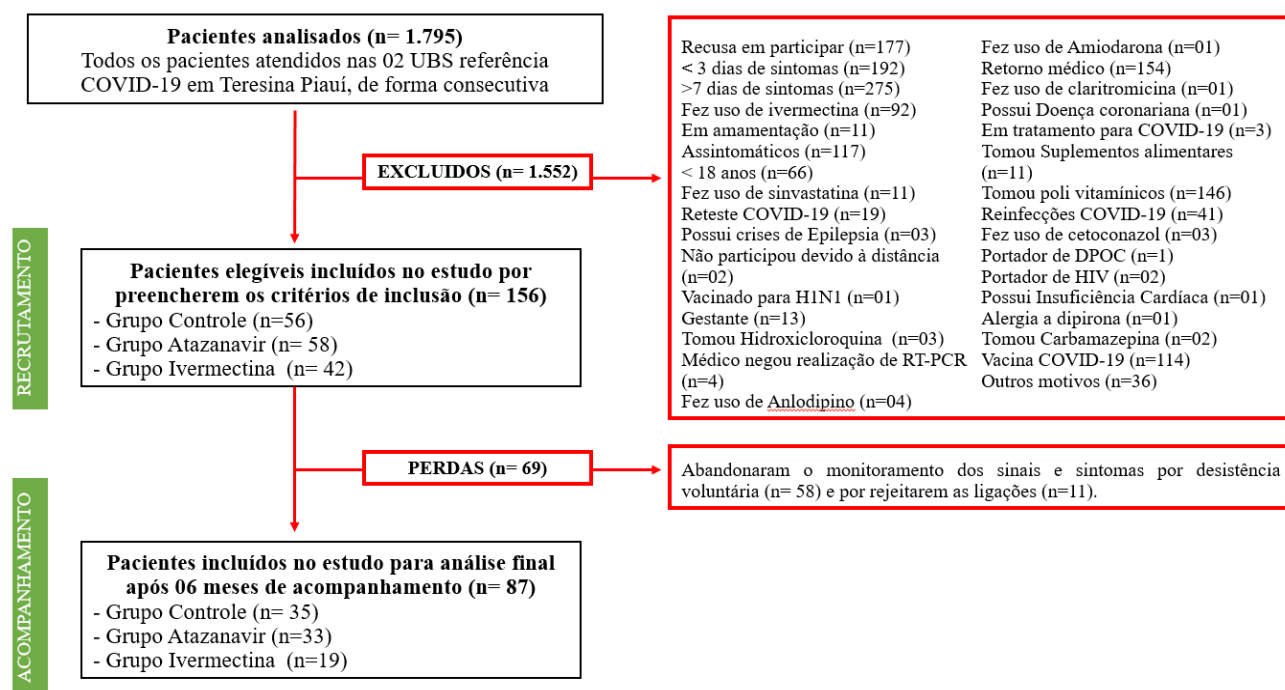
através do software Stata versão 13.1 (StataCorp, College Station, Texas). O desfecho clínico primário foi a evolução da gravidade dos sintomas de COVID-19 até 180 dias do início do tratamento com ivermectina e atazanavir versus placebo avaliado por um gráfico de Kaplan-Meier e comparado com um teste de log-rank. Os HRs e ICs de 95% para a incidência cumulativa de resolução dos sintomas em ambos os grupos de tratamento foram estimados usando o modelo de riscos proporcionais de Cox. A suposição de risco proporcionais foi testada por meio do teste de Schoenfeld. A significância estatística foi estabelecida em $P < 0,05$, por meio dos Testes estatísticos: Kruskal-Wallis, Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher.

A pesquisa foi realizada de acordo com as recomendações contidas na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e aprovada com N° CAAE:36306720.1.0000.8050.

RESULTADOS

Durante o período de coleta de dados foram recrutados 1.795 pacientes sintomáticos suspeitas de infecção por COVID-19 nas 02 UBS incluídas no estudo. Com base nos critérios de

seleção, houve uma taxa de exclusão de 86,4% (1.552 pacientes) por motivos de: estar fora do tempo ideal de sintomatologia, recusa, ser assintomático, menores de 18 anos, terem feito uso de automedicação como polivitamínicos, gestantes, ter recebido a primeira dose da vacina contra COVID-19, dentre outros. Foram recrutados 156 (13,6%) pacientes elegíveis que inicialmente consentiram em participar do estudo e atenderam aos critérios de inclusão, com distribuição aleatória em três braços do estudo. Destes, 44,2% (n=69) foram excluídos por abandonarem o acompanhamento dos sinais e sintomas por desistência voluntária ou por rejeitarem as ligações. O seguimento amostral foi composto por 87 participantes que finalizaram o acompanhamento ao longo dos seis meses após infecção por COVID-19, distribuídos nas coortes de intervenção Atazanavir (n=58) e Ivermectina (n=19), comparado ao grupo tratado com medicação controle (n=35), como mostra a Figura 1, que representa um esquema detalhado das perdas de unidades amostrais ao longo do estudo, desde o recrutamento até o acompanhamento, incluindo as causas que motivaram as mesmas.

Figura 1 – Fluxograma de alocação dos participantes do estudo nas coortes analisadas e possíveis perdas

A amostra tratada com medicação de controle sintomatológico foi composta por 35 participantes, sendo 12 (34,3%) do sexo feminino e 23 (65,7%) do sexo masculino, com idade média de 35,4 anos. A maioria possuía companheiro(a) (60%), tinham renda maior que um (01) salário mínimo (60%) e estado nutricional eutróficos (55,9%). Os pacientes tratados com Atazanavir eram na sua maioria homens (60,4%) com média de idade de 33,4 anos, solteiros (60,6%), de baixa renda (até um salário mínimo) (57,6%) e acima do peso ideal para a idade (60,6%). Os pacientes tratados com Ivermectina somaram o menor número de participantes, com prevalência também para o

sexo masculino (57,9%) e média de idade de 34,2 anos, possuíam companheiras (63,2%), baixa renda salarial (58,9%) e estavam acima do peso ideal para a idade (63,2%). Os dados sociodemográficos da amostra do grupo de controle e pacientes que receberam a intervenção estão apresentados na Tabela 1.

Não foi evidenciado diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo ($p=0,882$), faixa etária ($p=0,943$), estado civil ($p=0,172$), renda ($p=0,293$), estado nutricional ($p=0,126$) e presença de comorbidades ($p=0,123$) entre os grupos de intervenção e controle, indicando que estas variáveis foram bem controladas.

Tabela 1 – Caracterização sociodemográfica dos pacientes sintomáticos para COVID-19 segundo grupo controle e grupo de intervenção Atazanavir e Ivermectina. Teresina-PI, 2022. (n=87).

Variáveis	Total		Grupos				P*		
	n	%	Controle		Atazanavir			Ivermectina	
			n	%	n	%	n	%	
Sexo									0,882

Feminino	33	37,9	12	34,3	13	39,4	08	42,1	
Masculino	54	62,1	23	65,7	20	60,4	11	57,9	
Faixa etária (anos)									0,943
18-30	31	35,7	14	40,0	10	30,3	07	36,8	
31-44	35	40,2	13	37,1	14	42,4	08	42,1	
45-58	21	21,1	08	22,9	9	27,3	04	21,1	
Média	35,1	11,2	35,4	10,9	33,4	11,9	34,2	10,8	0,910
Estado civil									0,172
Sem companheiro	41	47,1	14	40,0	20	60,6	07	36,8	
Com companheiro	46	53,9	21	60,0	13	39,4	12	63,2	
Renda									0,293
Até 1 SM	44	50,6	14	40,0	19	57,6	11	58,9	
≥ 1 SM	43	49,4	21	60,0	14	42,2	08	42,1	
Estado nutricional									0,126
Baixo peso	04	4,7	-	-	4	1,1	-	-	
Eutrófico	35	40,7	19	55,9	9	27,3	07	36,8	
Sobrepeso	24	27,9	8	23,5	10	30,3	06	31,6	
Obesidade	23	26,7	7	20,6	10	30,3	06	31,6	
Comorbidade									0,123
Sim	19	21,8	09	25,7	09	27,3	01	5,3	
Não	68	78,2	26	74,3	24	72,7	18	94,7	
Total	87	100,0	35	100,0	33	100,0	19	100,0	-

Legenda:

SM: salário mínimo

¹Teste estatístico utilizado: Kruskal-Wallis

²Teste estatístico utilizado: Qui-quadrado de Pearson

As variáveis relacionadas às alterações hematológicas coexistentes nos pacientes no momento da COVID-19 aguda, estão resumidas na Tabela 2. Não foram observadas alterações eritrocitárias na série vermelha do sangue e nem alterações plaquetárias. Os parâmetros inflamatórios (proteína C-reativa [PCR], leucócitos, Hemoglobina e enzimas hepáticas) estavam na faixa normal para a maioria dos pacientes entre as coortes. Já na série branca do sangue, verificou-se alteração leucocitária com diferença estatisticamente significativa ($p=0,002$) e maiores valores quantitativos de neutrófilos nas coortes tratadas com as intervenções (Atazanavir= 57mm^3 e Ivermectina= 56mm^3) quando comparado ao grupo controle de pacientes (50mm^3), indicando maior resposta

imune do organismo ao processo infeccioso-inflamatório ainda na fase aguda da infecção para progressão da doença. A caracterização clínica dos pacientes revela prevalência de pacientes eutróficos (40,7%).

A coorte tratada com Atazanavir apresentou prevalência de alterações somatoscópicas como Perda de Appetite (69,7) Febre (54,6%), Falta de ar (39,4%), Alteração do humor (39,4%) e Tontura (39,4%). Já a coorte tratada com Ivermectina relatou prevalência de sintomas como Perda de apetite (84,2%), Tosse (68,4%), Coriza (68,4%), Febre (57,9%), Diarreia (52,6%), cefaleia (47,4%) e Pele fria (47,4%). A coorte de grupo controle mostrou-se mais sintomatológica quando comparada às coortes

que receberam intervenção, conforme Tabela 3 a seguir.

Tabela 3 – Distribuição da frequência de sintomas auto relatados pelos pacientes sintomáticos para COVID-19 segundo coortes do estudo acompanhadas por um período de 06 (seis) meses. Teresina-PI, 2022.

Sintomas	Controle (n=35)	Atazanavir (n=33)	Ivermectina (n=19)
	n (%)	n (%)	n (%)
Febre	29 (82,9)	18 (54,6)	11 (57,9)
Tosse	29 (82,9)	25 (75,8)	13 (68,4)
Calafrio	3 (8,6)	-	-
Cansaço	5 (14,3)	7 (21,2)	1 (5,3)
Falta de ar	9 (25,7)	13 (39,4)	5 (26,3)
Dor de garganta	6 (17,1)	2 (6,1)	-
Dor de estômago	1 (2,9)	-	-
Coriza	20 (57,1)	12 (36,4)	13 (68,4)
Fraqueza	5 (14,9)	4 (12,1)	2 (10,5)
Diarreia	23 (65,7)	9 (27,3)	10 (52,6)
Náuseas	17 (48,6)	10 (30,3)	6 (31,6)
Cefaleia	21 (60,0)	9 (27,3)	9 (47,4)
Vômito	5 (14,3)	-	4 (21,1)
Perda de apetite	20 (57,1)	23 (69,7)	16 (84,2)
Perda de olfato	9 (25,7)	8 (24,2)	2 (10,5)
Perda de paladar	6 (17,4)	10 (30,3)	3 (15,8)
Pele fria	13 (37,1)	10 (30,3)	9 (47,4)
Dor no corpo	6 (17,1)	10 (30,3)	5 (26,3)
Tontura	14 (40,0)	13 (39,4)	8 (42,1)
Palpitações	13 (37,1)	7 (21,2)	6 (31,6)
Alterações no humor	5 (14,3)	13 (39,4)	6 (31,6)
Alterações na visão	6 (17,4)	9 (27,3)	4 (21,1)

Tabela 2 – Achados laboratoriais e clínicos após o início dos sintomas de COVID-19 segundo grupo controle e grupos de intervenção Atazanavir e Ivermectina. Teresina-PI, 2022. (n=87).

Variáveis	Total		Grupos						P*
			Controle		Atazanavir		Ivermectina		
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR	Mediana	IQR	
Peso (kg)	71,6	24,4	69,4	21,1	71,6	27,6	74,2	35,2	0,712
Altura (m)	1,7	0,1	1,7	0,1	1,71	0,1	1,7	0,1	0,617
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	25,3	7,8	24,7	6,3	26,2	8,9	25,7	6,7	0,579
Hemácias (milhões/mm ³)	5,1	0,7	5,2	0,8	5,1	0,7	4,9	1,0	0,345
Hemoglobina (g/dL)	14,7	2,2	15,1	1,8	15,1	1,9	14,3	2,4	0,102
Hematócrito (%)	45,2	2,2	45,3	4,9	45,2	5,5	43,0	5,2	0,112
Volume Corpuscular médio – VCM (fL)	86,9	6,9	86,7	6	88,2	8,1	86,6	10,8	0,509
Hemoglobina Corpuscular Média – HCM (pg)	28,6	3,4	28,3	3	29	3,6	28,5	3,2	0,100
Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média - CHCM (g/dL)	32,4	1,8	32,3	1,5	32,6	1,8	32,3	1,9	0,182
Amplitude de Distribuição dos Glóbulos Vermelhos - RDW (%)	13,3	1,3	13,5	1,6	13,1	1,1	13,4	1,6	0,788
Leucócitos (10 ³ /mm ³)	05	2,2	05	2,6	4,8	1,4	5,5	3,5	0,368
Neutrófilos segmentados (10 ³ /mm ³)	54	15,6	50	19	57	15,7	56	17,6	0,002
Linfócitos (10 ³ /mm ³)	30	13,5	33	14,9	27,8	13	30	14,6	0,101
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	196	72	203	65	189	48	196	89	0,534
Proteína C reativa – PCR (mg/L)	4,5	6,0	3,3	4,1	6,1	7,2	4,8	5,7	0,06
Desidrogenase Láctica – LDH (U/L)	365,5	90	354	81	371	90	378	76	0,271
Creatinina (mg/dL)	0,93	0,3	0,93	0,3	0,95	0,2	0,8	0,2	0,254
Troponina (ng/mL)	1,5	0	1,5	0	1,5	1,1	1,5	0	0,566
D-dímero (ng/mL)	260,7	203,1	257,7	176,9	260,7	253	267,6	292,2	0,241
Aspartato Aminotransferase – AST/TGO (U/L)	28	18	28	16	29	25	25	16	0,470
Alanina Aminotransferase – ALT/TGP (U/L)	33	30	37	49	33	27	28	22	0,685
Amilase (U/L)	64	28	63	32	64	31	66	29	0,883
Bilirrubina total (mg/dL)	0,47	0,3	0,49	0,3	0,46	0,3	0,41	0,3	0,697
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,08	0,1	0,08	0,9	0,09	0,9	0,08	0,1	0,695
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,38	0,2	0,4	0,3	0,38	0,2	0,32	0,2	0,627
Creatina Quinase – CK-MB (U/L)	12,3	9,7	12,5	9,8	12	9,3	13,6	9,7	0,732

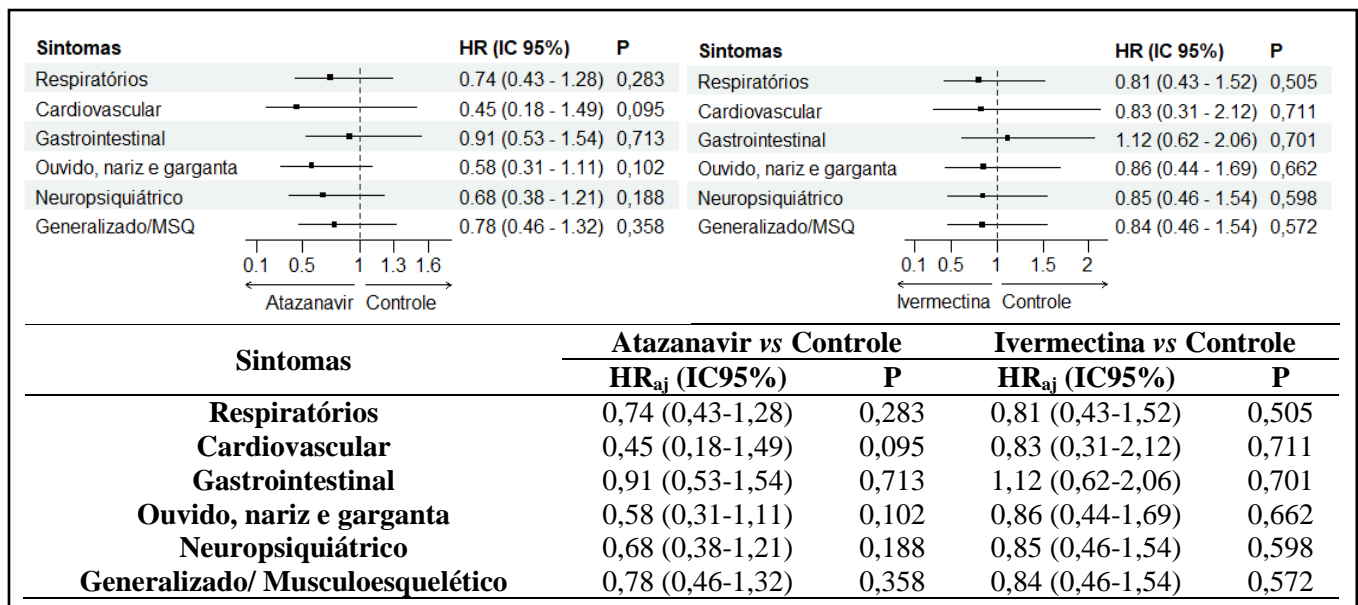
Legenda:

Os valores são: medianas (IQRs= intervalo interquartis) para resumir a respectiva variável para descrever a classificação com relação aos limites do normal.

Quanto ao desfecho primário do estudo, não houve diferença sobre o efeito das duas intervenções na gravidade dos sintomas, comparado ao grupo controle ao longo dos 180 dias de acompanhamento. A coorte tratada com Ivermectina vs Controle

aumentou o risco de complicações gastrointestinais (HR_{aj} 1,12 [IC95% 0,62 a 2,06]; $P = 0,701$) comparada à coorte Atazanavir vs Controle (HR_{aj} 0,91 [IC95% 0,53 a 1,54]; $P = 0,713$), como mostra a Figura 2.

Figura 2 – Efeito do Atazanavir e Ivermectina na evolução da gravidade de sintomas de COVID-19. Teresina-PI, 2022.



Legenda:

HR_{aj} : Hazard Ratio ajustado para sexo, idade (anos) e valor de neutrófilos segmentados. Teste risco proporcionais de Schoenfeld: $p > 0,05$. Sintomas graves analisados: Respiratórios (tosse e dispneia), Cardiovascular (palpitações), Gastrointestinais (diarreia e náusea), Olho, nariz e garganta (perda do olfato e paladar), Neuropsiquiátrico (cefaleia), Generalizados (febre, dor no corpo e cansaço).

DISCUSSÃO

Conhecer a somatoscopia clínica da doença pode auxiliar no diagnóstico ou definir que uma pessoa está infectada pelo SARS-CoV-2, quando as unidades de saúde não dispõem de exames laboratoriais suficientes, podendo ainda auxiliar a estabelecer o fluxo de atendimento e a indicar a realização de exames confirmatórios⁽⁹⁾, uma

vez que os testes diagnósticos têm seu emprego destinado a momentos específicos da infecção, podendo apresentar pouca acurácia, a depender da fase da doença.⁽¹⁰⁾

Este estudo buscou acompanhar o efeito de duas intervenções farmacológicas utilizadas no tratamento sintomatológico de pacientes diagnosticados com COVID-19, no qual 37,9% foram tratadas com o antirretroviral Atazanavir e 21,8% com o

antiparasitário Ivermectina, com prevalência do sexo masculino entre as coortes, adultos jovens, baixa renda (até um salário mínimo) e eutróficos.

Para algumas regiões do mundo, o comportamento, a incidência e o impacto do COVID-19 permanecem incertos. Em nações continentais como o Brasil, esse desconhecimento resultou em medidas de controle, prevenção e tratamento não uniformes, que foram controversos em algumas localidades. Estudo que investigou o perfil epidemiológico de 395 pacientes com COVID-19 na macrorregião do Triângulo Sul no estado de Minas Gerais (MG), Brasil, entre 25 de março e 21 de outubro de 2020, revelou uma prevalência de 82% dos casos confirmados como positivos para COVID-19, com média de idade dos pacientes mais velhos (58,4 anos), sendo 60,76% do sexo masculino⁽¹¹⁾.

De forma rápida, a sintomatologia passou por mudanças no seu perfil de caracterização da doença. Na primeira onda da pandemia, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽¹²⁾, os sinais/sintomas iniciais da doença foram caracterizados como um quadro gripal comum, variando de pessoa para pessoa, podendo se manifestar de forma branda, em forma de pneumonia, pneumonia grave e SRAG. A maior parte das pessoas infectadas apresentaram a forma leve da doença, com alguns sintomas como mal-estar, febre, fadiga, tosse, dispneia leve, anorexia,

dor de garganta, dor no corpo, dor de cabeça ou congestão nasal, sendo que algumas, em menor caso, também apresentaram diarreia, náusea e vômito.

Os sintomas mais frequentes relatados pelos pacientes infectados por COVID-19 nas três coortes estudadas, foram: Tosse (n=67), Perda de apetite (n=59), Febre (n=57), Coriza (n=45), Diarreia (n=42), Cefaleia (n=39), Tontura (n=35), Náuseas (n=33), Pele fria (n=32), Palpitação (n=26) e Alteração do Humor (n=24), com aumento do risco de sintomas gastrointestinais na coorte tratada com Ivermectina comparada ao grupo controle.

Estudos de evidências limitadas sugerem uma biodisponibilidade do Atazanavir no trato respiratório, apontando seu poder em atuar inibindo a proteína 3CLpro, responsável por mediar a replicação e transcrição do vírus. Essa ação pode causar a redução da carga viral do novo coronavírus no organismo do paciente infectado e impede a liberação de mediadores associados à tempestade de citocinas, o que pode vir a auxiliar de maneira efetiva em sua recuperação⁽¹³⁾.

A ivermectina se popularizou com a chegada da pandemia de COVID-19. A partir do segundo semestre de 2020, ela passou a ser apontada como um possível tratamento contra o novo coronavírus, mas logo foi contraindicada pela ineficácia no tratamento da doença⁽¹⁴⁾.

Em uma revisão sistemática de ensaios clínicos publicados, evidências mostram que a ivermectina em comparação com placebo ou cuidados usuais em 28 dias após o tratamento, pode fazer pouca ou nenhuma diferença para: agravamento do estado dos pacientes, avaliado por admissão no hospital ou morte, eventos indesejáveis graves, melhorando os sintomas COVID-19 das pessoas em 14 dias após o tratamento, número de pessoas com testes COVID-19 negativos 7 dias após o tratamento, nas pessoas que morreram e na qualidade de vida. ⁽¹⁴⁾ Além disso, a FDA descreve alguns dos efeitos colaterais que podem ser associados à Ivermectina incluem erupção cutânea, vômitos, diarreia, dor de estômago, facial ou nos membros inchado, eventos adversos neurológicos (tonturas, convulsões, confusão), queda súbita da pressão arterial, erupção cutânea grave que requer hospitalização e lesão hepática (hepatite) ⁽¹⁵⁾.

Ensaio randomizado duplo-cego conduzido em Cali, na Colômbia, com 400 pacientes, que receberam ivermectina 300 µg/kg de peso corporal por dia durante 5 dias (n=200), revelou que o tempo médio para resolução dos sintomas foi de 10 dias no grupo ivermectina em comparação com 12 dias no grupo placebo. No dia 21, 82% no grupo ivermectina e 79% no grupo placebo haviam resolvido os sintomas. O evento adverso solicitado mais comum foi dor de cabeça, relatado por 104 pacientes (52%) que

receberam ivermectina e 111 (56%) que receberam placebo ⁽¹⁶⁾.

Medidas como o Isolamento de pacientes, quarentena, lavagem das mãos, mascaramento, distanciamento social, uso de desinfetante e bloqueio completo das fronteiras terrestres, marítimas e aéreas foram procedimentos vitais de saúde para todos. A segunda onda da doença no início de abril de 2021 foi marcada por comportamentos como o 'novo normal' e introdução dos programas de vacinação, garantindo o aumento do número de casos de recuperados, estabilização de casos leves a moderados e a flexibilização das restrições durante a fase de platô que levou a um efeito rebote atingindo o mundo de forma mais agressiva. Os coronavírus evoluíram mudando o perfil da sintomatologia em doenças respiratórias, entéricas, hepáticas e neurológicas, resultando em uma ampla gama de doenças e sintomas como febre, tosse, mialgia ou fadiga, falta de ar, dor muscular, dor de cabeça, dor de garganta, rinorreia, hemoptise, dor no peito, náusea, vômito, diarreia, anosmia e ageusia. Os pacientes que apresentavam sintomas gastrointestinais (GI), como anorexia, dor abdominal, eructação/refluxo, náusea, vômito ou diarreia, apresentavam maior risco de desfechos negativos. A influência da COVID-19 na função cognitiva começou a ser apontada como um dos efeitos a longo prazo da COVID-19 ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

Evidenciou-se padrões de normalidade entre os parâmetros inflamatórios nas três coortes. Em contrapartida, alteração leucocitária e neutrofilia estiveram presentes nas coortes tratadas com as intervenções. Achados revelam que Trombocitose, linfopenia, aumento da PCR, Valores elevados de ferritina, lactato desidrogenase e D-dímero constituem achados laboratoriais comuns⁽¹⁹⁻²⁰⁾, embora a maioria dos pacientes incluídos nessa análise não apresentassem estes valores laboratoriais relatados. Como marcadores precoces de gravidade, a linfocitopenia está associada a casos graves, quando comparada a pacientes com sintomas leves e moderados. Quanto à contagem de leucócitos, a leucocitose pode representar mau prognóstico e estar associada ao óbito, principalmente em pacientes com infecção secundária⁽²¹⁾.

Na hipótese do autor⁽²²⁾, a leucocitose pode ser resultante da inflamação causada pelo SARS-CoV-2 e parece estar mais presente do que a leucopenia em pacientes com COVID-19. Marcadores inflamatórios (PCR, procalcitonina e ferritina), marcadores de coagulação (D-dímeros, contagem de plaquetas e TP), marcadores de lesão renal (creatinina, ureia, proteinúria e hemoglobinúria no EQU) e cardíaca (LDH), quando acima dos níveis normais, podem evoluir o paciente à necessidade de cuidados intensivos^(21,23).

Quanto à evolução da sintomatologia de COVID-19, o efeito da ivermectina e atazanavir não diferiu significativamente em comparação ao grupo placebo ao longo dos 180 dias de acompanhamento. Alguns estudos também não encontraram diferença significativa entre a evolução da sintomatologia e o tempo de sintomas no grupo que recebeu ivermectina comparado ao grupo controle^(16, 24,25,26,27) incluindo a revisão sistemática do Cochrane⁽¹⁴⁾.

CONCLUSÕES

Não houve diferença no efeito do Atazanavir e Ivermectina sobre a evolução da gravidade dos sintomas comparado ao grupo controle ao longo dos 180 dias de acompanhamento. A coorte tratada com Ivermectina vs Controle aumentou o risco de complicações gastrointestinais. Houve prevalência do sexo masculino, adultos jovens, de baixa renda e eutróficos.

Os resultados indicam ainda prevalência de sintomas como Tosse, Perda de apetite, Febre, Coriza, Diarreia, Cefaleia, Tontura, Náuseas, Pele fria, Palpitação e Alteração do Humor.

Estes resultados sugerem que um único sintoma ou sinal, sozinho, são menos úteis para diagnosticar com precisão o COVID-19. Também se faz necessário mais estudos e dados sobre sintomas graves e mais específicos na fase pós-COVID-19 para desenvolver caminhos eficazes de diagnóstico

e tratamento a longo prazo. Estudos prospectivos populacionais que avaliem combinações de sinais e sintomas para avaliar a apresentação sindrômica da doença de COVID-19, são urgentemente necessários e possibilitam auxiliar no diagnóstico clínico, garantindo que as pessoas recebam o tratamento correto rapidamente; não sejam testados, tratados ou isolados desnecessariamente; e não corra o risco de espalhar o COVID-19, maximizando a eficácia dos sistemas de saúde com a economia de tempo e recursos.

No sentido de viabilizar a coleta de dados, as limitações deste estudo residem no pequeno tamanho amostral do estudo realizado em 02 UBS de referência para atendimento de COVID-19, por isso, pode garantir a representatividade das zonas de maior atendimento do município cujas características de manifestações sintomáticas podem diferir das de menor número de atendimentos. Pondera-se, todavia, que a amostragem contemplou as zonas de maior número de casos suspeitos e confirmados na capital. Outras limitações estão na rápida recuperação dos sintomas, no longo tempo de recrutamento e no meio de monitoramento, como teleatendimento, que possibilitam a recusa e alta taxa de evasão de pacientes na continuidade do estudo.

REFERÊNCIAS

1. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et

al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine* [Internet]. 2021 Mar 22;27(4):1–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01283-z#ref-CR10>

2. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020 Jul 7;7(7):CD013665. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32633856/>

3. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Jul 9;324(6):603–5.

4. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2021 Jan 8;0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32656-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32656-8/fulltext)

5. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nature Medicine* [Internet]. 2020 May 11 [cited 2020 May 16];1–4. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0916-2>

6. Martinez MA. Clinical Trials of Repurposed Antivirals for SARS-CoV-2. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020 Jul 6;64(9).

7. Kalantari S, Fard SR, Maleki D, Taher MT, Yassin Z, Alimohamadi Y, et al. Comparing the effectiveness of Atazanavir/Ritonavir/Dolutegravir/Hydroxychloroquine and Lopinavir/Ritonavir/Hydroxychloroquine treatment regimens in COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*. 2021 Jul 28;93(12):6557–65.

8. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2019;13(5):31. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6398292/>

9. Tolia VM, Chan TC, Castillo EM. Preliminary results of initial testing for coronavirus (COVID-19) in the emergency department. *West J Emerg Med* [Internet]. 2020 Mar; 21(3): 503-6. Available from: <https://doi.org/10.5811/westjem.2020.3.47348>

10. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Acurácia dos testes diagnósticos registrados para a COVID-19: versão 1 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 19 p. [2023 Mar 4]. Disponível em: https://www.sbmfc.org.br/wp-content/uploads/2020/04/Acuracia_dos_testes_para_COVID_19_1586558625.pdf.pdf

11. Silva BRO, Rodrigues WF, Abadia DGP, Alves da Silva DA, Andrade e Silva LE, Desidério CS, et al. Clinical-Epidemiology Aspect of Inpatients With Moderate or Severe COVID-19 in a Brazilian Macroregion: Disease and Countermeasures. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022 May 20;12.

12. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. Geneva: WHO; 2019. [citado 2023 Mar 4]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

13. Fintelman-Rodrigues, N, Sacramento, CQ, Lima, CR, da Silva, FS, Ferreira, AC, Mattos, M, Freitas, CS, Soares, VC, Dias, SSG, Temerozo, JR, Miranda, M, Matos, AR, Bozza, FA, Carels, N, Alves, CR, Siqueira, MM, Bozza, PT, Souza, TML. Atazanavir inhibits SARS-CoV-2 replication and pro-inflammatory cytokine production. *bioRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.04.020925>.

14. Popp M, Reis S, Schießer S, Hausinger RI, Stegemann M, Metzendorf MI, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 21 jun 2022 [citado 2023 <https://doi.org/10.31011/reaid-2023-v.97-n.1-art.1655>

Mar 4];2022(6). Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd015017.pub3>

15. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. O medicamento aprovado pela FDA, ivermectina, inibe a replicação do SARS-CoV-2 in vitro. *Res Antiviral*. 2020;178:104787. doi: [10.1016/j.antiviral.2020.104787](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787)

16. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2021 Mar 4[citado 2023 Mar 4];325(14). Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389>

17. Kamble P, Daulatabad V, John N, John J. Synopsis of symptoms of COVID-19 during second wave of the pandemic in India. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2021 Dec 7;43(1):97-104.

18. Schmulson M, Dávalos MF, Berumen J. Alerta: los síntomas gastrointestinales podrían ser una manifestación de la COVID-19. *Rev Gastroenterol México*. 2020 Jul;85(3):282-7.

19. Pormohammad A, Ghorbani S, Baradaran B, Khatami A, Turner RJ, Mansournia MA, et al. Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Microbial Pathogenesis*. 2020 Oct;147:104390.

20. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Revista Clínica Española (English Edition)* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 7]; Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-752951>

21. Sebotaio MC, Asturian K, Vicente Neto OJ. Alterações de parâmetros laboratoriais em pacientes com COVID-19. *Rev Ciênc Méd.* 2022 Oct 17;31.
22. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Resp Res.* 2020 Mar 26;21(1).
23. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *New Eng J Med.* 2020 Jun 11;382(24):2372-4 doi: 10.1056/NEJMc2010419. Epub 2020 Apr 17,
24. Reis G, Silva EA, Silva DC, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS et al. Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. *New Eng J Med* [Internet]. 30 mar 2022 [citado 2023 Mar 4]. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2115869>
25. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* [Internet]. Fev 2021 [citado 2023 Mar 4];32:100720. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>
26. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, Phru CS, Rahman M, Zaman K, Somani J, Yasmin R, Hasnat MA, Kabir A, Aziz AB, Khan WA. A five day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis* [Internet]. Dez 2020 [citado 2023 Mar 4]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191>
27. Lim SC, Hor CP, Tay KH, Mat Jelani A, Tan WH, Ker HB et al. Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression Among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities. *JAMA Internal Medicine* [Internet]. 1 abr 2022 [citado 2023 Mar 4];182(4):426. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0189>
28. Manomaipiboon A, Pholtawornkulchai K, Poopipatpab S, Suraamornkul S, Maneerit J, Ruksakul W, Phumisantiphong U, Trakarnvanich T. Efficacy and safety of ivermectin in the treatment of mild to moderate COVID-19 infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials* [Internet]. 26 ago 2022 [citado 2023 Mar 4];23(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06649-3>

Fomento e Agradecimento:

Agradecimento ao apoio da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Instituto Oswaldo Cruz (IOC), Universidade Federal do Piauí (UFPI), laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário da UFPI, à Fundação Municipal de Saúde de Teresina – Piauí (FMS) e Laboratório Central de Saúde Pública do Piauí (LACEN), aos participantes da pesquisa e às Unidades Básicas de Saúde colaboradoras que foram cenário da pesquisa.

Editor Científico: Francisco Mayron Morais Soares. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7316-2519>