

Aumento do consumo de ivermectina no Brasil e o risco de surtos de escabiose

Increased use of ivermectin in Brazil and the risk of scabies outbreaks

Mayor consumo de ivermectina en Brasil y riesgo de brotes de sarna

Recebido: 02/08/2021 | Revisado: 08/08/2021 | Aceito: 10/08/2021 | Publicado: 15/08/2021

Alfredo Dias de Oliveira-Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3192-8285>

Universidade Federal de Alagoas, Brasil

E-mail: alfredo.dias@icf.ufal.br

Lucas Tenorio Carmo do Nascimento Bezerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9865-359X>

Universidade Federal de Alagoas, Brasil

E-mail: lucaastenorio@gmail.com

Natalia da Silva Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3876-0833>

Universidade Federal de Alagoas, Brasil

E-mail: nataliasalves2@gmail.com

Sabrina Joany Felizardo Neves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9651-0600>

Universidade Federal de Alagoas, Brasil

E-mail: sabrina.neves@icf.ufal.br

Resumo

Após o início da pandemia causada pelo SARS-CoV-2, a ivermectina foi identificada como um fármaco com potencial antiviral para tratamento de pacientes - a princípio hospitalizados e depois ambulatoriais - com COVID-19. No entanto, a ivermectina pode estar relacionada a mecanismos de desenvolvimento de resistência de parasitas como o *Sarcoptes scabiei*. Embora o consumo deste antiparasitário tenha aumentado quase 10 vezes no Brasil, curvas de contaminação e morte relacionadas à COVID-19 não se alteraram. Pareceres do Ministério da Saúde do Brasil e da indústria farmacêutica, somados a evidências científicas pouco favoráveis ao uso ambulatorial da ivermectina não foram capazes de impedir a prescrição e automedicação baseada neste medicamento. Em adição, fatores como evidências de resistência do *Sarcoptes scabiei* à ivermectina e intensificação de fatores relacionados à incidência de escabiose como pobreza, baixa escolarização, confinamento familiar e aumento de compartilhamento de artigos domésticos podem levar à manifestação de surtos de escabiose. Este aumento pode ser especialmente danoso para pacientes pediátricos de baixa renda, além dos riscos à saúde da população em geral. O risco de aumento da resistência à ivermectina se soma ao cenário ora apresentado, sendo um alerta para que medidas de controle de seu uso e monitoramento deste medicamento sejam discutidas e implementadas.

Palavras-chave: Escabiose; Ivermectina; Resistência a medicamentos.

Abstract

Following the onset of the pandemic caused by SARS-CoV-2, ivermectin was identified as a drug with antiviral potential for treating patients - initially hospitalized and then outpatients - with COVID-19. However, ivermectin may be related to resistance development mechanisms of parasites such as *Sarcoptes scabiei*. Although the consumption of this antiparasitic has increased nearly 10 times in Brazil, the contamination and death curves related to COVID-19 did not change. Judgments from the Brazilian Ministry of Health and the pharmaceutical industry, added to scientific evidence unfavorable to the outpatient use of ivermectin, were not able to prevent prescription and self-medication based on this drug. Furthermore, factors such as evidence of resistance of *Sarcoptes scabiei* to ivermectin and intensification of factors related to the incidence of scabies such as poverty, low education, family confinement and increased sharing of household objects can lead to the outbreak of scabies waves. This increase can be especially harmful to low-income pediatric patients, as well to health risks for the general population. The risk of increased resistance to ivermectin adds to the scenario presented here, being an alert for measures to control its use and monitoring of this drug to be discussed and implemented.

Keywords: Scabies; Ivermectin; Drug resistance.

Resumen

Tras el inicio de la pandemia causada por el SARS-CoV-2, la ivermectina se identificó como un fármaco con potencial antiviral para tratar a los pacientes, inicialmente hospitalizados y luego ambulatorios, con COVID-19. Sin embargo, la ivermectina puede estar relacionada con los mecanismos de desarrollo de resistencia de parásitos como *Sarcoptes*

scabiei. Aunque el consumo de este antiparasitario ha aumentado casi 10 veces en Brasil, las curvas de contaminación y muerte relacionadas con COVID-19 no cambiaron. Las sentencias del Ministerio de Salud de Brasil y de la industria farmacéutica, sumadas a la evidencia científica desfavorable al uso ambulatorio de ivermectina, no pudieron evitar la prescripción y la automedicación a base de este fármaco. Además, factores como la evidencia de resistencia de *Sarcoptes scabiei* a la ivermectina y la intensificación de factores relacionados con la incidencia de la sarna, como la pobreza, la baja educación, el confinamiento familiar y un mayor intercambio de objetos domésticos, pueden provocar el brote de ondas de sarna. Este aumento puede ser especialmente perjudicial para los pacientes pediátricos de bajos ingresos, así como para los riesgos para la salud de la población en general. El riesgo de aumento de la resistencia a la ivermectina se suma al escenario aquí presentado, siendo una alerta para que se discutan e implementen medidas para controlar su uso y seguimiento de este fármaco.

Palabras clave: Sarna; Ivermectina; Resistencia a las drogas.

1. Introdução

Em Janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto da COVID-19, causado pelo vírus SARS-CoV-2, como um problema de saúde mundial. Uma das estratégias iniciais para contenção e manejo da pandemia foi o reposicionamento de medicamentos para tratamento da doença. Entre os fármacos com potencial antiviral, estava a ivermectina, um antiparasitário de amplo espectro com perfil de segurança aceitável para uso ambulatorial e mecanismos de ação antiviral contra diversos vírus de RNA, como Zika e Dengue (Heidary, Gharebaghi, 2020; Sohrabi et al., 2020). No entanto, a ivermectina pode estar relacionada a mecanismos de desenvolvimento de resistência de parasitas como o *Sarcoptes scabiei*, responsável pela escabiose humana. Este artigo analisa o aumento do consumo da ivermectina, evidências da sua efetividade e segurança, bem como os fatores associados ao aumento da incidência de escabiose e o seu histórico de desenvolvimento de resistência à ivermectina.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura considerando a inclusão de relatos de caso, séries de casos, estudos transversais, estudos de coorte, estudos de caso-controle, ensaios clínicos abertos ou controlados e revisões sistemáticas publicados até Julho de 2021, em inglês, português, espanhol ou francês, que relataram o desenvolvimento de resistência do *Sarcoptes scabiei* à ivermectina. A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Publicações Médicas (PUBMED) e Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). A seleção dos descritores foi feita por meio de consulta aos Descritores de Assunto em Ciências da Saúde (DECs) e Medical Subject Headings (MeSH). Os seguintes descritores em língua portuguesa e inglesa foram considerados: “escabiose”; “*Sarcoptes scabiei*”; “ivermectina”; “resistência”; “scabies”; “ivermectin”; “drug resistance”.

Para devida contextualização do risco de desenvolvimento de resistência à ivermectina durante a pandemia da COVID-19, foram abordados adicionalmente o consumo da ivermectina no Brasil, as características da escabiose e os fatores contributivos para o aumento da resistência do *Sarcoptes scabiei* à ivermectina no Brasil.

3. Uso da ivermectina para tratamento da COVID-19

3.1 Consumo da Ivermectina

Ao fim do primeiro semestre de 2020, a publicação de um ensaio in vitro que identificou ação antiviral da ivermectina contra o vírus SARS-CoV-19 (Caly, Druce, Catton, Jans, & Wagstaff, 2020) deu início à discussão sobre o potencial deste fármaco de baixo custo para tratar pacientes com COVID-19, o que levaria ao seu uso off-label em diversos países, especialmente países da América Latina (Molento, 2021). Em tese, seu emprego intentava desenvolver proteção imunológica e ação antiviral contra a COVID-19 em pacientes ambulatoriais (Caly, Druce, Catton, Jans, & Wagstaff, 2020). No entanto, estudo pré-clínico subsequente não observou esse efeito em camundongos (Heidary, Gharebaghi, 2020). Uma hipótese para este decréscimo do

efeito em cobaias é a necessidade de uma elevada concentração para inibir a replicação *in vitro* do vírus (5µM). Por comparação, a concentração máxima de ivermectina já observada no organismo humano é de 0,28µM, considerada ineficaz contra o vírus causador da COVID-19 (Guzzo et al., 2013; Momekov & Momekova, 2020; Peña-Silva, et al., 2021).

Embora órgãos regulatórios como a U.S. Food & Drug Administration (FDA) e posteriormente a fabricante Merck — que co-desenvolveu e lançou o medicamento em 1987 — tenham desaconselhado o uso da ivermectina para o tratamento da COVID-19 devido aos potenciais efeitos adversos neurotóxicos e hepatotóxicos em idosos e pacientes frágeis e à ausência de evidências significativas que recomendassem então seu uso (Solomon, 2021; Zaheer, Pal, Abbas, & Torres, 2021), a partir de Junho de 2020, as vendas de ivermectina no Brasil aumentaram consideravelmente, passando de R\$ 44 milhões em 2019 para R\$ 409 milhões, configurando uma alta de 829% (Reis, 2021; Scaramuzzo, 2021). Isto pode ser visto em um estudo exploratório e descritivo realizado em uma farmácia de Teresina, onde a venda de ivermectina aumentou consideravelmente, mesmo quando comparado com os outros medicamentos candidatos, especialmente nos meses de Julho e Dezembro de 2020 e Março de 2021 (Sousa et al., 2021). Este padrão de consumo também foi observado em outros países da América do Sul (Mega, 2020).

As campanhas de tratamento com o “kit COVID” promovidas em diferentes localidades do Brasil podem justificar esse aumento. No entanto, as curvas de contaminação e morte relacionadas à COVID-19 não se alteraram, mesmo quando comparadas com grupos populacionais da mesma região que não usaram a ivermectina (Molento, 2021). Motivada por resultados de modelos farmacocinéticos, que indicavam a necessidade de concentrações elevadas para observância de efeito clínico, a Organização Mundial da Saúde (OMS) excluiu a ivermectina do SOLIDARITY Trial for repurposed drugs for COVID-19.

3.2 Evidências de efetividade da ivermectina para tratamento ambulatorial da COVID-19

Em 2021, a publicação de ensaios clínicos aleatorizados e revisões sistemáticas em revistas científicas e repositórios pré-print — desta vez avaliando o efeito da ivermectina em casos leves de COVID-19 — renovou o impulso para a prescrição do antiparasitário (Garegnani, Madrid & Meza, 2021). Entre estes estudos, uma Revisão Sistemática com Meta-Análise conduzida por Hariyanto e colaboradores (Hariyanto, Halim, Rosalind, Gunawan, & Kurniawan, 2021) concluiu que o medicamento em teste foi capaz de oferecer efeitos benéficos (redução da severidade e mortalidade; e menor tempo para redução dos sintomas e para a alta hospitalar) em pacientes com COVID-19.

Algumas observações, contudo, devem ser levadas em consideração na análise dos resultados deste estudo. Primeiro, 10 dos 19 ensaios clínicos aleatorizados não adotaram mascaramento, os pacientes e profissionais em atendimento tinham conhecimento do tratamento em uso (Shah Bukhari et al., 2021; Zeeshan Khan Chachar et al., 2020; Chowdhury et al., 2021; Elgazzar et al., 2020; Hashim et al., 2020; Kishoria et al., 2020; Okumus et al., 2021; Podder, Chowdhury, Sina, & Haque, 2020; Pott-Junior et al., 2021; Shouman et al., 2020). Segundo, após a avaliação da qualidade dos estudos incluídos de acordo com a escala de Jadad, os autores identificaram 7 estudos de boa qualidade entre os 9 ensaios ECRs com duplo cegamento (Gheibi et al., 2021; Gonzalez et al., 2021; López-Medina et al., 2021; Mahmud et al., 2020; Mohan et al., 2021; Pott-Junior et al., 2021; Ravikitri et al., 2021). Terceiro, entre os 7 ECRs com duplo cegamento e boa qualidade metodológica, apenas 2 foram publicados em revistas científicas (López-Medina et al., 2021; Pott-Junior et al., 2021). E quarto, estes 2 estudos têm resultados e conclusões opostos, e tamanhos amostrais não equivalentes. No estudo de Pott-Junior, 32 pacientes foram divididos em 4 grupos, enquanto no estudo de Lopez-Medina, 400 indivíduos foram divididos em 2 grupos. O primeiro ECR observou uma “redução” de carga viral mais consistente nos grupos da ivermectina, quando comparados aos cuidados padrão”. O segundo estudo, concluiu que a ivermectina era inefetiva no tratamento de pacientes ambulatoriais com Covid-19.

Após a publicação de Hariyanto et. al (2021), outra revisão sistemática com meta-análise e meta-regressão foi publicada, destacando uma associação positiva entre a ivermectina e a redução da mortalidade em pacientes com COVID-19 (Zein, Sulistiyana, Raffaello & Pranata, 2021). Este estudo incluiu 9 ECRs, dos quais, 6 já tinham sido incluídos na revisão de Hariyanto

et. al (2021) (Elgazzar et al., 2020; Gheibi et al., 2021; Gonzalez et al., 2021; Hashim et al., 2020; López-Medina et al., 2021; Ravikitri et al., 2021). A avaliação da qualidade metodológica, contudo, conduzida com o apoio do sistema GRADE (Zein, Sulistiyana, Raffaello & Pranata, 2021), indicou que os estudos incluídos apresentavam baixo grau de evidência quanto ao efeito da ivermectina sobre a mortalidade. Em parte, o baixo nível de evidência identificado por essas revisões sistemáticas se deve à elevada heterogeneidade dos ECRs, especialmente nos critérios de inclusão dos pacientes, nas diferentes posologias e dosagens, na escolha do tratamento disponibilizado ao grupo controle e na escolha dos desfechos avaliados.

Em Julho de 2021, o Ministério da Saúde do Brasil, emitiu parecer contraindicando o uso da ivermectina em pacientes hospitalizados por conta da Covid-19, mas não contraindicou seu uso ambulatorial, que vai além desta indicação e pode ocorrer a partir de diversas apresentações comerciais, tais como xampus, cremes, injetáveis, colírios e, principalmente, comprimidos. O amplo acesso a este medicamento, que inclui também a prática da medicina veterinária, vem provocando o desenvolvimento de tolerância de endo e ectoparasitas, como por exemplo o *Sarcoptes scabiei* (Molento, 2009).

4. Escabiose

4.1 Características da Escabiose

A escabiose é uma doença caracterizada pela infestação cutânea causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*, o que pode levar à formação de pápulas eritematosas e coceira provocada pela reação inflamatória do hospedeiro em resposta ao ácaro e seus resíduos.

A severidade desta doença depende da carga de ácaros (Hicks & Elston, 2009) e em casos mais leves, na chamada escabiose comum, o hospedeiro costuma ter menos de 15 ácaros; enquanto, em casos mais severos como a escabiose norueguesa, essa carga pode chegar a milhares de parasitas. Os casos mais graves são caracterizados por formação de crostas espessas e escamosas na pele (Bhat, Mounsey, Liu & Walton, 2017). A formação de pápulas eritematosas e placas eczematosas têm potencial de causar prejuízo na barreira da pele e subseqüentes infecções secundárias (Thompson, Westbury & Slape, 2021), causadas por bactérias como o *Staphylococcus aureus*, um agente capaz de provocar impetiginização aguda superficial, que pode progredir para osteomielite, endocardite ou sepse bacteriana (Yeoh, Bowen & Carapetis, 2016; Engelman & Steer, 2018; Romani, Steer, Whitfeld & Kaldor, 2015).

A incidência da escabiose é maior em regiões em desenvolvimento, em particular na América Latina, onde a incidência é substancialmente mais alta em pacientes pediátricos abaixo de 2 anos, que assim como os imunocomprometidos, podem apresentar lesões generalizadas (Cestari & Martignago, 2005; Leung, Lam & Leong, 2020). Recentemente, um estudo realizado no Irã identificou fatores de risco para a escabiose em crianças, tais como: estar no sexto e oitavo ano estudantil, pais com baixa escolarização e/ou desempregados, famílias com mais de 4 indivíduos e uso de artigos compartilhados. Alguns destes fatores se acentuam em cenários de pandemia, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil (Sanei-Dehkordi et al., 2021).

4.2 Resistência à ivermectina

As primeiras evidências da resistência de ácaros à ivermectina surgiram alguns anos após a sua comercialização (Pasternak, 2008). Em 1992, no norte da Austrália, duas doses de ivermectina mostraram-se ineficazes no tratamento aos danos causados pelos ácaros (Currie, Connors & Krause, 1994). Já em 1996, observou-se que um regime de três doses foi introduzido, mostrando-se ineficaz após um ano (Huffam & Currie, 1998). Na mesma época, foram observados casos de reincidência após cinco doses (Mounsey, Holt, McCarthy, Currie & Walton, 2008). A recorrência de escabiose foi observada mesmo em esquemas que incluíam mais de 30 doses (Currie, Harumal, McKinnon & Walton, 2004). Em 2009, uma análise longitudinal de dados de sensibilidade do parasita *in vitro* observou que o tempo de sobrevivência da *Sarcoptes scabiei* havia dobrado em relação à década anterior por exposição à ivermectina (Mounsey, Holt, McCarthy, Currie & Walton, 2009). Na mesma época, após a realização

de um estudo observacional sobre um surto de escabiose em um lar de repouso para idosos na Holanda, os autores consideraram que a resistência à ivermectina pode ter desempenhado um papel relevante no contágio e na dificuldade de tratamento de idosos e membros das equipes de atendimento, concluindo que a resistência à ivermectina deve ser considerada em situações em que a escabiose não seja endêmica e os pacientes continuam apresentando queixas, apesar do tratamento (van den Hoek et al., 2008). Em revisão integrativa da literatura publicada em 2013, Mounsey e McCarthy observaram que, embora o uso de ivermectina para o tratamento da escabiose tenha sido considerado para administração em massa, as evidências da sua superioridade em relação a tratamentos alternativos eram inconclusivas em parte devido a vários relatos de casos de resistência em ambientes humanos e veterinários, quando o medicamento foi usado intensivamente. Os autores deduziram que o desenvolvimento das resistências foi associado ao uso repetido e inadequado da ivermectina. Apesar destas evidências, uma revisão sistemática sobre a eficácia e segurança da ivermectina para tratamento de escabiose publicada em 2018 – sem ter no horizonte, portanto, o advento da atual pandemia – observou que embora discussões sobre a resistência aos tratamentos para escabiose tenham emergido, tais casos seriam regionalmente limitados, e a evidência geral ainda escassa (Rosumeck, Nast & Dressler, 2018). O estudo concluiu ainda que estudos focando em um possível desenvolvimento de resistência poderiam ser necessários no futuro. Por fim, há relatos adicionais de que o uso intensivo da ivermectina levou ao surgimento de resistência em outros parasitas (Ashour, 2019).

4.3 Fatores contributivos para o aumento da resistência do *Sarcoptes scabiei* à ivermectina no Brasil

Atualmente, os elementos para o aumento da resistência do *Sarcoptes scabiei* à ivermectina no Brasil são: 1) aumento exponencial do consumo de ivermectina, incluindo o seu uso repetido; 2) aumento da dosagem usual: enquanto a ivermectina é usada em dose única para tratamento de escabiose, variando de 0,15mg/Kg a 0,2mg/Kg (CDC, 2021; Rosumeck, Nast & Dressler, 2018), para tratamento ambulatorial de COVID-19, protocolos de ensaios clínicos e protocolos adotados no Brasil, respectivamente adotaram e preconizaram duração de 3 a 10 dias, com doses em torno de 0,3mg/Kg (López-Medina et al., 2021; Secretaria Municipal da Saúde, 2020); 3) resistência do *Sarcoptes scabiei* à ivermectina: evidências prévias associam esta resistência principalmente a fatores regionais; 4) intensificação de fatores relacionados ao aumento da incidência de escabiose, provocada por fatores epidemiológicos locais e pela crise sanitária decorrente da pandemia, tais como: aumento do número de pessoas em situação de pobreza, baixa escolarização, confinamento de crianças e aumento do compartilhamento de artigos e ambientes domésticos; 5) aumento dos casos de afecções cutâneas durante a pandemia: em comparação com o período pré-pandêmico, os diagnósticos de escabiose, e outras afecções cutâneas como urticária, psoríase e ictiose aumentaram significativamente após o início da pandemia (Turkmen et al., 2020).

5. Considerações Finais

Deste modo, o aumento vertiginoso do uso ambulatorial de ivermectina e o histórico de resistência do *Sarcoptes scabiei* causado por exposição excessiva ao antiparasitário pode levar a surtos de escabiose entre a população brasileira, dificultando especialmente o tratamento de pacientes pediátricos. A ivermectina é um tratamento de baixo custo e venda livre, portanto, com poucas barreiras de acesso. A persistência e difusão da escabiose pode causar aumento de mortalidade em crianças devido a infecções secundárias, e prejudicar seu desenvolvimento pois leva a distúrbios do sono, reduzindo a sua capacidade de concentração e produtividade, além dos riscos à saúde da população em geral.

Por fim, observa-se a necessidade de estudos sobre o desenvolvimento de resistência da escabiose em populações expostas ao uso intensivo de ivermectina durante a pandemia, de modo a permitir uma base de comparação com as evidências de resistência da escabiose em cenários não-pandêmicos.

Referências

- Ashour D. S. (2019). Ivermectin: From theory to clinical application. *International journal of antimicrobial agents*, 54(2), 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.05.003>
- Bhat, S., Mounsey, K., Liu, X., & Walton, S. (2017). Host immune responses to the itch mite, *Sarcoptes scabiei*, in humans. *Parasites & Vectors*, 10(1). 10.1186/s13071-017-2320-4
- Caly, L., Druce, J., Catton, M., Jans, D., & Wagstaff, K. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, 178, 104787. 10.1016/j.antiviral.2020.104787
- CDC - Scabies - Resources for Health Professionals - Medications. (2021). https://www.cdc.gov/parasites/scabies/health_professionals/meds.html
- Cestari, T., & Martignago, B. (2005). Scabies, pediculosis, bedbugs, and stinkbugs: uncommon presentations. *Clinics In Dermatology*, 23(6), 545-554. 10.1016/j.clindermatol.2005.01.013
- Chowdhury, A. (2021). A Comparative Study on Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin Therapy on COVID-19 Patients. *Eurasian Journal Of Medicine And Oncology*. 10.14744/ejmo.2021.16263
- Currie, B., Connors, C., & Krause, V. (1994). Scabies programs in Aboriginal communities. *Medical Journal Of Australia*, 161(10), 636-637. 10.5694/j.1326-5377.1994.tb127655.x
- Currie, B., Harumal, P., McKinnon, M., & Walton, S. (2004). First Documentation of In Vivo and In Vitro Ivermectin Resistance in *Sarcoptes scabiei*. *Clinical Infectious Diseases*, 39(1), e8-e12. 10.1086/421776
- Elgazzar, A., Hany, B., Youssef, S., Hafez, M., Moussa, H., & Eltaweel, A. (2020). Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v2>
- Engelman, D., & Steer, A. (2018). Control Strategies for Scabies. *Tropical Medicine And Infectious Disease*, 3(3), 98. 10.3390/tropicalmed3030098
- Garegnani, L., Madrid, E., & Meza, N. (2021). Misleading clinical evidence and systematic reviews on ivermectin for COVID-19. *BMJ Evidence-Based Medicine*, bmjebm-2021-111678. 10.1136/bmjebm-2021-111678
- Gheibi, N., Shakhsi Niaee, M., Namdar, P., Allami, A., Zolghadr, L., & Javadi, A. et al. (2021). Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Asian Pacific Journal Of Tropical Medicine*, 14(6), 266. 10.4103/1995-7645.318304
- Gonzalez, J., González Gámez, M., Enciso, E., Maldonado, R., Hernández Palacios, D., & Dueñas Campos, S. et al. (2021). Efficacy and safety of Ivermectin and Hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. 10.1101/2021.02.18.21252037
- Guzzo, C., Furtek, C., Porras, A., Chen, C., Tipping, R., & Clineschmidt, C. et al. (2013). Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. *Journal Of Clinical Pharmacology*, 42(10), 1122-1133. 10.1177/009127002401382731
- Hariyanto, T., Halim, D., Rosalind, J., Gunawan, C., & Kurniawan, A. (2021). Ivermectin and outcomes from Covid-19 pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trial studies. *Reviews In Medical Virology*. 10.1002/rmv.2265
- Hashim, H., Maulood, M., Rasheed, A., Fatak, D., Kabah, K., & Abdulamir, A. (2020). Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. 10.1101/2020.10.26.20219345
- Heidary, F., & Gharebaghi, R. (2020). Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *The Journal Of Antibiotics*, 73(9), 593-602. 10.1038/s41429-020-0336-z
- Hicks, M., & Elston, D. (2009). Scabies. *Dermatologic Therapy*, 22(4), 279-292. 10.1111/j.1529-8019.2009.01243.x
- Huffam, S., & Currie, B. (1998). Ivermectin for *Sarcoptes scabiei* hyperinfestation. *International Journal Of Infectious Diseases*, 2(3), 152-154. 10.1016/s1201-9712(98)90118-7
- Kishoria, N., Mathur, S., Parmar, V., Kaur, R., Agarwal, H., Parihar, B., & Verma, S. (2020). Ivermectin As Adjuvant To Hydroxychloroquine In Patients Resistant To Standard Treatment For Sars-Cov-2: Results Of An Open-Label Randomized Clinical Study. *Paripex Indian Journal Of Research*, 1-4. 10.36106/paripex/4801859
- Leung, A., Lam, J., & Leong, K. (2020). Scabies: A Neglected Global Disease. *Current Pediatric Reviews*, 16(1), 33-42. 10.2174/1573396315666190717114131.
- Lopes, J. G. de A., Santos, D. F., Cabral, H. R., Silva Júnior, P. R., Silva, A. A., Moura, Y. da S., Silva, C. E. N. D., & Leal, A. A. de F. (2020). Ivermectin as a possible ally in the treatment of COVID-19: perspectives on its antiviral action. *Research, Society and Development*, 9(8), e892986234. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6234>
- López-Medina, E., López, P., Hurtado, I., Dávalos, D., Ramirez, O., & Martínez, E. et al. (2021). Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19. *JAMA*, 325(14), 1426. 10.1001/jama.2021.3071
- Mahmud, R., Rahman, M., Alam, I., et al. (2020). Clinical trial of ivermectin plus doxycycline for the treatment of confirmed covid-19 infection. [ClinicalTrials.gov: NCT04523831](https://ClinicalTrials.gov/NCT04523831).
- Mega, E. (2020). Latin America's embrace of an unproven COVID treatment is hindering drug trials. *Nature*, 586(7830), 481-482. 10.1038/d41586-020-02958-2

- Mohan, A., Tiwari, P., Suri, T, et al. Ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVETCOV): a randomized, placebo-controlled trial. Research Square. 2021. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-191648/v1>
- Molento, M. (2009). Parasite control in the age of drug resistance and changing agricultural practices. *Veterinary Parasitology*, 163(3), 229-234. 10.1016/j.vetpar.2009.06.007
- Molento, M. (2021). Ivermectin against COVID-19: The unprecedented consequences in Latin America. *One Health*, 13, 100250. 10.1016/j.onehlt.2021.100250
- Momekov, G., & Momekova, D. (2020). Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 34(1), 469-474. 10.1080/13102818.2020.1775118
- Mounsey, K., Holt, D., McCarthy, J., Currie, B., & Walton, S. (2009). Longitudinal Evidence of Increasing In Vitro Tolerance of Scabies Mites to Ivermectin in Scabies-Endemic Communities. *Archives Of Dermatology*, 145(7). 10.1001/archdermatol.2009.125
- Mounsey, K., Holt, D., McCarthy, J., Currie, B., & Walton, S. (2008). Scabies: molecular perspectives and therapeutic implications in the face of emerging drug resistance. *Future Microbiology*, 3(1), 57-66. 10.2217/17460913.3.1.57.
- Mounsey, K. E., & McCarthy, J. S. (2013). Treatment and control of scabies. *Current opinion in infectious diseases*, 26(2), 133-139. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32835e1d57>.
- Okumus, N., Demirtürk, N., Çetinkaya, R., Güner, R., Avcı, İ., & Orhan, S. et al. (2021). Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. *BMC Infectious Diseases*, 21(1). 10.1186/s12879-021-06104-9
- Pasternak J (2008). Perspectives and therapeutic implications in treatment of scabies. *Einstein* 6(3):380-381.
- Peña-Silva, R., Duffull, S., Steer, A., Jaramillo-Rincon, S., Gwee, A., & Zhu, X. (2020). Pharmacokinetic considerations on the repurposing of ivermectin for treatment of COVID-19. *British Journal Of Clinical Pharmacology*, 87(3), 1589-1590. 10.1111/bcp.14476
- Podder, C., Chowdhury, N., Sina, M., & Haque, W. (2021). Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. *IMC Journal Of Medical Science*, 14(2), 11-18. 10.3329/imcjs.v14i2.52826
- Pott-Junior, H., Paoliello, M., Miguel, A., da Cunha, A., de Melo Freire, C., & Neves, F. et al. (2021). Use of ivermectin in the treatment of Covid-19: A pilot trial. *Toxicology Reports*, 8, 505-510. 10.1016/j.toxrep.2021.03.003
- Ravikirti, Roy, R., Pattadar, C., Raj, R., Agarwal, N., & Biswas, B. et al. (2021). Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 – A double blind randomized placebo-controlled trial. 10.1101/2021.01.05.21249310
- Pfarma. (2021). <https://pfarma.com.br/coronavirus/6213-merck-msd-ivermectina-covid19.html>
- Romani, L., Steer, A., Whitfeld, M., & Kaldor, J. (2015). Prevalence of scabies and impetigo worldwide: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(8), 960-967. 10.1016/s1473-3099(15)00132-2
- Rosumeck, S., Nast, A., & Dressler, C. (2018). Ivermectin and permethrin for treating scabies. *Cochrane Database Of Systematic Reviews*. 10.1002/14651858.cd012994
- Sanei-Dehkordi, A., Soleimani-Ahmadi, M., Zare, M., & Jaberhashemi, S. (2021). Risk factors associated with scabies infestation among primary schoolchildren in a low socio-economic area in southeast of Iran. *BMC Pediatrics*, 21(1). 10.1186/s12887-021-02721-0
- Scaramuzzo, M. (2021). Venda de remédios do 'kit covid' movimentou R\$ 500 mi em 2020. <https://valor.globo.com/empresas/noticia/2021/02/05/venda-de-remedios-do-kit-covid-movimentou-r-500-mi-em-2020.ghtml>
- Secretaria Municipal de Saúde. (2020). Protocolo de tratamento precoce e profilaxia da infecção por covid-19. Campo Grande- MS.
- Secretaria Municipal de Saúde. (2020). *Protocolo para a abordagem inicial e seguimento clínico ambulatorial dos pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2, no âmbito da Atenção Básica (AB)*. Boa Vista.
- Shah Bukhari, K., Asghar, A., Perveen, N., Hayat, A., Mangat, S., & Butt, K. et al. (2021). Efficacy of Ivermectin in COVID-19 Patients with Mild to Moderate Disease. 10.1101/2021.02.02.21250840
- Shouman W, Nafae RM, Ragab M, et al. Use of Ivermectin as a prophylactic option in asymptomatic family close contacts for patients with COVID-19. ClinicalTrials.gov. 2020. NCT04422561.
- Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., & Al-Jabir, A. et al. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal Of Surgery*, 76, 71-76. 10.1016/j.ijssu.2020.02.034
- Solomons, S. (2021). Do Not Use Ivermectin for Animals as Treatment for COVID-19 in Humans. <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-ivermectin-intended-animals-treatment-covid-19-humans>.
- Sousa, F. das C. A., Santos, I. S. dos, Barbosa, S. M., Mesquita, A. K. de F., Silva, W. C., Silva, F. L., Reis, L. C. de M., Sousa, M. A. A. de, Medeiros, J. da S., & Figueredo, E. G. (2021). Analysis of drug consumption that suffered changes in its health regulation during the COVID-19 pandemic. *Research, Society and Development*, 10(7), e42710716758. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i7.16758>.
- Thompson, R., Westbury, S., & Slape, D. (2021). Paediatrics: how to manage scabies. *Drugs In Context*, 10, 1-13. 10.7573/dic.2020-12-3

Turkmen, D., Altunisik, N., Mantar, I., Durmaz, I., Sener, S., & Colak, C. (2020). Comparison of patients' diagnoses in a dermatology outpatient clinic during the COVID-19 pandemic period and pre-pandemic period. *International Journal Of Clinical Practice*, 75(4). 10.1111/ijcp.13948.

van den Hoek, J. A., van de Weerd, J. A., Baayen, T. D., Molenaar, P. M., Sonder, G. J., van Ouwkerk, I. M., & de Vries, H. J. (2008). A persistent problem with scabies in and outside a nursing home in Amsterdam: indications for resistance to lindane and ivermectin. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 13(48), 19052.

Yeoh, D., Bowen, A., & Carapetis, J. (2016). Impetigo and scabies – Disease burden and modern treatment strategies. *Journal Of Infection*, 72, S61-S67. 10.1016/j.jinf.2016.04.024

Zaheer, T., Pal, K., Abbas, R., & Torres, M. (2021). COVID-19 and Ivermectin: Potential threats associated with human use. *Journal Of Molecular Structure*, 1243, 130808. 10.1016/j.molstruc.2021.130808

Zeeshan Khan Chachar, A., Ahmad Khan, K., Asif, M., Tanveer, K., Khaqan, A., & Basri, R. (2020). Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. *International Journal Of Sciences*, 9(09), 31-35. 10.18483/ijsci.2378

Zein, A., Sulistiyana, C., Raffaelo, W., & Pranata, R. (2021). Ivermectin and mortality in patients with COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized controlled trials. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(4), 102186. 10.1016/j.dsx.2021.102186