

Uso de ivermectina e nitazoxanida para tratamento e profilaxia da COVID-19: Uma revisão sistemática

Use of ivermectin and nitazoxanide for treatment and prophylaxis of COVID-19: A systematic review

Uso de ivermectina y nitazoxanida para el tratamiento y profilaxis de COVID-19: Una revisión sistemática

Recebido: 29/05/2022 | Revisado: 09/06/2022 | Aceito: 12/06/2022 | Publicado: 25/06/2022

Camila Neto Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1264-8683>
Universidade Federal da Bahia, Brasil
E-mail: camilaneto75@gmail.com

João Gomes da Silva Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5300-7343>
Universidade Federal da Bahia, Brasil
E-mail: joaogomesneto15@gmail.com

Izabel Cristina Pereira Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9236-2225>
Universidade Federal da Bahia, Brasil
E-mail: farmaizabelrocha@gmail.com

Milena Soares dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1995-140X>
Universidade Federal da Bahia, Brasil
E-mail: milenasoares.ims@gmail.com

Resumo

Objetivos: Revisar sistematicamente a literatura científica acerca das evidências sobre o uso de ivermectina e nitazoxanida como tratamento e profilaxia para a COVID-19. Metodologia: Esta revisão sistemática foi desenvolvida de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). As bases bibliográficas PubMed, Lilacs e SciELO foram pesquisadas em 14 de outubro de 2021 para identificar estudos que avaliaram o uso de ivermectina e nitazoxanida para tratamento ou profilaxia de casos confirmados ou suspeitos de COVID-19. Resultados: Foram recuperados 105 artigos, dos quais 9 foram incluídos para a revisão final, quatro ensaios clínicos randomizados, um ensaio clínico não randomizado, uma coorte retrospectiva, um estudo transversal, uma série de casos e um relato de caso. A maioria dos estudos eram do Brasil, Egito e México, avaliaram a nitazoxanida e abordaram o tratamento da doença. Conclusões: Não existem evidências científicas suficientemente robustas para apoiar o tratamento e/ou a profilaxia com a ivermectina e nitazoxanida para a COVID-19. Apesar dos resultados encontrados não apontarem um risco aumentado de eventos adversos aos medicamentos analisados, não se deve presumir que seu uso é isento de riscos e estes devem ser usados de maneira racional.

Palavras-chave: Antiparasitários; COVID-19; Profilaxia pré-exposição; Revisão sistemática; Terapêutica.

Abstract

Purpose: Systematically review the scientific literature on evidence on the use of ivermectin and nitazoxanide as treatment and prophylaxis for COVID-19. Methodology: This systematic review followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). PubMed, Lilacs, and SciELO databases were searched on October 14, 2021, to identify studies that evaluated the use of ivermectin and nitazoxanide for treatment or prophylaxis of confirmed or suspected cases of COVID-19. Results: 105 articles were retrieved, of which 9 were included for the final review, four randomized controlled trials, one nonrandomized clinical trial, one retrospective cohort, one cross-sectional study, one case series, and one case report. Most studies were from Brazil, Egypt, and Mexico, evaluated nitazoxanide, and addressed the disease treatment. Conclusions: There is no sufficiently robust scientific evidence to support treatment and/or prophylaxis with ivermectin and nitazoxanide for COVID-19. Although the results found do not indicate an increased risk of adverse events to the drugs analyzed, it should not be assumed that their use is risk-free and should be used rationally.

Keywords: Antiparasitic agents; COVID-19; Pre-exposure prophylaxis; Systematic review; Therapeutics.

Resumen

Objetivos: Revisar sistemáticamente la literatura científica sobre la evidencia sobre el uso de ivermectina y nitazoxanida como tratamiento y profilaxis de la COVID-19. **Metodología:** Esta revisión sistemática se desarrolló de acuerdo con los Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Se realizaron búsquedas en PubMed, Lilacs y SciELO el 14 de octubre de 2021 para identificar estudios que evaluaran el uso de ivermectina y nitazoxanida para el tratamiento o la profilaxis de casos confirmados o sospechosos de COVID-19. **Resultados:** Se recuperaron 105 artículos, de los cuales 9 fueron incluidos para la revisión final, cuatro ensayos clínicos aleatorizados, un ensayo clínico no aleatorizado, una cohorte retrospectiva, un estudio transversal, una serie de casos y un reporte de caso. La mayoría de los estudios fueron de Brasil, Egipto y México, evaluaron la nitazoxanida y abordaron el tratamiento de la enfermedad. **Conclusiones:** No existe evidencia científica suficientemente robusta que sustente el tratamiento y/o profilaxis con ivermectina y nitazoxanida para COVID-19. Si bien los resultados encontrados no apuntan a un aumento del riesgo de eventos adversos para los medicamentos analizados, no se debe asumir que su uso está libre de riesgos y que deben usarse racionalmente.

Palabras clave: Antiparasitarios; COVID-19; Profilaxis pre-exposición; Revisión sistemática; Terapéutica.

1. Introdução

No final de dezembro de 2019, o novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, causador da COVID-19, teve o seu primeiro caso detectado na cidade de Wuhan, na China. Em 9 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) confirmou a circulação do novo coronavírus em outros países; em 30 de janeiro, foi declarada como epidemia e emergência internacional; e em 11 de março, como pandemia (World Health Organization, 2020). O novo coronavírus, doença infecciosa tem como principais sintomas a febre, cansaço e tosse seca, algumas pessoas também relatam mialgias, congestão nasal, dor de cabeça, conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar ou olfato, erupção cutânea na pele ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés (Organização Pan-Americana da Saúde, n.d.).

No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020 pelo Ministério da Saúde e em meados de fevereiro de 2021 foram confirmados 113.784.735 casos de COVID-19 pelo mundo. Nesse período, o Brasil uma incidência de 10.517.232 casos e foi considerado o segundo país com maior número acumulado de óbitos, sendo notificados 254.221 mortes; em junho de 2021, o Brasil ultrapassou a faixa dos 500 mil casos de óbitos por todo território nacional (Brasil, 2021a, 2021b).

Devido à ausência de opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da COVID-19, medicamentos já disponíveis no mercado e que apresentaram potenciais atividades *in vitro* contra o vírus começaram a ser usados pela população através de prescrição médica ou automedicação. No entanto, algumas incertezas sobre o tratamento do SARS-CoV-2 foram levantadas e tais medicamentos vêm sendo utilizados de forma indiscriminada para a prevenção e/ou tratamento da doença. Um exemplo desses medicamentos é a nitazoxanida, um antiprotozoário que possui registro aprovado pela Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), utilizado no combate de condições patológicas causadas por protozoários e helmintos (Longo et al., 2013). Alguns estudos *in vitro* demonstraram que a nitazoxanida pode inibir em 94% o SARS-CoV-2 em baixa concentração, sendo também menos seletiva comparada a outros medicamentos citados no estudo (Wang et al., 2020). Diante disso, acredita-se que este medicamento possui um potencial, isolado ou em associação a outros fármacos, frente a esse vírus (Kelleni, 2021).

Cogitou-se também a utilização da ivermectina como parte do “kit COVID” para o tratamento precoce da SARS-CoV-2, um antiparasitário, com registro aprovado pela (ANVISA), usado para o combate a diversas condições patológicas causadas por parasitas. Estudo conduzido por Caly et al. (2020) mostrou que este medicamento possui atividade inibidora sobre a replicação do vírus SARS-CoV-2. Ressalta-se que este é um estudo *in vitro*, conseqüentemente, com baixa evidência científica, não sendo fidedigno a sua utilização em seres humanos.

Para evitar uma ambigüidade terapêutica e a pressão indevida de não especialistas, devem ser realizados estudos clínicos eficientes e rigorosos a fim de se evitar uso irracional de medicamentos promovendo segurança clínica à população (Stawicki et al., 2020).

Considerando os impactos para a saúde humana e a lacuna de informações sobre o tratamento precoce com os medicamentos ivermectina e nitazoxanida no combate à COVID-19, o objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia dos medicamentos ivermectina e nitazoxanida como tratamento e profilaxia para a COVID-19, suas repercussões para a saúde humana e investigar os riscos do uso isolado ou combinado desses medicamentos em casos de COVID-19.

2. Metodologia

Esta revisão sistemática foi desenvolvida de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (Page et al., 2021). Para a elaboração da pergunta de revisão, utilizou-se a estratégia PICO, sendo considerados: P (população) - população com COVID-19; I (intervenção) – tratamento ou profilaxia com ivermectina e/ou nitazoxanida; C (comparação) – não exposição a estes medicamentos, uso de placebo ou terapia convencional; O (desfecho) – eficácia e segurança.

Critérios de elegibilidade

Um estudo foi considerado elegível para esta revisão sistemática desde que abordasse o uso dos medicamentos ivermectina e nitazoxanida para tratamento ou profilaxia de casos confirmados ou suspeitos de COVID-19. Foram elegíveis estudos clínicos e observacionais (coorte, caso-controle, transversal, série de casos e relatos de casos), originais, nacionais e internacionais, nos idiomas português, espanhol e inglês, disponíveis online em texto completo e de acesso livre, assim como monografias, dissertações e teses disponíveis online em texto completo.

Artigos de revisão, diretrizes, estudos em animais, estudos *in vitro*, cartas ao editor sem apresentação de dados primários, protocolos de ensaios clínicos e aqueles artigos que não forneciam acesso ao texto completo foram excluídos.

Estratégia de pesquisa

As pesquisas foram realizadas usando as bases bibliográficas PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) até 14 de outubro de 2021.

Os principais descritores utilizados nas buscas foram: “COVID-19”, “pre-exposure prophylaxis”, “ivermectin” e “nitazoxanide”, combinados por meio dos operadores booleanos “and” e “or”. Uma busca manual das referências citadas nos artigos selecionados também foi realizada para incluir estudos relevantes não capturados na busca inicial. A seguinte estratégia de busca foi adotada: (covid-19) AND (pre-exposure prophylaxis) AND (ivermectin) OR (nitazoxanide) NOT review.

Seleção de estudos e extração de dados

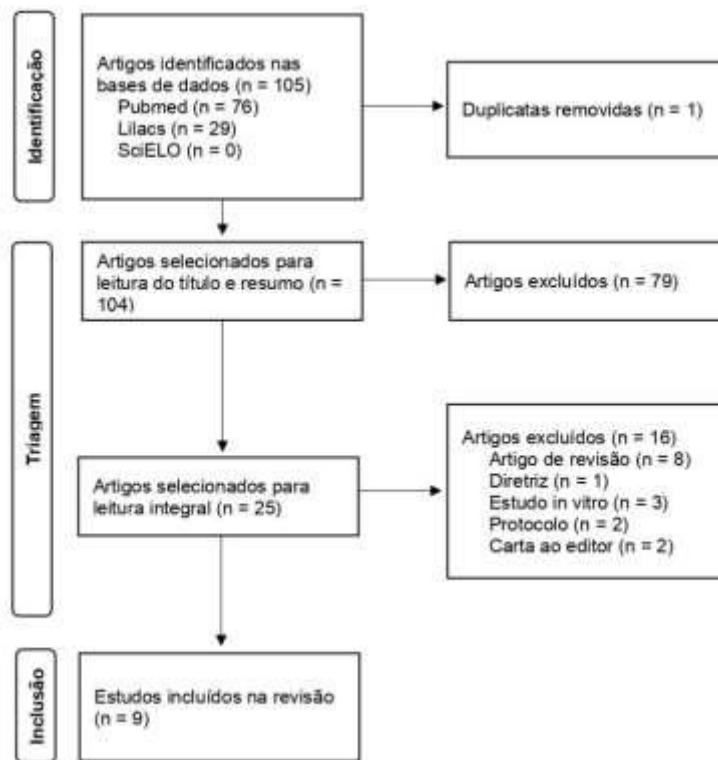
Inicialmente os títulos e resumos dos artigos foram examinados independentemente por dois revisores (CNS e ICPR) para identificar artigos potencialmente relevantes. Em seguida, os estudos que atenderam aos critérios de inclusão na fase inicial tiveram sua elegibilidade confirmada através da leitura completa do artigo. Os artigos que atenderam a todos os critérios de inclusão foram incluídos na síntese qualitativa. As discordâncias quanto à inclusão dos estudos foram resolvidas por um terceiro revisor (JGO).

Por fim, os detalhes dos estudos incluídos foram extraídos de forma independente pelos revisores com o uso de um formulário de extração de dados. Os dados extraídos incluem informações relacionadas à publicação e desenho do estudo, amostra, idade dos participantes, período de conclusão do estudo, local do estudo, ano do estudo, trimestre de exposição, desfecho de estudo, controle de confundimento e medidas estatísticas.

3. Resultados

O processo de seleção dos estudos está descrito na Figura 1. A busca inicial retornou um total de 105 artigos, apresentando uma duplicata. Após a triagem de títulos e resumos, 25 estudos foram analisados quanto aos critérios de inclusão e 16 foram excluídos. Os artigos foram excluídos por não apresentarem o desenho de estudo previamente definido (Calderón et al., 2020; Campos, Fulco, et al., 2020; Campos, Oliveira, et al., 2020; Chitsike & Duerksen-Hughes, 2021; Cicka & Sukhatme, 2021; Duru et al., 2021; García-Álvarez & García-Vigil, 2020; Kelleni, 2020, 2021; Lisi et al., 2020; Martins-Filho et al., 2020; Mostafa et al., 2020; Olagunju et al., 2021; Paumgarten et al., 2020; Rajoli et al., 2020; Ribeiro et al., 2021). Posteriormente, as referências dos estudos incluídos foram pesquisadas manualmente para detectar artigos relevantes, mas nenhum artigo adicional foi identificado.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos.



Fonte: Autores (2022).

As características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática estão resumidas na Tabela 1. Nove artigos foram elegíveis para inclusão no presente estudo, consistindo em quatro ensaios clínicos randomizados (Blum et al., 2021; Chahla et al., 2021; Rocco et al., 2021; Sayed et al., 2021), um ensaio clínico não randomizado (Elalfy et al., 2021), uma coorte retrospectiva (Morgenstern et al., 2021), um estudo transversal (López et al., 2021), uma série de casos (Meneses Calderón et al., 2020) e um relato de caso (Chérrez-Ojeda et al., 2020). Os artigos são procedentes da Argentina (n = 1) (Chahla et al., 2021), Brasil (n = 2) (Blum et al., 2021; Rocco et al., 2021), Egito (n = 2) (Elalfy et al., 2021; Sayed et al., 2021), Equador (n = 1) (Chérrez-Ojeda et al., 2020), México (n = 2) (López et al., 2021; Meneses Calderón et al., 2020) e República Dominicana (n = 1) (Morgenstern et al., 2021).

Tabela 1. Características dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor e ano	País	Objetivos	Tipo de estudo	População	Diagnóstico COVID-19	Tratamento	Resultados principais
Blum et al (2021)	Brasil	Avaliar a segurança e eficácia da nitazoxanida em comparação com o placebo em um grupo de 50 pacientes com COVID-19 moderada	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	50 pacientes adultos (grupo tratamento: 25; grupo controle: 25)	RT-PCR	Grupo tratamento: nitazoxanida 600 mg a cada 12 horas; Grupo controle: placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à mortalidade ($p = 0,564$); • O grupo tratamento apresentou menor severidade da doença ($p < 0001$), tempo médio de alta hospitalar (6,6 vs. 14 dias, $p = 0,021$) e PCR negativo no dia 21 ($p = 0,035$); • O grupo tratado com o medicamento apresentou diminuição estatisticamente significativa da linha de base do dímero D, TNF, interleucinas 6 e 8 e linfócitos T CD4+ e CD8+.
Calderón et al (2020)	México	Descrever os resultados do tratamento de pacientes positivos para COVID-19 com nitazoxanida em três ambientes clínicos: gravidez/puerpério, pacientes hospitalizados em um serviço de medicina interna e em um ambiente ambulatorial	Série de casos	20 gestantes; 5 pacientes hospitalizados recebendo atenção médica em um Serviço de Medicina Interna; 16 pacientes ambulatoriais	RT-PCR	Nitazoxanida 500 mg a cada 6 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo de gestantes: houve duas mortes decorrentes da COVID-19; • Grupo pacientes atendidos em serviço de Clínica Médica: evolução positiva, com dois pacientes desmamados da ventilação mecânica; • Grupo pacientes ambulatoriais: todos evoluíram para cura.
Chahla et al (2021)	Argentina	Descrever os achados do estudo experimental do uso profilático de ivermectina associada a iota-carragenina versus grupo controle	Ensaio clínico randomizado	234 pacientes adultos (grupo tratamento: 117; grupo controle 117)	RT-PCR	Grupo tratamento: 2 comprimidos de ivermectina 6 mg a cada 7 dias + 6 pulverizações de iota-carragenina por dia durante 4 semanas; Grupo controle: -	<ul style="list-style-type: none"> • Maioria trabalhadores de saúde (77,4%); • Menor número de indivíduos com diagnóstico de COVID-19 no grupo tratamento ($p = 0,0001$); • Sintomas leves foram mais comuns no grupo controle (15 versus 4 no grupo experimental; $p = 0,001$); • A probabilidade de adoecer com COVID-19 foi menor no grupo tratamento (OR 0,13; IC 95% 0,03-0,40);

							<ul style="list-style-type: none"> • O aumento da idade diminuiu o risco de contágio (OR 0,93; IC 95% 0,88-0,98); • A probabilidade de contrair COVID-19 foi dependente da pré-existência de comorbidade (OR 3,45; IC 95% 1,55-7,67).
Chérrez-Ojeda et al (2020)	Equador	Apresentar um caso incomum de paciente com COVID-19 grave tratada em casa em um país em desenvolvimento e discutir algumas das diretrizes disponíveis e opções terapêuticas potenciais para este tipo de caso	Relato de caso	Paciente do sexo feminino, de 60 anos	PCR	Metilprednisolona IV 250 mg a cada 24 h por 3 dias; Prednisona 40 mg por 7 dias + nitazoxanida 500 mg a cada 8 horas por 7 dias + dose única de 40 mg de enoxaparina subcutânea	<ul style="list-style-type: none"> • Tomografia computadorizada de tórax mostrou consolidações bilaterais com opacidades em vidro fosco; • Oxigenoterapia padrão por meio de cânula nasal foi recomendada; • Melhora acentuada dos sintomas e do quadro clínico após duas semanas da consulta inicial, motivando a suspensão dos medicamentos e da oxigenoterapia.
Elalfy et al (2021)	Egito	Comparar a taxa e o tempo de eliminação viral em indivíduos que receberam a combinação de nitazoxanida, ribavirina, ivermectina e zinco versus indivíduos que receberam tratamento de suporte	Ensaio clínico não randomizado	113 pacientes adultos (grupo tratamento: 62; grupo controle: 51)	RT-PCR	Grupo tratamento: nitazoxanida 500 mg a cada 6 horas + ribavirina 1200 mg a cada 24 horas + ivermectina (até 90 kg 3 comprimidos de 6 mg; 90 a 120 kg 4 comprimidos de 6mg; mais de 120 kg 5 comprimidos de 6mg) a cada 72 horas até o final de 2 semanas + suplemento de zinco 30 mg a cada 12 horas; Grupo controle: tratamento de suporte de rotina (paracetamol a cada 8 horas + suplementos de zinco a cada 12 horas + azitromicina a cada 24 horas)	<ul style="list-style-type: none"> • As taxas de depuração viral foram menores no grupo controle em comparação com o grupo tratamento (7º dia: 0% versus 58,1%; 15º dia: 13,7% versus 73,1%); • As taxas de depuração cumulativas foram menores no grupo controle do que no grupo tratamento (13,7% versus 88,7%).
López et al (2021)	México	Descrever a evolução da COVID-19 em mulheres grávidas tratadas com nitazoxanida	Transversal	51 gestantes	qPCR	Nitazoxanida 500 mg a cada 6 horas + levofloxacina a cada 12 horas + claritromicina 500 mg a cada 12 horas	<ul style="list-style-type: none"> • 21,56% das pacientes foram internadas na unidade de terapia intensiva; • 43,13% tiveram parto prematuro; • 13,72% casos de pré-eclâmpsia; • A taxa de óbitos foi de 3,92%.
Morgenstern et al (2021)	República Dominicana	Comparar o número de profissionais de saúde com infecção sintomática por SARS-	Coorte retrospectiva	542 profissionais de saúde (grupo exposto: 271; grupo	RT-PCR	Grupo exposto: ivermectina 0,2 mg/kg por semana; Grupo não exposto: não aderente	<ul style="list-style-type: none"> • A PrEP com ivermectina foi associada a uma redução estatisticamente significativa na

			CoV-2 e um RT-PCR positivo para COVID-19, assim como aqueles cuja condição se deteriorou e exigiu hospitalização e/ou uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI), ou que morreram, no grupo exposto e no grupo não exposto	não exposto: 271)		ao tratamento	infecção por SARS-CoV-2 (1,8% grupo exposto versus 6,6% no grupo não exposto; p-valor = 0,006); <ul style="list-style-type: none"> • Não houve diferença estatisticamente significativa na hospitalização e/ou internação em UTI (p-valor = 0,499) e no óbito (p-valor = 1,000) entre os dois grupos; • O uso de ivermectina reduziu o risco de infecção por COVID-19 em 74% em comparação com o grupo de controle (HR 0,26; IC 95% 0,10-0,71).
Rocco et al (2021)	Brasil	Avaliar a eficácia da terapia precoce com nitazoxanida para acelerar a resolução dos sintomas de COVID-19	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	392 pacientes adultos (grupo tratamento: 194; grupo controle: 198)	RT-PCR	Grupo tratamento: nitazoxanida 500 mg a cada 8 horas por 5 dias; Grupo controle: placebo a cada 8 horas por 5 dias	<ul style="list-style-type: none"> • A resolução dos sintomas não diferiu entre os grupos da nitazoxanida e do placebo; • Maior redução percentual da carga viral do início ao fim da terapia com nitazoxanida do que com placebo (55% versus 45%; p = 0,013).
Sayed et al (2020)	Egito	Detectar e explicar a eficácia da utilização da nitazoxanida, doxíciclina e azitromicina no tratamento de COVID-19	Ensaio clínico randomizado aberto	80 pacientes adultos (grupo 1: 20; grupo 2: 20; grupo 3: 20; grupo 4: 20)	RT-PCR	Grupo 1: azitromicina 500 mg a cada 24 horas por 5 dias; Grupo 2: doxíciclina 100 mg a cada 24 horas por 10 dias; Grupo 3: nitazoxanida 600 mg a cada 12 horas por 5 dias + doxíciclina 100 mg a cada 24 horas por 10 dias; Grupo 4: nitazoxanida 600 mg a cada 12 horas por 5 dias + azitromicina 500 mg a cada 24 horas por 5 dias	<ul style="list-style-type: none"> • Melhora sintomática de indivíduos leves a moderados no quinto dia após o início do tratamento no Grupo 3 e Grupo 4 e no sétimo dia no Grupo 2; • Nenhum dos indivíduos necessitou de internação em terapia intensiva e nenhuma morte foi relatada.

Fonte: Autores (2022).

Quanto ao uso dos medicamentos, três estudos avaliaram a ivermectina para tratamento ou profilaxia da COVID-19 (Chahla et al., 2021; Elalfy et al., 2021; Morgenstern et al., 2021), sendo que apenas um estudo avaliou seu uso de forma isolada (Morgenstern et al., 2021). Em contrapartida, sete estudos avaliaram o uso da nitazoxanida para tratamento ou profilaxia da doença (Blum et al., 2021; Chérrez-Ojeda et al., 2020; Elalfy et al., 2021; López et al., 2021; Meneses Calderón et al., 2020; Rocco et al., 2021; Sayed et al., 2021), dos quais três consideraram seu uso isolado (Blum et al., 2021; Meneses Calderón et al., 2020; Rocco et al., 2021). Destaca-se que um estudo avaliou a utilização de ambos os fármacos em associação (Elalfy et al., 2021). Ademais, não houve padronização das doses dos medicamentos entre os estudos para nenhuma das drogas.

No que diz respeito ao tipo de terapia, apenas dois estudos avaliaram a PrEP para a COVID-19, ambos com o medicamento ivermectina (Chahla et al., 2021; Morgenstern et al., 2021).

4. Discussão

Estudos *in vitro* demonstraram atividade antiviral de amplo espectro contra o SARS-CoV-2 por agentes antiparasitários como a ivermectina e a nitazoxanida. Caly et al. (2020) observaram que a ivermectina é um potente inibidor do vírus SARS-CoV-2, capaz de reduzir em aproximadamente 5000 vezes o RNA viral em 48 horas *in vitro*. Quanto à nitazoxanida, Wang et al. (2020) verificaram um potencial antiviral contra o vírus *in vitro* em baixas concentrações. No entanto, essas atividades antivirais observadas nesse tipo de estudo podem não ser fidedignas às das células-alvo humanas, assim como sua toxicidade pode não refletir à humana (Institute of Medicine and National Research Council, 2005), o que torna importante a condução de estudos com seres humanos para verificar a eficácia e segurança desses medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia da COVID-19.

Atualmente, existem ainda poucos estudos com maior validade e qualidade científica acerca da temática, como ensaios clínicos randomizados duplo-cego. Nesta revisão, a maioria dos estudos incluídos são ensaios clínicos. Teste piloto de ensaio clínico randomizado duplo-cego realizado no Brasil, com 100 pacientes com COVID-19 moderada, 50 tratados com nitazoxanida e 50 utilizando placebo, não revelou diferença estatisticamente significativa na mortalidade da doença entre os grupos (Blum et al., 2021). Porém, observaram menor severidade da doença e tempo médio de alta hospitalar, assim como diminuição estatisticamente significativa da linha de base do dímero D, TNF, interleucinas 6 e 8 e linfócitos T CD4+ e CD8+.

Apesar da melhora clínica, virológica e inflamatória observada no grupo tratamento, deve-se considerar o baixo número de pacientes incluídos no estudo, sendo necessário a condução de estudos clínicos randomizados duplo-cegos mais robustos para a produção de resultados mais fidedignos. Ademais, uma limitação importante que pode enviesar os resultados obtidos é o financiamento do estudo por uma indústria farmacêutica.

Esses achados são semelhantes aos de Sayed et al. (2021), um ensaio clínico randomizado aberto, realizado no Egito, com 80 pacientes adultos, divididos igualmente em quatro grupos: (i) grupo 1 tratado com azitromicina; (ii) grupo 2 tratado com doxiciclina; (iii) grupo 3 tratado com nitazoxanida e doxiciclina; e (iv) grupo 4 tratado com nitazoxanida e azitromicina. Neste estudo, os grupos de pacientes tratados com nitazoxanida apresentaram melhora sintomática no quinto dia após o início do tratamento entre os indivíduos com sintomas leves a moderados.

Apesar da randomização, ou seja, alocação aleatória dos participantes nos grupos de tratamento (Kara-Junior, 2014), o estudo foi aberto e, conseqüentemente, todas as partes envolvidas sabiam qual o tratamento utilizado por cada um dos participantes (Tura et al., 2003). Dessa forma, há maior probabilidade de resultados enviesados devido ao conhecimento da alocação do tratamento (Manja & Lakshminrusimha, 2014).

Elalfy et al. (2021) realizaram um ensaio clínico não randomizado, no Egito, com 113 pacientes adultos, 62 tratados

com nitazoxanida, ribavirina, ivermectina e suplemento de zinco e 51 tratados com terapia de suporte de rotina – paracetamol, suplemento de zinco e azitromicina. Os autores verificaram menores taxas de depuração viral e taxas de depuração cumulativas no grupo controle. Todavia, este tipo de estudo apresenta limitações importantes, como a possibilidade de viés de seleção dos pacientes devido à falta de randomização, além da possibilidade dos grupos de pacientes não serem comparáveis, principalmente considerando o tamanho da amostra (Tura et al., 2003). Sendo assim, seus resultados devem ser interpretados com cautela.

Em contrapartida, Rocco et al. (2021), em ensaio clínico randomizado duplo-cego brasileiro, realizado com 392 pacientes adultos, 194 tratados com nitazoxanida e 198 com placebo, observaram que não houve diferença na resolução dos sintomas entre os grupos tratados com nitazoxanida e com placebo e maior redução percentual da carga viral no fim da terapia com o uso da nitazoxanida. Os autores destacam que o início médio de tratamento foi de 5 dias e ressaltam a importância da introdução do tratamento com o medicamento logo no início dos sintomas. Como limitações adicionais, destacam-se a inclusão apenas de pacientes com COVID-19 leve, em sua maioria adultos jovens e sem comorbidades.

Os demais estudos apenas descrevem a evolução da doença em pacientes tratados com a nitazoxanida, não realizando comparações. Estudo transversal realizado no México com 51 gestantes com COVID-19 tratadas com nitazoxanida, levofloxacina e claritromicina, apontou taxa de internamento na UTI de 21,6%, prevalência de parto prematuro, pré-eclâmpsia e taxa de óbitos de 43,1%, 13,7% e 3,9%, respectivamente. Segundo os autores, esses resultados são menores do que aqueles observados para a população geral de gestantes mexicanas (López et al., 2021).

O estudo de Calderón et al. (2020), uma série de casos com 20 gestantes, 5 pacientes hospitalizados recebendo atenção médica em um Serviço de Medicina Interna e 16 pacientes ambulatoriais tratados apenas com nitazoxanida, revelou duas mortes decorrentes da COVID-19 entre as gestantes, evolução positiva dos pacientes hospitalizados, com dois pacientes desmamados da ventilação mecânica, e cura de todos os pacientes ambulatoriais.

Por fim, relato de caso de paciente do sexo feminino, de 60 anos, tratada com metilprednisolona, prednisona, nitazoxanida e enoxaparina, evidenciou melhora dos sintomas e do quadro clínico após duas semanas do início do tratamento, motivando a suspensão dos medicamentos e da oxigenoterapia de suporte (Chérrez-Ojeda et al., 2020). Entretanto, ressalta-se que a melhora clínica da paciente ocorreu no término de 2 semanas, tempo esperado para a melhora clínica de pacientes com COVID-19 (Castro-De-Araujo et al., 2020).

Ainda existem poucos estudos disponíveis na literatura científica acerca do emprego da PrEP para a COVID-19 com os medicamentos abordados nesta revisão. Ensaio clínico randomizado realizado na Argentina, com 234 pacientes adultos, em sua maioria trabalhadores de saúde, 172 alocados no grupo de uso profilático de ivermectina associada a iota-carragenina e 172 alocados no grupo controle, revelou diferença significativa na ocorrência de casos de COVID-19, com menor número no grupo em uso da profilaxia, e menor probabilidade de adoecer com COVID-19 no grupo em uso profilático dos medicamentos (OR 0,13; IC 95% 0,03-0,40). Outros pontos observados foram a diminuição do risco de contágio com o aumento da idade (OR 0,93; IC 95% 0,88-0,98) e a maior probabilidade de contrair a doença naqueles indivíduos com comorbidades pré-existent (OR 3,45; IC 95% 1,55-7,67) (Chahla et al., 2021). No entanto, os autores não descrevem como foi tratado o grupo controle ou como foi realizada a seleção dos participantes para cada grupo, revelando como foi feita a randomização, ou se houve cegamento dos participantes e da equipe.

Apenas mais um estudo avaliou a profilaxia com ivermectina para a doença, uma coorte retrospectiva conduzida na República Dominicana, com 542 profissionais de saúde. Os autores verificaram as diferenças entre o grupo exposto à pré-exposição profilática (PrEP) com ivermectina e o grupo não exposto ao medicamento. A PrEP com ivermectina foi associada a uma redução estatisticamente significativa na infecção por SARS-CoV-2 e a uma redução de 74% no risco de infecção por

COVID-19 (HR 0,26; IC 95% 0,10-0,71). Os autores não encontraram diferença estatisticamente significativa na hospitalização e/ou internação em UTI e no óbito entre os dois grupos (Morgenstern et al., 2021).

Apesar da técnica estatística utilizada pelos autores do estudo garantir uma distribuição uniforme dos fatores de confusão observáveis entre os grupos, aumentando assim a comparabilidade entre eles (Baek et al., 2015) e minimizar o viés de seleção dos estudos observacionais, fazendo com que a análise desse tipo de estudo simule as características particulares de um ensaio clínico randomizado (Morgan, 2018), o estudo apresenta limitações: período curto de acompanhamento (28 dias), os participantes não foram testados por RT-PCR no início ou na saída deste estudo, casos assintomáticos podem não ter sido detectados e a seleção dos grupos foi baseada na adesão. Logo, os resultados do estudo podem estar superestimados e não condizer com a realidade.

Além das limitações elencadas, a maioria dos estudos incluídos nesta pesquisa avaliaram o uso da ivermectina e da nitazoxanida em associação com outros fármacos, o que pode confundir a sua associação com a melhora do quadro clínico ou com a diminuição da infecção. Outrossim, não houve padronização das doses dos medicamentos entre os estudos para nenhuma das drogas o que limita a comparabilidade entre eles.

É importante ressaltar que os mecanismos de ação pelos quais os dois fármacos provocam a inibição do vírus causador da COVID-19 ainda são desconhecidos e incertos. Acredita-se que a ivermectina iniba a importação nuclear mediada por importina $\alpha/\beta 1$ de proteínas virais, interrompendo o mecanismo de evasão imunológica do vírus. Para a nitazoxanida, supõe-se que esta interfira nas vias envolvidas na replicação viral no hospedeiro, ao invés das vias específicas do vírus, onde os mecanismos antivirais inatos são regulados positivamente pela amplificação da detecção de RNA citoplasmático e vias de IFN tipo I (Campos, Fulco, et al., 2020).

5. Conclusão

Considerando a falta de consenso entre os resultados e as limitações dos estudos elencados nesta desta revisão sistemática e a falta de plausibilidade biológica acerca da ação antiviral da ivermectina e nitazoxanida sobre o SARS-CoV-2, não há evidências cientificamente robustas para apoiar o tratamento e/ou a profilaxia com esses fármacos para a COVID-19.

Sendo assim, faz-se necessário a condução de mais pesquisas bem desenhadas, com número suficiente de participantes e seguras para verificar a eficácia e a segurança do uso desses medicamentos no tratamento e/ou profilaxia da COVID-19. Ressalta-se que embora os resultados encontrados não sugiram um risco aumentado de eventos adversos à ivermectina e nitazoxanida, o uso desses medicamentos deve considerar as necessidades clínicas do paciente, priorizando seu uso racional.

Referências

- Baek, S., Park, S. H., Won, E., Park, Y. R., & Kim, H. J. (2015). Propensity score matching: A conceptual review for radiology researchers. *Korean Journal of Radiology*, 16(2), 286–296. <https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.2.286>
- Blum, V. F., Cimerman, S., Hunter, J. R., Tierno, P., Lacerda, A., Soeiro, A., Cardoso, F., Bellei, N. C., Maricato, J., Mantovani, N., Vassao, M., Dias, D., Galinskas, J., Janini, L. M. R., Santos-Oliveira, J. R., Da-Cruz, A. M., & Diaz, R. S. (2021). Nitazoxanide superiority to placebo to treat moderate COVID-19 - A Pilot prove of concept randomized double-blind clinical trial. *EclinicalMedicine*, 37, 100981. <https://doi.org/10.1016/J.ECLINM.2021.100981/ATTACHMENT/40718FF9-B710-453D-8F2D-F9C1B6BE753F/MMC2.DOCX>
- Brasil. Ministério da Saúde. (2021a). Boletim Epidemiológico Especial - Doença Pelo Coronavírus COVID-19. Semana Epidemiológica 8 (21 a 27/2/2021).
- Brasil. Ministério da Saúde. (2021b). Coronavírus. <https://covid.saude.gov.br/>
- Calderón, J. M., Zerón, H. M., & Padmanabhan, S. (2020). Treatment with Hydroxychloroquine vs Hydroxychloroquine + Nitazoxanide in COVID-19 patients with risk factors for poor prognosis: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 21(1), 504. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04448-2>

- Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research*, 178, 104787. <https://doi.org/10.1016/J.ANTIVIRAL.2020.104787>
- Campos, D. M. O., Fulco, U. L., de Oliveira, C. B. S., & Oliveira, J. I. N. (2020). SARS-CoV-2 virus infection: Targets and antiviral pharmacological strategies. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 13(4), 255–260. <https://doi.org/10.1111/jebm.12414>
- Campos, D. M. O., Oliveira, C. B. S., Andrade, J. M. A., & Oliveira, J. I. N. (2020). Fighting COVID-19. *Brazilian Journal of Biology = Revista Brasileira de Biologia*, 80(3), 698–701. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.238155>
- Castro-De-Araujo, F. L. S., Agostino, S., Grassi, M. F. R. G., & Teixeira, M. G. (2020). Aspectos clínicos e terapêuticos da infecção da COVID-19. *Rede COVIDA*.
- Chahla, R. E., Medina Ruiz, L., Ortega, E. S., Morales, Rn, M. F., Barreiro, F., George, A., Mancilla, Rn, C., D'Amato, Rn, S., Barrenechea, G., Goroso, D. G., Peral de Bruno, M., Morales Rn, M. F., Barreiro, F., George, A., Mancilla Rn, C., D'Amato Rn, S., Barrenechea, G., Goroso, D. G., & Peral de Bruno, M. (2021). Intensive Treatment With Ivermectin and Iota-Carrageenan as Pre-exposure Prophylaxis for COVID-19 in Health Care Workers From Tucuman, Argentina. *American Journal of Therapeutics*, 28(5), e601–e604. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001433>
- Chérrez-Ojeda, I., Vanegas, E., & Felix, M. (2020). The unusual experience of managing a severe COVID-19 case at home: what can we do and where do we go? *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 862. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05608-0>
- Chitsike, L., & Duerksen-Hughes, P. (2021). Keep out! SARS-CoV-2 entry inhibitors: their role and utility as COVID-19 therapeutics. *Virology*, 18(1), 154.
- Cicka, D., & Sukhatme, V. P. (2021). Available drugs and supplements for rapid deployment for treatment of COVID-19. *Journal of Molecular Cell Biology*, 13(3), 232–236. <https://doi.org/10.1093/JMCB/MJAB002>
- Duru, C. E., Umar, H. I. U., Duru, I. A., Enenebeaku, U. E., Ngozi-Olehi, L. C., & Enyoh, C. E. (2021). Blocking the interactions between human ACE2 and coronavirus spike glycoprotein by selected drugs: a computational perspective. *Environmental Analysis Health and Toxicology*, 36(2), e2021010. <https://doi.org/10.5620/eah.2021010>
- Elalfy, H., Besheer, T., El-Mesery, A., El-Gilany, A.-H. H., Soliman, M. A.-A. A., Alhawarey, A., Alegezy, M., Elhadidy, T., Hewidy, A. A., Zaghloul, H., Neamatallah, M. A. M., Raafat, D., El-Emshaty, W. M., Abo El Kheir, N. Y., & El-Bendary, M. (2021). Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 93(5), 3176–3183. <https://doi.org/10.1002/jmv.26880>
- García-Álvarez, J. L., & García-Vigil, J. L. (2020). Guidelines for clinical management of SARS-CoV-2 infection. *Gaceta Medica de Mexico*, 156(6), 576–583. <https://doi.org/10.24875/GMM.M21000461>
- Institute of Medicine and National Research Council. (2005). Categories of Scientific Evidence—In Vitro Data. In *Dietary Supplements* (pp. 217–234).
- Kara-Junior, N. (2014). Definition of population and randomization of sample in clinic surveys. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, 73(2), 67–68. <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20140015>
- Kelleni, M. T. (2020). Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early management. *Pharmacological Research*, 157, 104874. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2020.104874>
- Kelleni, M. T. (2021). NSAIDs/nitazoxanide/azithromycin repurposed for COVID-19: potential mitigation of the cytokine storm interleukin-6 amplifier via immunomodulatory effects. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 1–5. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1939683>
- Lisi, L., Lacal, P. M., Barbaccia, M. L., & Graziani, G. (2020). Approaching coronavirus disease 2019: Mechanisms of action of repurposed drugs with potential activity against SARS-CoV-2. *Biochem Pharmacol*, 180, 114169. <https://doi.org/10.1016/J.BCP.2020.114169>
- Longo, D. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. (2013). *Medicina de Harrison* (18a ed). AMGH Editora.
- López, K. Y. E., Calderón, J. M., Ávila, L. de la C., Esquivel, M. Á. L., Figueroa, J. M., Contreras, M. J. V., Herrera, J. A., Martínez, O. R. S., López, J. A. M., Zerón, H. M., Enríquez López, K. Y., Meneses Calderón, J., de la Cruz Ávila, L., López Esquivel, M. Á., Meneses Figueroa, J., Vargas Contreras, M. J., Anaya Herrera, J., Sotelo Martínez, O. R., Mendoza López, J. A., & Mendieta Zerón, H. (2021). Evolution of COVID-19 Pregnancies Treated With Nitazoxanide in a Third-Level Hospital. *Cureus*, 13(5), e15002. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.15002>
- Manja, V., & Lakshminrusimha, S. (2014). *Epidemiology and Clinical Research Design, Part 1: Study Types*. Neoreviews, 15(12), e558–e569. <https://doi.org/10.1542/NEO.15-12-E558>
- Martins-Filho, P. R., Barreto-Alves, J. A., & Fakhouri, R. (2020). The Pathophysiology of COVID-19 and SARS-CoV-2 Infection: Potential role for nitazoxanide in treating SARS-CoV-2 infection. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 319(1), L35. <https://doi.org/10.1152/AJPLUNG.00170.2020>
- Meneses Calderón, J., Figueroa Flores, M. D. R., Paniagua Coria, L., Briones Garduño, J. C., Meneses Figueroa, J., Vargas Contretas, M. J., de la Cruz Ávila, L., Díaz Meza, S., Ramírez Chacón, R., Padmanabhan, S., Mendieta Zerón, H., Calderón, J. M., del Rocío, del R. F., Coria, L. P., Briones Garduño, J. C., Figueroa, J. M., Vargas Contreras, M. J., de la Cruz Ávila, L., Meza, S. D., ... Zerón, H. M. (2020). Nitazoxanide against COVID-19 in three explorative scenarios. *Journal of Infection in Developing Countries*, 14(9), 982–986. <https://doi.org/10.3855/jidc.13274>
- Morgan, C. J. (2018). Reducing bias using propensity score matching. *Journal of Nuclear Cardiology*, 25(2), 404–406. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-1012-y>
- Morgenstern, J., Redondo, J. N., Olavarria, A., Rondon, I., Roca, S., De Leon, A., Canela, J., Tavares, J., Minaya, M., Lopez, O., Castillo, A., Placido, A., Cruz, R., Merette, Y., Toribio, M., Francisco, J., Leon, A. De, Canela, J., Tavares, J., ... Francisco, J. (2021). Ivermectin as a SARS-CoV-2 Pre-Exposure

- Prophylaxis Method in Healthcare Workers: A Propensity Score-Matched Retrospective Cohort Study. *Cureus*, 13(8), e17455. <https://doi.org/10.7759/cureus.17455>
- Mostafa, A., Kandeil, A., Elshaier, Y. A. M. M., Kutkat, O., Moatasim, Y., Rashad, A. A., Shehata, M., Gomaa, M. R., Mahrous, N., Mahmoud, S. H., GabAllah, M., Abbas, H., Taweel, A. El, Kayed, A. E., Kamel, M. N., Sayes, M. El, Mahmoud, D. B., El-Shesheny, R., Kayali, G., ... Ali, M. A. (2020). FDA-Approved Drugs with Potent In Vitro Antiviral Activity against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Pharmaceuticals*, 13(12), 443. <https://doi.org/10.3390/ph13120443>
- Olagunju, A., Fowotade, A., Olagunoye, A., Ojo, T. O., Adefuye, B. O., Fagbamigbe, A. F., Adebisi, A. O., Olagunju, O. I., Ladipo, O. T., Akinloye, A., Adeagbo, B. A., Onayade, A., Bolaji, O. O., Happi, C., Rannard, S., & Owen, A. (2021). Efficacy and safety of nitazoxanide plus atazanavir/ritonavir for the treatment of moderate to severe COVID-19 (NACOVID): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 22(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04987-8>
- Organização Pan-Americana da Saúde. (n.d.). Folha informativa sobre COVID-19. <https://www.paho.org/pt/covid19>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews*, 10(1), 89. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Paumgarten, F. J. R., de Oliveira, A. C. A. X., & Oliveira, A. C. A. X. de. (2020). Off label, compassionate and irrational use of medicines in Covid-19 pandemic, health consequences and ethical issues. *Ciencia & Saude Coletiva*, 25(9), 3413–3419. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020259.16792020>
- Rajoli, R. K. R. K., Pertinez, H., Arshad, U., Box, H., Tatham, L., Curley, P., Neary, M., Sharp, J., Liptrott, N. J., Valentijn, A., David, C., Rannard, S. P., Aljayyousi, G., Pennington, S. H., Hill, A., Boffito, M., Ward, S. A., Khoo, S. H., Bray, P. G., ... Owen, A. (2020). Dose prediction for repurposing nitazoxanide in SARS-CoV-2 treatment or chemoprophylaxis. *MedRxiv: The Preprint Server for Health Sciences*. <https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20087130>
- Ribeiro, T. B., Mazotti, T. A., Silva, N. A. de O., Stein, A. T., Diaz-Quijano, F. A., & de Melo, D. O. (2021). Avaliação da resposta inicial de desenvolvimento de ensaios clínicos para COVID-19 no Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 23, 1–13. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200104>
- Rocco, P. R. M., Silva, P. L., Cruz, F. F., Melo, M. A. C., Tierno, P. F. G. M. M., Moura, M. A., de Oliveira, L. F. G., Lima, C. C., Dos Santos, E. A., Junior, W. F., Fernandes, A. P. S. M., Franchini, K. G., Magri, E., de Moraes, N. F., Gonçalves, J. M. J., Carbonieri, M. N., Dos Santos, I. S., Paes, N. F., Maciel, P. V. M., ... e Silva, J. R. L. (2021). Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *European Respiratory Journal*, 58(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.03725-2020>
- Sayed, A. M., Khalaf, A. M., Abdelrahim, M. E. A. A., & Elgendy, M. O. (2021). Repurposing of some anti-infective drugs for COVID-19 treatment: A surveillance study supported by an in silico investigation. *International Journal of Clinical Practice*, 75(4), e13877. <https://doi.org/10.1111/IJCP.13877>
- Stawicki, S., Jeanmonod, R., Miller, A., Paladino, L., Gaieski, D., Yaffee, A., De Wulf, A., Grover, J., Papadimos, T., Bloem, C., Galwankar, S., Chauhan, V., Firstenberg, M., Di Somma, S., Jeanmonod, D., Garg, S., Tucci, V., Anderson, H., Fatimah, L., ... Garg, M. (2020). The 2019–2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper. *Journal of Global Infectious Diseases*, 12(2), 47. https://doi.org/10.4103/JGID.JGID_86_20
- Tura, B. R., Souza e Silva, N. A., Pereira, B. de B., Rangel Tura, B., & Albuquerque de Souza Silva, N. (2003). Avaliação crítica e limitações dos ensaios clínicos. *Rev SOCERJ*, 16(2), 110–123.
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30(3), 269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- World Health Organization. (2020). Situation Report-51. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10