

Análise bibliométrica dos efeitos ecotoxicológicos da ivermectina

Análisis bibliométrico de los efectos ecotoxicológicos de la ivermectina

Bibliometric Analysis of The Ecotoxicological Effects of Ivermectin

Rafaela dos Santos Costa¹, Amanda Nogueira Medeiros¹, Viviane Souza do Amaral¹, Julio Alejandro Navoni^{1,2}

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Meio Ambiente (PRODEMA), Centro de Biotecnologias. Natal, Brasil.

² Instituto Federal do Rio Grande do Norte, Diretoria Acadêmica de Recursos Naturais (DIAREN). Natal, Brasil.

Cita: dos Santos Costa R, Nogueira Medeiros A, Souza do Amaral V, Navoni JA. Análise bibliométrica dos efeitos ecotoxicológicos da ivermectina. Rev. Salud ambient. 2022; 22(2):208-216.

Recibido: 26 de enero de 2022. **Aceptado:** 25 de septiembre de 2022. **Publicado:** 15 de diciembre de 2022.

Autor para correspondencia: Rafaela dos Santos Costa.

Correo e: rafaela.costa.bio@live.com

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento e Meio Ambiente (PRODEMA), Centro de Biotecnologias. Natal, Brasil.

Financiamento: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Declaração de conflito de interesse: Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

Declaração de autoria: Todos os autores contribuíram para a concepção do estudo e redação do artigo e aprovaram sua versão final.

Resumo

A ivermectina é um antiparasitário empregado na medicina humana e veterinária. Além disso, seu uso se intensificou no Brasil durante a pandemia como tratamento precoce da COVID-19. Considerando que os fármacos entram no ambiente por diferentes vias, estudos ecotoxicológicos são relevantes para compreender os efeitos destes compostos sobre a biota. Portanto, o objetivo deste estudo foi realizar uma análise bibliométrica considerando os efeitos ecotoxicológicos da ivermectina. Foram realizadas pesquisas utilizando distintos descritores nos idiomas inglês, português e espanhol em diferentes bancos de dados utilizando a janela temporal de 2010-2021. Os artigos passaram por critérios de inclusão e exclusão, e posteriormente foram analisados. Foram avaliadas 14 publicações, com registros a partir de 2012. No que tange a tipologia dos artigos, majoritariamente foram classificados como estudos originais. Estes estudos, revelaram que os organismos-testes predominantes são as moscas. Em relação as áreas temáticas, os estudos se inseriam dentro das Ciências Ambientais, Toxicologia, Bioquímica Molecular, Farmacologia e Farmácia e Química multidisciplinar. Verificou-se uma ocorrência de parceria entre pesquisadores de diversos países nos artigos avaliados, bem como uma prevalência do idioma inglês nos manuscritos. A análise de nuvem de palavras com base nas palavras-chaves indicou uma preocupação das pesquisas dos impactos deste antiparasitário sobre a biota presente no esterco. A partir do levantamento realizado, recomenda-se o monitoramento ambiental dessa substância, e a realização de experimentos contemplando a atual situação da ocorrência desse medicamento em diferentes matrizes ambientais.

Palavras-chave: antiparasitário; poluição por fármacos; saúde ambiental e COVID-19.

Resumen

La ivermectina es un antiparasitario utilizado en medicina humana y veterinaria. Además, su uso se intensificó en Brasil durante la pandemia como tratamiento temprano de la COVID-19. Teniendo en cuenta que las drogas ingresan al medio ambiente por diferentes vías, los estudios ecotoxicológicos son relevantes para comprender los efectos de estos compuestos en la biota. El objetivo de este estudio fue realizar un análisis bibliométrico considerando los efectos ecotoxicológicos de la ivermectina. Las búsquedas se realizaron utilizando diferentes descriptores en inglés, portugués y español en diferentes bases de datos utilizando la ventana de tiempo de 2010-2021. Los artículos pasaron por criterios de inclusión y exclusión, y posteriormente fueron analizados.

Se evaluaron 14 publicaciones, con registros desde 2012. Según la tipología de los artículos, la mayoría fueron clasificados como estudios originales y revelaron que los organismos de prueba predominantes son las moscas. En cuanto a las áreas temáticas, los estudios se enmarcaron en Ciencias Ambientales, Toxicología, Bioquímica Molecular, Farmacología y Farmacia y Química multidisciplinar. Hubo una ocurrencia de asociación entre investigadores de diferentes países en los artículos evaluados, así como un predominio del idioma inglés en los manuscritos. El análisis de la nube de palabras con base en las palabras clave indicó una preocupación de los impactos de este antiparasitario en la biota presente en el estiércol. A partir del relevamiento realizado, se recomienda el monitoreo ambiental de esta sustancia, y la realización de experimentos que contemplen la situación actual de ocurrencia de esta droga en diferentes matrices ambientales.

Palabras clave: antiparasitario; contaminación por drogas; salud ambiental y COVID-19.

Abstract

Ivermectin is an antiparasitic used in human medicine and veterinary medicine. Moreover, its use intensified in Brazil during the pandemic as an early treatment for COVID-19. Bearing in mind that drugs enter the environment via different pathways, ecotoxicological studies are essential to understanding the effects of these compounds on biota. The aim of this study was to perform a bibliometric analysis of the ecotoxicological effects of ivermectin. Searches were conducted using different English, Portuguese and Spanish descriptors in different databases within the 2010-2021 time window. The papers found were subjected to inclusion and exclusion criteria and subsequently studied. Fourteen publications, with records going all the way back to 2012, were assessed. According to their type, most papers were classified as original studies and revealed that the predominant test organisms were flies. In terms of subject areas, the studies fell within the fields of Environmental Science, Toxicology, Molecular Biochemistry, Pharmacology and Pharmacy and Multidisciplinary Chemistry. In all of the papers studied, there was a case of association of researchers from different countries as well as a predominance of English manuscripts. Word cloud analysis based on the keywords highlighted a concern with the impacts of this antiparasitic on the biota present in manure. As a result of the survey conducted, environmental monitoring of this substance and the performance of experiments that contemplate the current situation of occurrence of this drug in different environmental matrices are recommended.

Keywords: antiparasitic; pharmaceutical pollution; drug pollution; environmental health; COVID-19.

INTRODUÇÃO

A poluição por fármacos é uma problemática mundial apresentando impactos ecológicos e na saúde pública^{1,2}. A atual pandemia de COVID-19 corroborou para a automedicação³ e por consequência um aumento no consumo de medicamentos. No Brasil, alguns medicamentos tais como cloroquina, hidroxicloroquina e ivermectina foram empregados como tratamento precoce⁴, ainda que a sua eficácia não seja comprovada cientificamente^{5,6}.

Dentre esses medicamentos, o antiparasitário ivermectina também se destaca pelo uso na medicina veterinária. Este composto é uma lactona macrocíclica do grupo das avermectinas oriundas da bactéria *Streptomyces avermitilis*^{7,8}, utilizados no controle de nematoides e artrópodes⁷. Na medicina humana este fármaco é utilizado no tratamento da oncocercose⁹, já sua utilização na área veterinária um dos seus usos está associado na prevenção de dirofilariose¹⁰ e parasitoses de gado¹¹. Apesar dos seus benefícios para o tratamento de enfermidades na saúde humana e veterinária, estudos reportam a ocorrência desse antiparasitário em matrizes ambientais^{12,13} e suas implicações deletérias para diferentes organismos^{14,15}.

Nesse contexto, estudos ecotoxicológicos são empregados na previsão das consequências da contaminação e no auxílio para medidas de mitigação dos possíveis riscos ecossistêmicos¹⁶. Diante da ampla utilização da ivermectina, é necessário compreender como essa substância se apresenta no cenário das publicações científicas. A tal efeito, estudos de análise bibliométrica tem sido amplamente utilizado para analisar os padrões de publicações e estudos em uma área¹⁷. Além disso, a bibliometria tem sido utilizada para investigar as pesquisas que envolvem a ocorrência de diferentes poluentes no ambiente^{18,19}.

Perante o exposto, o presente estudo teve como objetivo desenvolver uma análise bibliométrica da literatura científica acerca dos efeitos ecotoxicológicos do antiparasitário ivermectina.

MATERIAL E MÉTODO

Nesse estudo, foi realizada uma análise bibliométrica sobre os efeitos ecotoxicológicos do antiparasitário ivermectina. A janela temporal atribuída neste estudo foi de 2010-2021, para verificar quais atuais pesquisas nessa temática. Os descritores e o operador booleano utilizados foram: "Efeitos" AND "Ecotoxicológicos" AND "Ivermectina". As pesquisas desses descritores foram

realizadas em inglês, português e espanhol. Os artigos selecionados para análise apresentavam os termos no título e/ou resumo.

Os bancos de dados utilizados foram PubMed, LILACS, SciELO e Web of Science devido a sua aderência na área de Ciências ambientais.

Em relação aos dados que foram extraídos dos artigos, foi verificado o ano de publicação, área temática das publicações, e classificação dos artigos (originais, revisão e comparação). Nos casos de estudos originais, quando possível, registrou-se os organismos-testes utilizados nos experimentos, e se a realização dos bioensaios eram em campo ou em laboratório. Além disso, nos estudos realizados em laboratório, outras informações foram selecionadas, identificando se os testes eram de toxicidade aguda ou crônica, qual o organismo-teste utilizado, os efeitos analisados nos distintos experimentos, o tempo de duração dos ensaios e as concentrações capazes de causar (ou não) efeitos negativos sobre os organismos testados.

Adicionalmente, foi analisado as revistas em que os trabalhos foram publicados quanto ao seu fator de

impacto, a quantidade de citação de cada artigo também foi avaliada através do *Google Scholar* e as filiações foram observadas para verificar a distribuição geográfica dos grupos de pesquisa. Além disso, as palavras-chaves utilizadas nos artigos foram avaliadas.

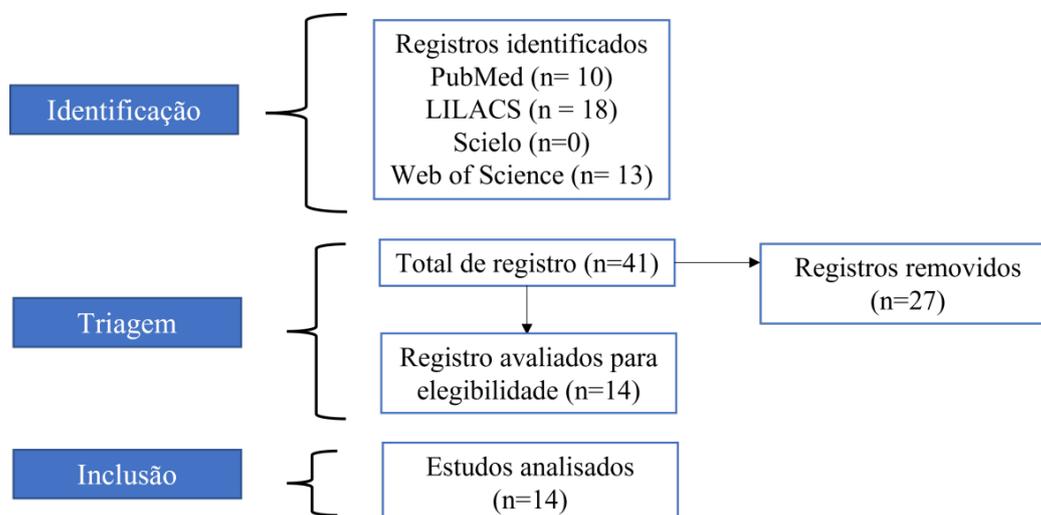
Foram excluídos do processo de análise artigos em duplicata, bem como estudos fora da temática e pesquisas utilizando outros antiparasitários do grupo das avermectinas, como por exemplo, eprinomectina, doramectina e abamectina.

Para compilação e análise quantitativa foi utilizado o software Microsoft Excel, já para a contagem de palavras-chave e de organismos-testes e geração de nuvem de palavras o software Nvivo foi utilizado.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram analisados 14 artigos científicos com base na sistematização realizada (figura 1). Apesar da escala temporal selecionada no presente estudo, verificou-se que o primeiro registro nas bases de dados consultadas ocorreu no ano de 2012 (tabela 1).

Figura 1. Fluxograma dos estudos selecionados para a análise bibliométrica



Quanto a classificação tipológica dos artigos, 21 % (n=3) são estudos de revisão, 7 % (n=1) foram do tipo comparativo e 71 % (n=10) são artigos originais. Em relação aos artigos originais, 21 % (n= 3) eram realizados em campo, 7 % (n=1) de modelagem, 7 % (n=1) com abordagem filogenética e a maioria 64 % (n=9) foram desenvolvidos em laboratório. Evidenciando uma lacuna na realização de experimentos que se assemelham as condições ambientais.

Ainda no que diz respeito aos estudos originais, identificou-se na avaliação dos trabalhos realizados em laboratório, que todos avaliaram os efeitos a longo prazo da ivermectina sobre diferentes organismos (tabela 2). O levantamento realizado evidencia que as moscas são os organismos mais testados nos estudos identificados (tabela 2). Destaca-se ainda que esse antiparasitário tem uma variação de toxicidade de acordo com os organismos testados, sendo a espécie *Sinaps alba* a mais sensível (tabela 2). Resultados similares foram reportados

Tabela 1. Distribuição temporal dos manuscritos avaliados

Ano	Nº de publicações
2010	-
2011	-
2012	2
2013	2
2014	1
2015	1
2016	3
2017	2
2018	-
2019	1
2020	1
2021	1

na literatura²⁰ onde o fungicida Falcon 460 EC também afetou o crescimento desse vegetal, impactando a germinação das sementes e alongamento das raízes. Em contrapartida, *Musca domestica* apresentou maior tolerância a ivermectina (tabela 2). Especula-se que a resistência desse organismo, deve-se pela sua ampla utilização na medicina veterinária, além disso, estudos na década de 90 já reportavam a resistência desse organismo sobre a ivermectina ao longo de gerações²¹.

Apesar do levantamento realizado ter reportado somente organismos terrestres, duas revisões encontradas descrevem os efeitos desse composto farmacêutico também sobre organismos aquáticos, tais como: peixes, anelídeos, crustáceos, equinodermos, moluscos e algas. No entanto, pela ocorrência em diferentes matrizes ambientais e uso na saúde humana e animal da ivermectina, incentiva-se o teste desse composto em organismos que tenham seu ciclo de vida em ambientes terrestres e aquáticos, como no caso dos anfíbios. Além disso, essa classe de organismos é utilizada como indicadores de alterações ambientais²².

Tabela 2. Efeitos ecotoxicológicos da ivermectina sobre diferentes organismos-teste

Espécie testada	Efeito observado	Duração do experimento (horas)	Expressão dos resultados	Unidade de medida	Concentração	Referência
<i>Scathophaga stercoraria</i>	Tamanho corporal	336	LOEC	µg/kg	12	24
<i>Scathophaga stercoraria</i>	Sucesso da eclosão de ovos	336	LOEC	µg/kg	12	24
<i>Sinapis alba</i>	Inibição do crescimento	72	LOEC	µg/ml	0,044	25
<i>Folsomia candida</i>	Sobrevivência dos adultos	672	NOEC	mg/kg	10	26
<i>Folsomia candida</i>	Efeitos na reprodução	672	NOEC	mg/kg	< 0,2	26
<i>Folsomia candida</i>	Efeitos na reprodução	672	LOEC	mg/kg	≤ 0,2	26
<i>Folsomia candida</i>	Efeitos na reprodução	672	EC ₅₀	mg/kg	0,43	26
<i>Folsomia candida</i>	Efeitos na reprodução	672	LC ₅₀	mg/kg	>10	26
<i>Saltella sphonylii</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	0,199*	27
<i>Saltella sphonylii</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	1,418***	27
<i>Archiseptis armata</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	6,201**	27

Espécie testada	Efeito observado	Duração do experimento (horas)	Expressão dos resultados	Unidade de medida	Concentração	Referência
<i>Archisepsis armata</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	44,198***	27
<i>Archisepsis diversiformis</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	1,923**	27
<i>Archisepsis diversiformis</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	13,704***	27
<i>Microsepsis mitis</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	24,314**	27
<i>Microsepsis mitis</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	173,299***	27
<i>Microsepsis armillata</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	24,258**	27
<i>Microsepsis armillata</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	175,209***	27
<i>Meroplus fukuharai</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	0,138**	27
<i>Meroplus fukuharai</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	24,314***	27
<i>Dicranosepsis emiliae</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	0,241**	27
<i>Dicranosepsis emiliae</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	1,720***	27
<i>Sepsis dissimilis</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	0,107**	27
<i>Sepsis dissimilis</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	0,763***	27
<i>Sepsis lateralis</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	0,804**	27
<i>Sepsis lateralis</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	5,731***	27
<i>Sepsis thoracica</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	0,358**	27
<i>Sepsis thoracica</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	2,548***	27
<i>Sepsis cynipsea</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	0,313**	27
<i>Sepsis cynipsea</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	2,231***	27
<i>Sepsis neocynipsea</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	0,692**	27
<i>Sepsis neocynipsea</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	4,931***	27
<i>Sepsis flavimana</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	0,047**	27
<i>Sepsis flavimana</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	0,335***	27
<i>Sepsis duplicata</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	0,090**	27
<i>Sepsis duplicata</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	0,641***	27

Espécie testada	Efeito observado	Duração do experimento (horas)	Expressão dos resultados	Unidade de medida	Concentração	Referência
<i>Sepsis secunda</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	1,333**	27
<i>Sepsis secunda</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	9,501***	27
<i>Sepsis violacea</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	0,888**	27
<i>Sepsis violacea</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	6,326***	27
<i>Sepsis fulgens</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	2,586*	27
<i>Sepsis fulgens</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	18,428***	27
<i>Sepsis orthocnemis</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	5,489**	27
<i>Sepsis orthocnemis</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	39,123***	27
<i>Sepsis latiforceps</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	11,438**	27
<i>Sepsis latiforceps</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	81,525***	27
<i>Sepsis punctum</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	7,643**	27
<i>Sepsis punctum</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	54,477***	27
<i>Themira minor</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	1,255**	27
<i>Themira minor</i>	Mortalidade	384*	LC ₅₀	µg/kg	8,946***	27
<i>Sepsis cynipsea</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	0,491**	28
<i>Sepsis cynipsea</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	3,500***	28
<i>Sepsis duplicata</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	0,090**	28
<i>Sepsis duplicata</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	0,641***	28
<i>Sepsis fulgens</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	5,567**	28
<i>Sepsis fulgens</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	39,679***	28
<i>Sepsis latiforceps</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	11,438**	28
<i>Sepsis latiforceps</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	81,525***	28
<i>Sepsis neocynipsea</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	0,232**	28
<i>Sepsis neocynipsea</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	1,654***	28
<i>Sepsis orthocnemis</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	1,090**	28

Espécie testada	Efeito observado	Duração do experimento (horas)	Expressão dos resultados	Unidade de medida	Concentração	Referência
<i>Sepsis orthocnemis</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	7,769***	28
<i>Sepsis punctum</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	1,995**	28
<i>Sepsis punctum</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	14,220***	28
<i>Scathophaga stercoraria</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	20.900**	28
<i>Scathophaga stercoraria</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	148.967***	28
<i>Scathophaga suilla</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	8,844**	28
<i>Scathophaga suilla</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	63,036***	28
<i>Musca autumnalis</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	4,650**	28
<i>Musca autumnalis</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	33,143***	28
<i>Musca domestica</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	24,719**	28
<i>Musca domestica</i>	Mortalidade	336	LC ₅₀	µg/kg	176,187***	28
Comunidade de insetos	Redução da biodiversidade	672	LOEC	µg/kg	6,6	29
<i>Euoniticellus intermedius</i>	Efeitos na fecundidade	24-240	LOEC	µg/kg	31,6	30
<i>Euoniticellus intermedius</i>	Efeitos na fecundidade	24-240	EC ₃₀	µg/kg	115,9	30
<i>Euoniticellus intermedius</i>	Efeitos na fecundidade	24-240	NOEC	µg/kg	10,0	30
<i>Euoniticellus intermedius</i>	Alterações morfo-fisiológicas	240	NOEC	µg/kg	10,0	30
<i>Euoniticellus intermedius</i>	Mortalidade	240	LC ₅₀	µg/kg	85,5	30
<i>Euoniticellus intermedius</i>	Mortalidade	240	NOEC	µg/kg	3,16	30
<i>Euoniticellus intermedius</i>	Mortalidade	240	LOEC	µg/kg	10,0	30

* Média de duração do experimento, considerando que as espécies testadas apresentaram diferentes tempos de desenvolvimentos de machos e fêmeas.

** Experimento realizado com esterco úmido.

*** Experimento realizado com esterco ou solo seco.

NOEC= *No Observed Effect Concentration* (Concentração de efeito não observado); LOEC = *Lowest Observed Effect Concentration* (Concentração de efeito observado) ; EC50 = *effective concentration to affect 50 % of organisms* (Concentração efetiva para afetar 50 % dos organismos) ; LC50 = *lethal concentration to affect 50 % of organisms* (Concentração letal para afetar 50 % dos organismos).

BIBLIOGRAFIA

- Quadra GR, Souza DHO, Costa RDS, Fernandez MADS. Do pharmaceuticals reach and affect the aquatic ecosystems in Brazil? A critical review of current studies in a developing country. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2017;24:1200-18.
- Souza HDO, Costa RDS, Quadra GR, Fernandez MAS. Pharmaceutical pollution and sustainable development goals: Going the right way? *Sustain. Chem. Pharm.* 2021;1:100428.
- Quispe-Cañari JF, Fidel-Rosales E, Manrique D, Mascaró-Zan J, Huamán-Castillón KM, Chamorro-Espinoza SE, et al. Self-medication practices during the COVID-19 pandemic among the adult population in Peru: A cross-sectional survey. *Saudi Pharm. J.* 2021;29:1-11.
- Melo JRR, Duarte EC, Moraes MVD, Fleck K, Arrais PSD. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. *Cad. Saúde Públ.* 2021;37:e00053221.
- Lescano J, Pinto C. Ivermectina dentro del protocolo de tratamiento para la COVID-19 en Perú: Uso sin evidencia científica. *Salud Tecnol. Vet.* 2020;8:27-34.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19. [atualizado em 2021; citado em 20 de agosto de 2022] Disponível em: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19>.
- Veracruz J, Claerebout E. Macrocytic Lactones. [atualizado em 2014; citado 07-10-2021] Disponível em: <https://www.merckvetmanual.com/pharmacology/anthelmintics/macrocytic-lactones>.
- National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6321424, Ivermectin. [atualizado em 2021; citado em 07 de outubro de 2021] Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ivermectin>.
- Omura S. Ivermectin: 25 years and still going strong. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2008;31:91-8.
- Delayte EH, Otsuka M, Larsson CE, Castro RCC. Eficácia das lactonas macrocíclicas sistêmicas (ivermectina e moxidectina) na terapia da demodicose canina generalizada. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.* 2006;58:31-8.
- Cezar AS, Vogel FS, Sangioni LA, Antonello AM, Camillo G, Toscan G, et al. Anthelmintic action of different formulations of macrocyclic lactones on resistant strains of nematodes of cattle. *Pesq. Vet. Bras.* 2010;30:523-8.
- Löffler D, Ternes TA. Determination of acidic pharmaceuticals, antibiotics and ivermectin in river sediment using liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.* 2003;1021:133-44.
- Fatoki OS, Opeolu BO, Genthe B, Olatunji OS. Multi-residue method for the determination of selected veterinary pharmaceutical residues in surface water around Livestock Agricultural farms. *Heliyon* 2018;4:e01066.
- Schmitt H, Römbke J. The Ecotoxicological Effects of Pharmaceuticals (Antibiotics and Antiparasitics) in the Terrestrial Environment - a Review. En: Kümmerer, K. (eds) *Pharmaceuticals in the Environment*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2008. pp. 285-303.
- Bai SH, Ogbourne S. Eco-toxicological effects of the avermectin family with a focus on abamectin and ivermectin. *Chemosphere* 2016;154:204-14.
- Zhang X, Xia P, Wang P, Yang J, Baird DJ. Omics advances in ecotoxicology. *Environ. Sci. Technol.* 2018;52:3842-51.
- Bufrem L, Prates Y. O saber científico registrado e as práticas de mensuração da informação. *Cienc. da Inf.* 2005;34:9-25.
- Olisah C, Okoh OO, Okoh AI. Global evolution of organochlorine pesticides research in biological and environmental matrices from 1992 to 2018: A bibliometric approach. *Emerg. Contam.* 2019;5:157-67.
- Ramírez-Malule H, Quiñones-Murillo DH, Manotas-Duque D. Emerging contaminants as global environmental hazards. A bibliometric analysis. *Emerg. Contam.* 2020;6:179-93.
- Bačmaga M, Wyszowska J, Kucharski J. The effect of the Falcon 460 EC fungicide on soil microbial communities, enzyme activities and plant growth. *Ecotoxicology* 2016;25:1575-87.
- Scott JG, Roush RT, Liu N. Selection of high-level abamectin resistance from field-collected house flies, *Musca domestica*. *Experientia* 1991;47:288-91.
- Calderon MR, Almeida CA, González P, Jofré MB. Influence of water quality and habitat conditions on amphibian community metrics in rivers affected by urban activity. *Urban Ecosyst.* 2019;22:743-55.
- Kryger U, Deschodt C, Scholtz CH. Effects of fluzuron and ivermectin treatment of cattle on the structure of dung beetle communities. *Agric. Ecosyst. Environ.* 2005;105:649-56.
- Mahdjoub H, Blanckenhorn WU, Lüpold S, Roy J, Gourgoulianni N, Khelifa R. Fitness consequences of the combined effects of veterinary and agricultural pesticides on a non-target insect. *Chemosphere* 2020;250:126271.
- Vokřál I, Šadibolová M, Podlipná R, Lamka J, Prchal L, Sobotová D, et al. Ivermectin environmental impact: Excretion profile in sheep and phytotoxic effect in *Sinapis alba*. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2019;169:944-9.
- Zortéa T, Segat JC, Maccari AP, Sousa JP, Da Silva AS, Baretta D. Toxicity of four veterinary pharmaceuticals on the survival and reproduction of *Folsomia candida* in tropical soils. *Chemosphere* 2017;173:460-5.
- Blanckenhorn WU, Puniamoorthy N, Schäfer MA, Scheffczyk A, Römbke J. Standardized laboratory tests with 21 species of temperate and tropical sepsid flies confirm their suitability as bioassays of pharmaceutical residues (ivermectin) in cattle dung. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2013;89:21-8.
- Blanckenhorn WU, Puniamoorthy N, Scheffczyk A, Römbke J. Evaluation of eco-toxicological effects of the parasiticide moxidectin in comparison to ivermectin in 11 species of dung flies. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2013;89:15-20.
- Jochmann R, Blanckenhorn WU. Non-target effects of ivermectin on trophic groups of the cow dung insect community replicated across an agricultural landscape. *Basic Appl Ecol.* 2016;17:291-9.
- Martínez I, Lumaret JP, Zayas RO, Kadiri, N. The effects of sublethal and lethal doses of ivermectin on the reproductive physiology and larval development of the dung beetle *Euoniticellus intermedius* (Coleoptera: Scarabaeidae). *Can. Entomologist.* 2017;149:461-72.