

Do ponto de vista farmacológico, o uso da ivermectina poderia ser eficaz frente à infecção por COVID-19? Uma revisão bibliográfica

Priscila Araújo Melo¹
Oscar Nestor Condo Maqui²

Resumo

O objetivo do presente estudo consiste em avaliar as características farmacológicas da ivermectina, a fim de fornecer uma visão panorâmica das evidências de sua eficácia frente à infecção por COVID-19. Trata-se de uma revisão bibliográfica. Foram utilizados 13 artigos relevantes neste trabalho, os quais foram coletados a partir de periódicos indexados às bases de dados: PubMed, Medline e Google Scholar. Em alguns estudos a ivermectina mostrou exercer efeito inibidor da replicação viral no COVID-19 *in vitro*. No entanto, ainda não há estudos conclusivos que aceitem – ou refutem – a hipótese de que a ivermectina apresente eficácia *in vivo* no tratamento da COVID-19. O posicionamento da OMS e OPAS é fortemente contrário ao uso da ivermectina para quaisquer outros propósitos distintos para os quais seu uso está devidamente autorizado. Ainda não informações precisas disponíveis acerca da eficácia, titulação mínima e possíveis efeitos colaterais da droga.

Palavras-chave: COVID-19; Ivermectina; Tratamento.

Abstract

The present study aims to evaluate the pharmacological characteristics of ivermectin, to provide a panoramic view of the evidence of its effectiveness against COVID-19 infection. Methodology: This is a bibliographic review. 13 relevant articles were included in this work. Ivermectin has been shown to exert an inhibitory effect on viral replication in COVID-19 *in vitro*. However, there are still no conclusive studies that accept - or that refute - the hypothesis that ivermectin is effective *in vivo* in the treatment of COVID-19. The position of WHO and PAHO is strongly opposed to the use of ivermectin for any purpose other than its use is duly authorized. There is still no precise information available about the efficacy, minimum titration or possible side effects of the drug.

Keywords: COVID-19; Ivermectin; Treatment.

¹ Mestranda no Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre – UFAC. E-mail: priscilaa_melo@outlook.com

² Mestre em Desenvolvimento Regional Professor Substituto do Centro de Ciências Biológicas e da Natureza – CCBN Universidade Federal do Acre – UFAC.

Introdução

Em dezembro de 2019 foi documentado um surto de pneumonia por causa desconhecida em Wuhan, na China. Amostras broncoalveolares de pacientes hospitalizados no Hospital Wuhan Jinyintan sob esta condição foram coletadas, o que possibilitou a identificação do agente etiológico. Trata-se do SARS-CoV-2 (também denominado COVID-19: Coronavirus Disease); um vírus morfológicamente compatível com cepas da família *Coronaviridae* (BEZERRA et al., 2020, p.109; FILHO, MARANHÃO, 2020, p.1; LOPES et al., 2020, p.5).

A partir deste surto foi ascendendo o número de novos infectados em Wuhan, até que, no dia 11 de março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou estado de pandemia (BEZERRA et al., 2020, p.109; FILHO, MARANHÃO, 2020, p.1). Até o dia 16 de agosto de 2020 foram notificados cerca de 21,2 milhões de casos de infecção por COVID-19 ao redor do mundo, com mais de 760 mil óbitos (FILHO, MARANHÃO, 2020, p.1).

Ainda não há esquema terapêutico validado e com eficácia comprovada frente à infecção por COVID-19. Estudos experimentais, incluindo ensaios clínicos randomizados têm sido realizados com a proposta de avaliar a eficácia terapêutica de alguns fármacos, incluindo a ivermectina (BEZERRA et al., 2020, p.109).

O objetivo do presente estudo é avaliar as características farmacológicas da ivermectina, a fim de fornecer uma visão panorâmica das evidências de eficácia desta droga a partir de trabalhos publicados até a data desta pesquisa, e incentivar a uma reflexão crítica sobre o seu uso de forma empírica.

Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica. Foram utilizados periódicos indexados às bases de dados: PubMed, Medline e Google Scholar. Para a busca da literatura foram utilizados os termos “COVID”, “Coronavírus” e “Sars-CoV-2”, separados pelo operador booleano “OR”. Associado aos termos anteriores,

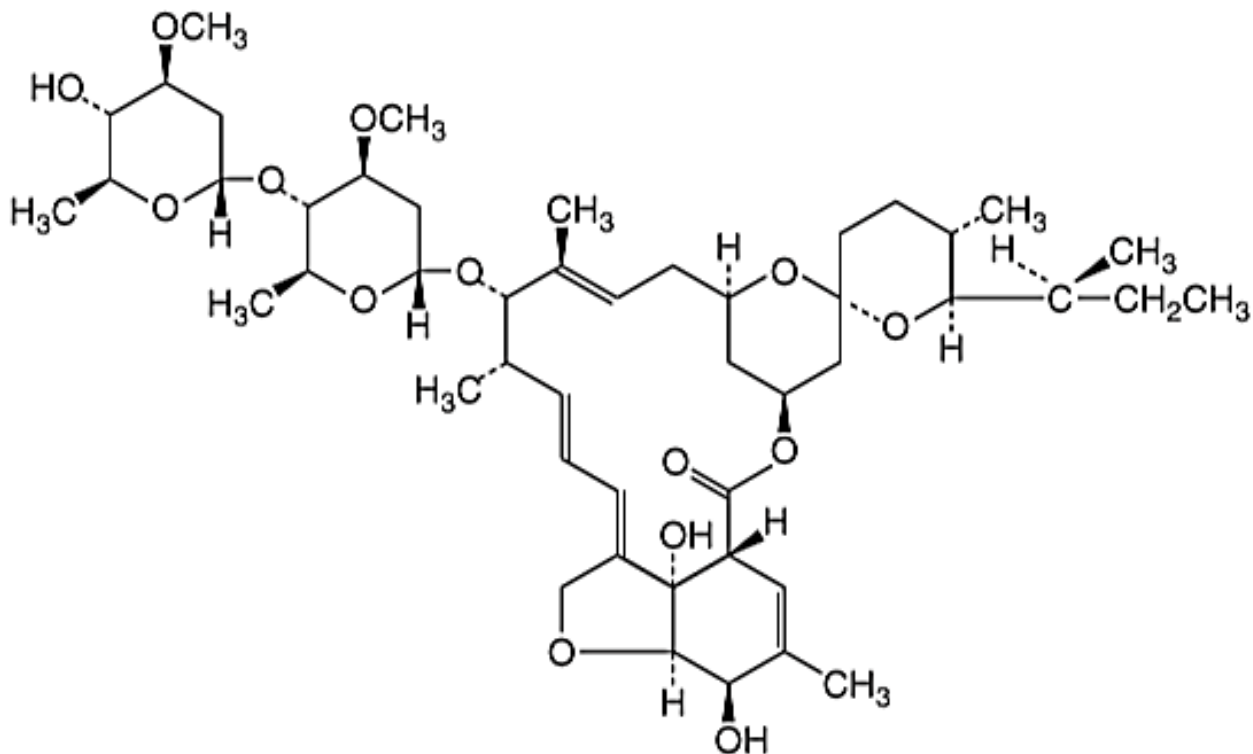
foi combinado o termo “ivermectina”, utilizando o operador booleano “AND”. O resultado da busca a partir da combinação dos termos foi filtrado por: termos encontrados em “Título / Resumo”. Além dos artigos foi utilizada bibliografia padrão que trata de aspectos farmacológicos das drogas adotadas na terapêutica medicamentosa.

A pesquisa retornou 41 resultados. Foram incluídos trabalhos escritos em português e inglês, no ano de 2020. Após aplicação dos filtros, foram utilizados 13 artigos relevantes para este trabalho.

Resultados e discussão

A ivermectina (22,23-diidroavermectina B_{1a}) (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012, p.1454) é uma lactona macrocíclica pertencente à classe das avermectinas (Figura 1) (RIZZO, 2020, p.1153), que exerce atividade antiparasitária de amplo espectro (CASAS et al., 2020, p.81; RIZZO, 2020, p.1153; WANG, YANG, 2020, p.4; YAVUZ, ÜNAL, 2020, p.617). Atualmente é amplamente utilizada para tratar infecções causadas por nematódeos (vermes cilíndricos) e artrópodes (insetos, carrapatos e ácaros) (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012, p.1454). Considerada um pesticida neurotóxico (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012, p.107), foi descoberta pelo Professor Satoshi Ōmura como sendo produto da fermentação da bactéria *Streptomyces avermetilis* (RIZZO, 2020, p.1153; WANG, YANG, 2020, p.4).

Figura 1: Estrutura química da ivermectina.



Fonte: BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012, p.1454.

Uma vez administrada, a droga é amplamente distribuída pelos tecidos corporais. Atinge seu pico plasmático em cerca de quatro a cinco horas após a administração oral. Circula na corrente sanguínea associada a proteínas plasmáticas (percentual de ligação em torno de 93%), sendo metabolizada no fígado pelo complexo enzimático CYP3A4 (HERNANDEZ, RODRIGUES, TORRES, 2017, p.394; BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012, p.1455); e excretada por via biliar (BEZERRA et al., 2020, p.113).

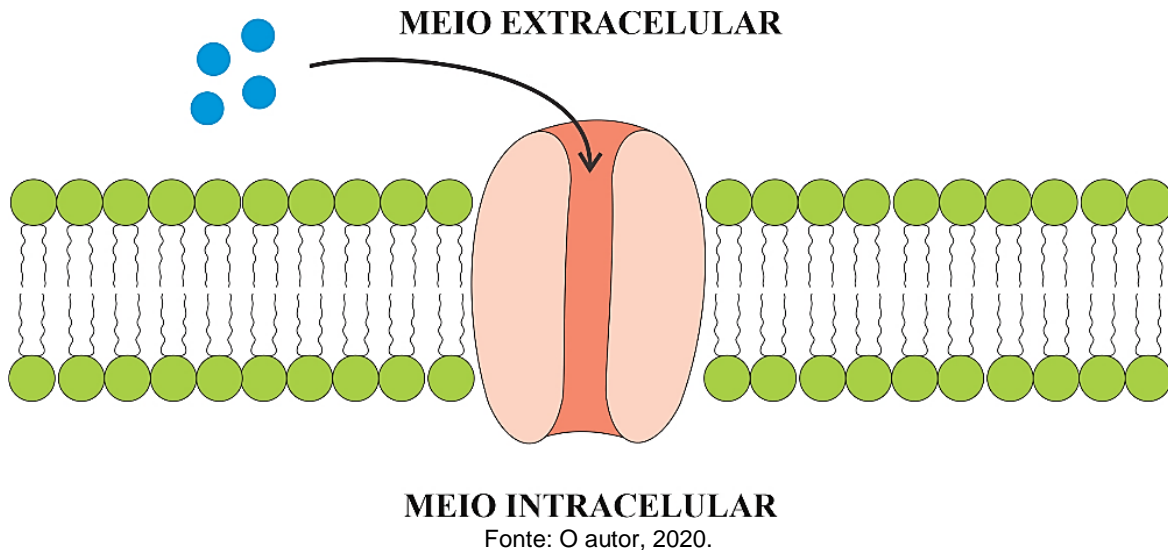
O mecanismo de ação da ivermectina – que garante o seu efeito antiparasitário – consiste em ativar canais de cloro controlados por glutamato. A entrada de cloro para o interior celular implica em hiperpolarização da membrana plasmática, resultando, portanto, em inibição neuromuscular dos parasitas (RIZZO, 2020, p.1153; BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012, p.1455). Além disso, os canais de cloro controlados por glutamato estão presentes na musculatura faríngea

dos parasitas, inibindo o seu comportamento alimentar (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012, p.1455).

A ivermectina é uma droga constituída de ionóforos. Um ionóforo é uma molécula que possui componente hidrofóbico (solúvel em lipídios) e hidrofílico (insolúvel em lipídios). Este complexo molecular se arranja de modo a favorecer o transporte iônico (preferencialmente de cátions) na extensão da bicamada lipídica das membranas celulares (Figura 2). Em realidade, numa observação direta da molécula de ivermectina não é possível observar a presença de ionóforos, porém, infere-se que a interação de duas moléculas de ivermectina possa criar um agregado que atue como um ionóforo de fato. Acredita-se que esta interação molecular possa ocorrer de forma natural ou mediada por proteína plasmática – sendo a albumina a principal (RIZZO, 2020, p.1154).

Em relação às propriedades ionóforas da ivermectina, admite-se que elas possam ter um papel determinante no início da infecção por COVID-19, pois o transporte catiônico potencial propiciado pelas moléculas da droga acarreta em movimento osmótico a favor do interior celular, causando a lise da célula infectada, interrompendo, assim, a replicação viral. É válido destacar que esta hipótese se aplica tão somente a espécies de vírus que não contém o capsídeo proteico – estrutura extremamente resistente à pressão osmótica –, como é o caso do COVID-19. Ademais, alterações na concentração intracelular de determinados cátions implicam na inativação de enzimas indispensáveis para a síntese proteica (inclusive viral) (RIZZO, 2020, p.1154). Outro apontamento sugestivo da eficácia da ivermectina quanto droga ionófora consiste numa análise de similaridade molecular realizada por intermédio do banco de dados Drugbank, versão 5.1.7 (www.drugbank.ca).

Figura 2: Esquema de um ionóforo disposto na membrana plasmática.



A imagem representa um ionóforo disposto na bicamada lipídica das membranas celulares, funcionando como um transportador iônico desde o meio extracelular para o meio intracelular.

Associado a esse mecanismo de ação, outro fator que contribui para a decisão em implementar a ivermectina em diversas terapêuticas consiste no seu baixo custo monetário. Por estas razões, a ivermectina foi incluída na 21ª lista de Medicamentos Essenciais da OMS (RIZZO, 2020, p.1153).

Além de sua exitosa atividade em helmintos, pesquisas em laboratório defendem que a ivermectina pode apresentar ainda versáteis efeitos secundários benéficos, como: atividade antibacteriana, anticâncer e antiviral; esta última, tanto *in vitro* como *in vivo* (RIZZO, 2020, p.1153).

Estudos evidenciam que o mecanismo celular da importina (descrito a seguir) justifica a ação antiviral, e está bem demonstrado em diversas espécies virais (RIZZO, 2020, p.1153; PATRÌ, FABBROCINI, 2020, p.221), como: Vírus da Dengue 1-4 (DENV) (RIZZO, 2020, p.1153; BEZERRA et al., 2020, p.113; YAVUZ, ÜNAL,

A imagem esquematiza o transporte no sentido citoplasma → núcleo. A subunidade a se associa à b no citoplasma para formar o heterodímero IMP a/b1. O heterodímero se liga à molécula a ser transportada (m). Após atravessar o complexo do poro nuclear (NPC), o heterodímero se dissocia no interior nuclear, libera a molécula (m) que foi transportada. Em seguida, a subunidade a e a b se associam – de modo individual – ao RanGTP para serem translocados de volta ao citoplasma.

Estudos recentes mostraram que a ivermectina também exerce efeito inibidor da replicação viral no COVID-19 *in vitro*; no entanto, não demonstraram qual mecanismo molecular justifica tal atividade (RIZZO, 2020, p.1153; BEZERRA et al., 2020, p.113; LOPES et al., 2020, p.5). Considerando que o COVID-19 é um vírus RNA, assim como outros vírus já descritos anteriormente neste texto, uma hipótese é que a ivermectina possa inibir a replicação deste vírus utilizando o mesmo mecanismo molecular nuclear ora apresentado (RIZZO, 2020, p.1153).

Um experimento no qual foi utilizada ivermectina em células infectadas com o COVID-19 *in vitro* demonstrou redução de 93% do RNA viral no período de 24 horas (DIAS et al., 2020, p.22), com perda total do material genético viral no período de 48 horas (BEZERRA et al., 2020, p.113; DIAS et al., 2020, p.22; LOPES et al., 2020, p.5; CALY et al., 2020, p.3). Após 72 horas nenhuma perda adicional de material genético foi observada (CALY et al., 2020, p.3). Contudo, a titulação da dose utilizada no experimento representava cerca de 50 a 100 vezes o pico de concentração plasmática da droga (DIAS et al., 2020, p.22), isto é, da titulação atualmente recomendada, a saber, 200 µg/kg. (DIAS et al., 2020, p.22; BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012, p.1456).

Contudo, de acordo com a Declaração do Comitê de Especialistas em Ivermectina, os resultados experimentais descritos anteriormente não são suficientes para concluir que o uso da ivermectina no contexto do tratamento da COVID-19 trará benefícios clínicos – com redução da carga viral – nos pacientes; isto porque a dosagem da droga utilizada no experimento excedeu aquela aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) (OPAS, 2020).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ainda não há estudos conclusivos que aceitem – ou refutem – a hipótese de que a ivermectina apresente eficácia no tratamento da COVID-19. Eleger a ivermectina para este tratamento é de responsabilidade do médico prescritor (ANVISA, 2020). Apesar de parecer segura e bem tolerada (PATRÌ, FABBROCINI, 2020, p.221; BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012, p.1456), deve-se considerar aqui a relação risco *versus* benefício no uso da droga, uma vez que os efeitos colaterais não podem ser negligenciados (CHAVES, 2020). Os efeitos adversos documentados incluem: reações dermatológicas, gastrointestinais, neuromusculares e cardiovasculares. Portanto, o seu uso em pacientes com patologias que acometem o trato gastrointestinal, sistema nervoso, sistema muscular e sistema cardiovascular devem ser cuidadosamente analisado (CHAVES, 2020).

O uso da ivermectina não foi aprovado para crianças < 5 anos ou para gestantes. Nas campanhas de quimioterapia em massa, a OMS não recomenda o tratamento com ivermectina para os seguintes grupos: gestantes, mulheres que estão amamentando na primeira semana pós-parto, crianças com menos de 90 centímetros de estatura (aproximadamente 15 kg de peso corporal) e pacientes em estado grave (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012, p.1456).

O posicionamento da OMS e OPAS é fortemente contrário ao uso da ivermectina para quaisquer outros propósitos distintos dos quais seu uso está devidamente autorizado (OPAS, 2020).

Conclusão

A ivermectina apresenta propriedades farmacológicas que podem sugerir eficácia contra infecções por COVID-19, podendo eventualmente ser útil na fase inicial da doença.

Entretanto, embora o efeito antiviral esteja demonstrado em estudos *in vitro* e em análises de similaridade molecular, ainda não há ensaios clínicos randomizados

que apontem um desfecho favorável para o uso da droga (ou, pelo menos, não até o momento) em pacientes infectados pelo COVID-19.

Assim, ainda não há informações precisas disponíveis acerca da eficácia da droga, titulação mínima da dose e possíveis efeitos colaterais, de modo a garantir algum nível de segurança para o paciente submetido a esquema terapêutico com ivermectina no contexto da infecção por COVID-19.

Deste modo, é aconselhável seguir – enquanto não houver experimentos robustos e conclusivos a favor do uso – a recomendação da OMS e OPAS, as quais são contrárias ao uso da ivermectina no contexto da infecção por COVID-19.

Referências

BEZERRA, H.C.B.; XAVIER, D.P.; BACHUR, T.P.R.; ARAGÃO, GF. Fármacos antimicrobianos e antivirais com potencial uso terapêutico para a COVID-19. **Infarma – Ciências Farmacêuticas**. v. 32, n. 2: 109-119, 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Nota de esclarecimento sobre a ivermectina**. Brasília, 10 de jul. 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/nota-de-esclarecimento-sobre-a-ivermectina/219201>. Acesso em 21 de ago. 2020.

BRUNTON, L.L.; CHABNER, B.A.; KNOLLMANN, B.C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

CALY, L.; DRUCEA, J.D.; CATTONA, M.G.; JANSB, D.A.; WAGSTAFFB, K.M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Research**. 178, 2020.

CASAS, C.P.R.; SILVA, J.; CASTRO, R.; RIBEIRO-ALVES, M.; FRANCO, C.M. Avaliação de tecnologias em saúde: tensões metodológicas durante a pandemia de COVID-19. **Estudos Avançados**. v. 34, n. 99: 77-96, 2020.

CHAVES, E.F. et al. **Considerações sobre os medicamentos com potencial efeito farmacológico para o vírus SARS-HCoV-2**. Departamento de Farmácia – AMIB, 2020. Disponível em: <https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/abril/16/Consideracoes_sobre_os_medicamentos_com_potencial_efeito_farmacologico_para_o_virus_SA>

[RS-HCoV-2 pelo Departamento de Farmacia AMIB .pdf](#)>. Acesso em 22 de ago. 2020.

DIAS, V.M.C.H.; MICHELIN, L.; LINS, R.S.; VIDAL, C.F.L.; CORRADI, M.F.D.B.; DE OLIVEIRA, P.R.D. Atualizações sobre tratamento da COVID-19. **Journal of Infection Control**. v. 9, n. 2, 2020.

FILHO, A.C.A.A.; MARANHÃO, T.A. COVID-19 no contexto global de saúde. **Revista Enfermagem Atual in Derme**. e-020001: 93, 2020.

HAMED, M.A. An overview on COVID-19: reality and expectation. **Hamed Bulletin of the National Research Centre**. v. 44, n. 86, 2020.

HERNANDEZ, E.M.M.; RODRIGUES, R.M.R.; TORRES, T.M. Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. **Manual de Toxicologia Clínica: Orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas**. Coordenadoria de Vigilância em Saúde. Divisão de Vigilância Epidemiológica. Núcleo de Prevenção e Controle das Intoxicações. São Paulo: 2017.

LOPES, O.F.M.; GOMES, N.R.S.; FREITAS, D.R.J.; EVANGELISTA, L.S.M. COVID-19 e os animais domésticos: há alguma evidência de relação entre eles? **J. Health Biol Sci**. v. 8, n. 1: 1-6, 2020.

PATRÌ, A.; FABBROCINI, G. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? **Journal of the American Academy of Dermatology**. v. 82, n. 6: 221, 2020.

OPAS. **Recomendação sobre o uso de ivermectina no tratamento de COVID-19**. Disponível em:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52462/OPASIMSCDECOVID-19200033_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em 22 de ago. 2020.

RIZZO, E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacology**. v. 393, n. 7: 1153-1156, 2020.

WANG, Z.; YANG, L. Turning the Tide: Natural Products and Natural-Product-Inspired Chemicals as Potential Counters to SARS-CoV-2 Infection. **Frontiers in Pharmacology**. v. 11: 1013, 2020.

YAVUZ, S.S.; ÜNAL, S. Antiviral treatment of COVID-19. **Turk J Med Sci.** v. 50: 611-619, 2020.