

IVERMECTINA COMO POSSÍVEL TRATAMENTO DA COVID-19

Atualmente, a pandemia de COVID-19 representa uma grave ameaça à saúde pública global e às economias locais, além de ser uma emergência de saúde pública de preocupação internacional. Até o momento, não há vacina disponível comercialmente contra o SARS-CoV-2 (CASCELLA et al., 2020).

Desde o início da epidemia, na China, tem-se buscado formas de tratamento que visem eliminar o SARS-CoV-2 ou atenuar os sintomas e a gravidade da COVID-19. Essas buscas se acentuaram depois do estado de pandemia (CASCELLA et al., 2020).

Nessa direção, um estudo colaborativo, liderado pelo *Biomedicine Discovery Institute* (BDI) da *Monash University*, em Melbourne, na Austrália, com o Instituto Peter Doherty de Infecção e Imunidade (Doherty Institute), mostrou que a Ivermectina, um medicamento antiparasitário já disponível em todo o mundo, mata o vírus dentro de 48 horas (CALY et al., 2020).

No Brasil, o medicamento genérico Ivermectina (Registro ANVISA nº 1558401840033-16/01/2012) é destinado ao tratamento de: Estrongiloidíase intestinal - infecção causada por parasita nematoide *Strongyloides stercoralis*; Oncocercose - infecção causada por parasita nematoide; *Onchocerca volvulus* (atividade contra parasitas *Onchocerca volvulus* adultos); Filariose - infecção causada por parasita *Wuchereria bancrofti*; Ascariíase - infecção causada por parasita *Ascaris lumbricoides*; Escabiose - infestação da pele causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*; e Pediculose - dermatose causada pelo *Pediculus humanus capitis* (BRASIL, 2018).

Quadro 1: Informações descritas na bula técnica do medicamento referência.

Metabólito ativo:	A isoforma predominante, responsável pela biotransformação deste composto no fígado de seres humanos, é o citocromo P-4503A4, convertendo o medicamento em pelo menos 10 metabólitos, a maioria deles derivados de hidroxilados e desmetilados (ZENG et al., 1998). No plasma, foram relatados metabólitos radioativos após a administração oral de Ivermectina em voluntários saudáveis (FINK; PORRAS, 1989).
Concentrações plasmáticas máximas	Aproximadamente 4 horas após a ingestão. Dado confirmado por Edwards et al. (1988).
Biodisponibilidade	Dados mostrados no Tabela 1 (CANGA et al., 2008).

Tempo de meia-vida	Aproximadamente 22 a 28 horas nos adultos.
Eliminação / Excreção	Não foram detectadas diferenças na meia-vida de eliminação entre indivíduos saudáveis e com oncocercose (BARAKA et al., 1996). Foi sugerido por Edwards et al. (1998) que a cinética da Ivermectina estava um pouco desconectada de sua farmacodinâmica (eventos antiparasitários persistentes por vários meses, após uma dose única da droga). Dados da Eliminação/excreção estão embutidos na Tabela 1, conforme Canga et al. (2008).
Segurança toxicidade	e Carcinogenicidade, mutagenicidade e teratogenicidade: não foram realizados estudos em longo prazo com animais para avaliar o potencial carcinogênico da Ivermectina. A Ivermectina não evidenciou sinais de genotoxicidade no ensaio de Ames para verificação de mutagenicidade microbiana <i>in vitro</i> com <i>Salmonella Typhimurium</i> , variedades TA1535, TA1537, TA98 e TA100, com e sem ativação de sistema enzimático do fígado de rato, bem como em ensaios de citotoxicidade e mutagenicidade, empregando linfoma de camundongo linhagem L5178Y, e em ensaio de síntese de DNA, com fibroblastos humanos. A Ivermectina demonstrou ser teratogênica em camundongos, ratos e coelhos quando administrada em doses repetidas de 0,2; 8,1 e 4,5 vezes a dose máxima recomendada para humanos, respectivamente (baseada em mg/m ² /dia). A teratogenicidade foi caracterizada nas três espécies testadas por fissuras palatinas. Observou-se, também, deformação das patas dianteiras em coelhos. Esses efeitos foram obtidos somente com doses iguais ou próximas aos níveis tóxicos para as fêmeas prenhes. Portanto, a Ivermectina não parece ser seletivamente tóxica para o feto em desenvolvimento. A Ivermectina não teve efeitos adversos sobre a fertilidade de ratos, em estudos com doses repetidas de até três vezes a dose máxima recomendada para humanos, de 200µg/kg (baseada em mg/m ² /dia).
Efeitos secundários (colaterais):	No estudo realizado por Njoo et al. (1995) foi investigado se a absorção reduzida de Ivermectina poderia explicar o fato de que alguns pacientes, infectados gravemente por oncocercose, tiveram poucos efeitos adversos após o tratamento com Ivermectina, embora a ocorrência e extensão das reações adversas tenham sido relacionadas à intensidade de infecção. Ainda de acordo com este estudo, não houve reação adversa observada na concentração plasmática, após administração de dose oral única de 150 µg.kg ⁻¹ .
Interação medicamento-medimento	Não há relatos sobre interações medicamentosas com a Ivermectina; no entanto, deve ser administrada com cautela a pacientes em uso de drogas que deprimem o Sistema Nervoso Central.
Contra indicação	Uso em idosos: as recomendações para pacientes idosos são semelhantes às destinadas aos pacientes adultos. Uso em crianças: como ainda não se dispõe de dados clínicos suficientes referentes ao tratamento de crianças menores de 5 anos ou com menos de 15 kg, o uso deste medicamento por pacientes desta faixa etária não deve ser realizado. Não foram estabelecidas a segurança e eficácia em crianças com menos de 15 kg ou menores de 5 anos. Gravidez: não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A Ivermectina está enquadrada na categoria de risco C. Amamentação: a Ivermectina é excretada

no leite materno em baixas concentrações. O tratamento de mães que planejam amamentar somente deve ser feito quando o risco de retardar o tratamento da mãe superar o possível risco para o lactente.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com: hipersensibilidade à Ivermectina ou aos demais componentes deste medicamento, pacientes com meningite ou outras afecções do Sistema Nervoso Central que possam afetar a barreira hematoencefálica, devido aos seus efeitos nos receptores GABA-érgicos do cérebro e é contraindicado para uso por crianças com menos de 15 kg ou menores de 5 anos.

Fonte: BRASIL (2018)

Tabela 1: Parâmetros farmacocinéticos obtidos após administração oral de Ivermectina em humanos

Reference	Dose	Absorption			Elimination	
		C_{max} (ng·ml ⁻¹)	t_{max} (h)	$t_{1/2(abs)}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	Cl (1 kg ⁻¹ ·day ⁻¹)
Healthy subjects						
9 ^a	12 mg (tablet)	–	–	–	12	–
8 ^a	6 mg (tablet)	23.1	4.3	0.5	12.6	4.28
8 ^a	12 mg (tablet)	30.4	10.3	2.5	13.4	4.03
9 ^a	6 mg (tablet)	20.2	4.7	1.4	11.1	7.57
9 ^a	12 mg (tablet)	23.5	5.3	1.4	21.1	6.53
9 ^a	18 mg (tablet)	31.2	5.1	1.7	16.7	10.6
11	12 mg (solution)	81	3.6	–	–	–
11	12 mg (tablet)	50	3.4	–	–	–
11	12 mg (capsule)	46	3.6	–	–	–
12	150 µg/kg	54.4	4.9	–	36.6	–
13	150 µg/kg	37.9	–	–	–	–
14	150 µg/kg	33.8	–	–	–	4.70 (♂) 8.40 (♀)
Onchocerciasis patients						
12	150 µg/kg	52.2	5.2	–	35.0	–
15	150 µg/kg	39	5.6	–	16	–
16	6 mg (tablet)	38.2	4.7	–	54.5	3.1
17	150 µg/kg	–	–	–	19.9	–

– Unknown data; C_{max} maximum plasma concentration; t_{max} time to reach C_{max} ; $t_{1/2(abs)}$ absorption half-life; $t_{1/2}$ elimination half-life; Cl total body clearance

^aOne-compartment model

Fonte: Canga et al. (2008)

O artigo publicado na revista Antiviral Research mostrou que a Ivermectina inibe a replicação da SARS-CoV-2 *in vitro*, conforme o Quadro 2.

Quadro 2: Informações relevantes do artigo levantado.

Artigo	Local onde foi desenvolvido	Metodologia	Resultado
CALY, L., DRUCE, J.D., CATTON, M.G., JANS, D.A., WAGSTAFF, K.M., The FDA approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 <i>in vitro</i> , Antiviral Research , https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787 .	Estudo colaborativo liderado pelo <i>Biomedicine Discovery Institute</i> (BDI) da <i>Monash University</i> , em Melbourne, na Austrália, com o Instituto Peter Doherty de Infecção e Imunidade (Doherty Institute).	Para testar a atividade antiviral da Ivermectina em relação ao SARS-CoV-2, células Vero-hSLAM foram infectadas com SARS-CoV-2 (isolado Australia / VIC01 / 2020 em um MOI de 0,1) e após 2h foi adicionado a Ivermectina (5µM). O sobrenadante e os grânulos de células foram colhidos nos dias 0-3 e analisados quanto à replicação do RNA do novo coronavírus pelas técnicas de Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (qRT-PCR), em tempo real. DMSO foi usado como controle e agente diluente da droga.	Às 24 horas, houve uma redução de 93% no RNA viral presente no sobrenadante (indicativo de virions liberados) de amostras tratadas com Ivermectina. Após 48 horas a redução foi de, aproximadamente, 5.000 vezes no RNA viral. Os autores colocam com hipótese de mecanismo de ação uma provável inibição da importação nuclear de proteínas virais, mediada por IMPα / β1 como mostrado para outros vírus de RNA; a confirmação desse mecanismo no caso do SARS-CoV-2 e a identificação do SARS-CoV-2 e/ou componente(s) hospedeiro(s) impactado(s) é um foco importante dos trabalhos futuros no laboratório dos autores. (Figura. 1G)

Fonte: Caly et al. (2020)

O foco dos pesquisadores agora é tentar elucidar o mecanismo de ação da Ivermectina na inibição da replicação do RNA do SARS-CoV-2 (CALY et al., 2020), já que, no teste *in vitro*, essa droga mostrou eficácia na redução da carga viral nas primeiras 24 horas. Uma hipótese do mecanismo de ação foi apresentada na figura 1. Os autores querem descobrir agora se a dosagem que é possível de se utilizar em humanos será eficaz. Desse modo, o uso da Ivermectina, no combate ao COVID-19, dependeria dos resultados de mais testes pré-clínicos e, finalmente, de ensaios clínicos.

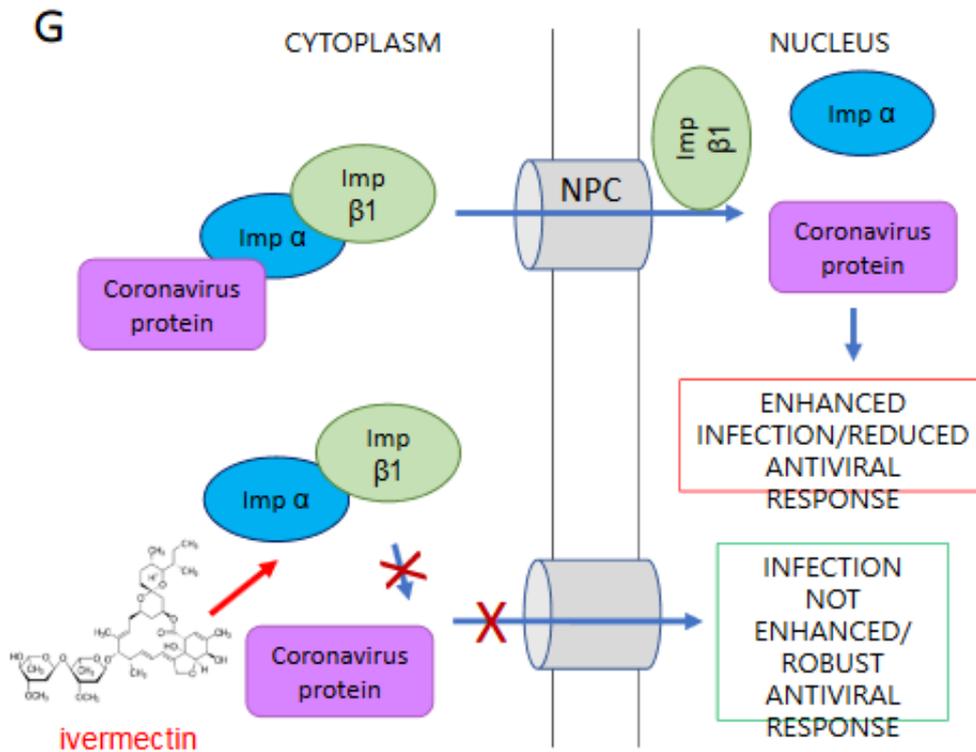


Figura: Esquema que representa a proposta de mecanismo antiviral da Ivermectina para o coronavírus. A proteína cargo viral se liga à IMP α / β 1 (esquema superior) no citoplasma celular e a transloca através do complexo de poros nucleares (NPC) para o núcleo onde o complexo se desintegra e a carga viral pode reduzir a resposta antiviral da célula hospedeira, levando a uma infecção avançada (derrame viral). A Ivermectina se liga e desestabiliza o heterodímero Imp α / β 1, impedindo assim a ligação de Imp α / β 1 à proteína cargo viral (esquema inferior), impedindo que ela entre no núcleo. Isso provavelmente resulta em inibição do bloqueio das respostas antivirais, proporcionando uma resposta antiviral normal e mais eficiente (Caly et al, 2020)

Embora seja um fármaco amplamente utilizado e os dados da literatura indiquem a Ivermectina como um fármaco seguro, é necessário determinar a posologia em humanos e elucidar se a concentração necessária para o tratamento do vírus é segura. Este estudo, embora preliminar, e ainda sem relatos do uso da Ivermectina para o tratamento da COVID-19 em humanos, fornece indícios da atividade deste medicamento contra SARS-CoV-2; porém, vale lembrar que houve piora da asma brônquica relatada em vários países no tratamento de parasitoses com este medicamento (ANVISA).

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico. Bula IVERMECTINA. Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A. Neoquímica. Expediente 0223875/18-6, data de publicação 22/03/2018. Acesso em 07/04/20. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>

BARAKA, O. Z. et al. Ivermectin distribution in the plasma and tissues of patients infected with *Onchocerca volvulus*. **European Journal of Clinical Pharmacology**., v. 50, p. 407-410, 1996. DOI: 10.1007/s002280050131.

BRASIL. Ministério da Saúde. Anvisa. **Bulário eletrônico**. 2018. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos e Orientações aos Profissionais e Serviços de Saúde sobre Atendimentos – Covid-19**. Publicado em: 23 mar. 2020. Disponível em: <https://www.conasems.org.br/covid-19-protocolos-e-orientacoes-aos-profissionais-e-servicos-de-saude/>. Acesso em: 08 abr. 2020.

CALY, L. et al. The FDA approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Research**., v. 3, p. 1-16, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011>. Acesso em: 08 abr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.

CANGA, A. G. et al. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans - A mini-review. **The AAPS Journal**., v. 10, n. 1, p. 42-46, 2008. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12248-007-9000-9#Tab1>. Acesso em: 08 abr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1208/s12248-007-9000-9>.

CASCELLA, M. M. et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Updated 2020 Mar 20]. **In: Stat Pearls** [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776>. Acesso em: 08 abr. 2020.

Disponível em: <http://www.ajtmh.org/content/journals/10.4269/ajtmh.1995.52.94>. Acesso em: 08 abr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1995.52.94>

EDWARDS, G. et al. The relative systemic availability of ivermectin after administration as capsule, tablet, and oral solution. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 35, p. 681 - 684, 1988. DOI: 10.1007/BF00637608.

FINK, D. W.; PORRAS, A. G. Pharmacokinetics of ivermectin in animals and humans. **In: CAMPBELL, W. C.** Ivermectin and abamectin. New York: Springer; p. 113 - 130, 1989.

NJOO, F. L. et al. Ivermectin detection in serum of onchocerciasis patients: relationship to adverse reactions. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**., v. 52, n. 1, p. 94-7, 1995.

WALTER, P. G. T. et al. **The Global Impact of COVID-19 and Strategies for Mitigation and Suppression**. Imperial College COVID-19 Response Team. Disponível em: <https://static.poder360.com.br/2020/03/Imperial-College-COVID19-Global-Impact-26mar2020.pdf>. Acesso em: 08 abr. 2020.

ZENG, Z. et al. Identification of cytochrome P4503A4 as the major enzyme responsible for the metabolism of ivermectin by human liver microsomes. **Xenobiotica**, v. 28, n. 3, p. 313-321, 1998. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9574819>. Acesso em: 08 abr. 2020. DOI: 10.1080/004982598239597.

Os autores informam que devido às crescentes atualizações sobre o tema COVID-19, este texto poderá ser atualizado e substituído no site.

Maringá, 15/04/2020 07:00h