

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS E CONTROVÉRSIAS DO USO DA IVERMECTINA NO TRATAMENTO PRECOCE DA COVID-19.

SCIENTIFIC EVIDENCE AND CONTROVERSIES ON THE USE OF IVERMECTIN IN THE EARLY TREATMENT OF COVID-19

¹ROQUE, Vitor dos Santos; ¹MIRA, Maria Eduarda Moraes;

¹GODOY, Luan Carlos; ²PINTO, Gabriel Vitor da Silva.

^{1e2}Departamento de Ciências Biológicas – Centro Universitário das Faculdades Integradas de
Ourinhos-Unifio/FEMM

RESUMO

A COVID-19 é uma doença viral infecciosa causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), a maioria das pessoas se recupera sem precisar de tratamento hospitalar. Um método adotado na intenção de diminuir o agravamento e a letalidade da doença nos quadros graves é o tratamento precoce, prática que tem causado muitas discussões por se basear muitas vezes em conhecimentos empíricos ou estudos observacionais. Dentre as estratégias farmacológicas, a ivermectina tem sido amplamente recomendada por alguns profissionais para o tratamento da COVID-19. O objetivo do presente estudo foi realizar um levantamento bibliográfico de estudos científicos sobre o uso da ivermectina e sua eficácia frente aos agravos da COVID-19. Os dados utilizados neste estudo de revisão foram obtidos a partir de levantamento bibliográfico de artigos científicos no período de 2012 a 2021, levantados entre Junho e Setembro do ano de 2021, totalizando em 12 artigos publicados. Ainda é necessário esclarecer que a resposta *in vitro* nem sempre se reproduz *in vivo* e em seres humanos, e a base terapêutica deve envolver a capacidade do tratamento trazer mais benefícios que malefícios. O uso da ivermectina para COVID-19 não está previsto em bula e a utilização *off label*, até o momento, não teve o respaldo das agências reguladoras, bem como do fabricante do medicamento

Palavras-chave: Ivermectina; Tratamento Precoce; Covid-19; SARS-Cov-2.

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious viral disease caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2); most people recover without needing hospital treatment. An adopted method to reduce the worsening and lethality of the disease in severe conditions is the early treatment, a practice that has caused many discussions whereas it is often based on empirical knowledge or observational studies. Among the pharmacological strategies, ivermectin has been widely recommended by some professionals for the treatment of COVID-19. This study aims to conduct a bibliographic research review on the level of knowledge in the scientific community about the use of ivermectin and its effectiveness against COVID-19. The data used in this review study were obtained from a bibliographic survey of scientific articles from 2012 to 2021, gathered from June to September in 2021, in total 12 published articles. It is still necessary to clarify that the *in vitro* response is not always reproduced *in vivo* and humans, and the therapeutic basis must involve the capacity of the treatment to bring more benefits than harm. The use of ivermectin for COVID-19 is not provided in the drug leaflet and its off-label use, so far, has not had the support of regulatory agencies, as well as the drug manufacturer.

Keywords: Ivermectin; Early Treatment; Covid-19; SARS-Cov-2.

INTRODUÇÃO

A infecção humana causada pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19), diagnosticada como pneumonia de causa desconhecida originalmente na cidade de Wuhan (China) no ano de 2019, foi considerada como pandemia pela Organização

Mundial da Saúde no dia 11 de março de 2020 (DANTAS, 2020). Os principais afetados por essa doença na sua forma mais grave são idosos e portadores de algumas comorbidades. Os sintomas dessa doença são variáveis e por se tratar de uma patologia nova, vários tratamentos experimentais vêm sendo testados desde o seu aparecimento (DANTAS, 2020).

Um método adotado na intenção de diminuir o agravamento da doença e a letalidade é o tratamento precoce para COVID-19. Essa estratégia tem causado muitas discussões por se basear muitas vezes em conhecimentos empíricos ou estudos observacionais que não implicam necessariamente em causalidade. Ainda não foi identificado um tratamento totalmente eficaz contra essa doença e vários fármacos são utilizados sem evidências de sua eficácia, podendo causar efeitos indesejados (MELO *et al.*, 2021).

Dentre as estratégias farmacológicas, a ivermectina, um agente anti-parasitário, tem sido amplamente recomendado por alguns profissionais de saúde para prevenção e tratamento da COVID-19 (PERSON, *et al.* 2021). A ivermectina é utilizada há muitos anos para o tratamento de várias infestações em mamíferos. Trata-se de uma droga antiga descrita no final da década de 1970 e aprovada para uso em animais em 1981. A ivermectina é segura e muito efetiva em seres humanos; com frequência utilizada em campanhas de saúde pública ao redor do mundo, sendo o fármaco de primeira linha no tratamento de muitas infecções filariais. Quimicamente a ivermectina é um agente semissintético derivado de um grupo de substâncias naturais, as *avermectinas*, obtidas a partir de um microrganismo actinomicético (*Streptomyces avermitilis*). O fármaco é administrado por via oral e possui meia vida de 11 horas, considera-se que a ivermectina destrói o verme pelas aberturas do canal de cloro controlados pelo glutamato (encontrado apenas em invertebrados) e pelo aumento da condutância de cloro. Também se liga em um local alostérico o receptor nicotínico da acetilcolina, levando ao aumento na transmissão e a paralisia motora (RANG e DALE, 2016).

O fármaco apresenta alta solubilidade lipídica, agindo contra nematódeos, artrópodes, flavivírus, micobactérias e contra células malignas, embora os mecanismos de ação contra parasitas e vírus ainda não sejam plenamente conhecidos, incluindo eventuais ações tóxicas para as células (PERSON, *et al.* 2021).

Em estudos *in vitro*, a ivermectina apresentou a capacidade de inibir a replicação viral, sendo inclusive testada anteriormente em outros vírus como flavivírus e retrovírus, ganhando assim destaque como um possível agente combatente do SARS-CoV-2 (SILVA, 2021).

O objetivo do presente estudo foi analisar os dados disponíveis observados até o momento acerca da eficácia e a segurança do uso da ivermectina para o tratamento da COVID-19.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de artigo de revisão, de caráter analítico. Os dados utilizados neste estudo foram obtidos a partir de levantamento bibliográfico de artigos científicos no acervo de banco de dados no site de busca Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Lilacs, Medline e Pubmed, manualmente no período de junho a setembro/2021.

Foram utilizadas para a pesquisa as palavras chaves: COVID-19, ivermectina, tratamento precoce, SARS-Cov-2, vírus totalizando em 12 artigos publicados.

Para a inclusão das publicações foi adotado o critério: uso da ivermectina como tratamento precoce na prevenção da covid-19 e estudos envolvendo a ivermectina atuando em outros vírus. Os resultados foram refinados utilizando o operador booleano AND, com a combinação: Covid-19 AND ivermectin AND early treatment AND prevention.

DESENVOLVIMENTO

A ivermectina já foi previamente avaliada como antiviral em uma série de estudos *in vitro*, demonstrando diferentes mecanismos pelos quais o medicamento poderia promover efeito contra os vírus, assim como citado no estudo de CALY *et al.* que demonstra o benefício *in vitro* da ivermectina nas células Vero-hSLAM infectadas com SARS-COV-2, os autores apontam que uma dose de ivermectina seria capaz de causar uma redução de ~5000 folds na replicação no RNA viral em 48 horas (PANDAY *et al.*, 2020).

Estudos *in vitro* de células vero/hslam infectadas com SARS-CoV-2 e tratadas com ivermectina em uma concentração de 5 µm mostrou uma redução quase total de RNA viral total; além disso, nenhuma toxicidade foi observada na

concentração avaliada, o mecanismo de ação da ivermectina no SARS-CoV-2 ainda é desconhecido (ALVAREZ, *et al.*, 2020).

Segundo Person *et al.* (2021) a ivermectina *in vitro* atua inibindo as proteínas importinas (IMP), o que compromete a replicação viral. Além dessa ação, *in vitro* e em animais de experimentação, a droga inibe a produção de interleucinas, reduzindo a atividade inflamatória, em nível sistêmico e principalmente no tecido pulmonar.

O mecanismo proposto envolvendo ação da importina α/β heterodímero, responsável pelo transporte da proteína integrase para o núcleo da célula, foi identificado no vírus da imunodeficiência humana (HIV), um retrovírus. A integrase está envolvida na etapa de integração de fitas simples de DNA dentro do núcleo, sendo assim, sua inibição impediria a replicação de DNA na célula. Alguns estudos demonstraram um possível envolvimento da importina α/β no fechamento núcleo-citoplasmático do SARS-CoV-2, o que poderia impactar na divisão celular do hospedeiro, além de uma possível atuação da proteína ORF6 antagonizando a atividade antiviral de STAT1 na rota da membrana de Golgi. Portanto, acredita-se que, de acordo com as experiências *in vitro* com o SARS-CoV-2, a ivermectina poderia possuir uma atividade inibidora do transporte nuclear. (CCATES, 2021).

De acordo com Wagstaff *et al.* (2012) por conta da ivermectina possuir mecanismo inibidor por meio de amplo espectro a importação nuclear de importina α/β , foi possível analisar que ela possui atividade antiviral contra o HIV-1 e a dengue, uma vez que ambos são muito dependentes da importação nuclear de importina α/β . Ao inibir essa importação a ivermectina faz com que não aconteça a replicação viral dos mesmos.

Baseado no mesmo mecanismo citado no parágrafo acima, é fato que a ivermectina inibe os vírus de replicação de RNA, portanto os vírus que são replicados assim além dos já citados acima tem uma resposta com tratamento de ivermectina, sendo: chikungunya, febre amarela, e ainda zyka vírus (RAMALHO, *et al.*, 2020).

Os flavivírus são vírus pertencentes à um grupo que abrange vários patógenos de importância médica, como o vírus da febre amarela, dengue, vírus do Nilo ocidental, entre outros. MASTRAGELO *et al.* (2012), através de ensaios *in vitro* demonstrou que a ivermectina apresentou uma grande afinidade de ligação, assim como a diminuição da atividade da helicase NS3, sendo capaz de diminuir a

replicação dos flavivírus, demonstrando uma maior potência inibitória no vírus de febre amarela.

Um grupo de desenvolvimento de diretrizes composto por especialistas de painel internacional independentes, que inclui especialistas em cuidados clínicos e éticos em múltiplas especialidades, analisou dados reunidos de 16 ensaios clínicos randomizados, incluindo pacientes internados e ambulatoriais com COVID-19 (total de 2.407 pacientes). Eles determinaram que as evidências sobre se a ivermectina reduz a mortalidade, a necessidade de ventilação mecânica, a necessidade de internação hospitalar e o tempo para melhora clínica em pacientes COVID-19 são inconclusivas, devido aos pequenos tamanhos amostrais e limitações metodológicas dos dados de ensaio disponíveis (WHO, 2021).

Ainda é necessário esclarecer que a resposta *in vitro* nem sempre se reproduz *in vivo* e em seres humanos, e a base terapêutica deve envolver a capacidade do tratamento trazer mais benefícios que malefícios (PERSON, et al 2021).

CONCLUSÃO

O uso da ivermectina para COVID-19 não está previsto em bula, e a sua utilização *off label* ainda não possui suporte de seu fabricante e de agências reguladoras, mesmo com relatos de segurança e possível efetividade em alguns estudos. Em contrapartida, há estudos onde não houve significância estatística de resultados. (CCATES, 2021)

A maioria dos estudos acerca deste tema foram feitos com pacientes já positivados para o COVID-19, portanto, o acompanhamento de estudos envolvendo pessoas saudáveis em ensaios clínicos que utilizaram a ivermectina com a intenção preventiva de não contrair o COVID-19 ou ter menos complicações em uma possível contaminação ainda carece de estudos randomizados mais longos e completos.

A evidência atual sobre o uso de ivermectina para tratar pacientes COVID-19 é inconclusiva. Até que mais dados estejam disponíveis, a OMS recomenda que a droga só seja usada dentro de ensaios clínicos. Essa recomendação, que se aplica aos pacientes com COVID-19 de qualquer gravidade da doença, agora faz parte das diretrizes da OMS sobre os tratamentos COVID-19.

REFERÊNCIAS

ALVAREZ, C. *et al.* COVID-19: enfoque básico para entender sus tratamientos. **Gaceta médica de México**, p. 580-585, 9 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.24875/GMM.20000452>

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA E EXCELENCIA EM SAÚDE. Ivermectina para o tratamento de pacientes com COVID-19. Brasil: 2021

DANTAS, F. Resultados terapêuticos de intervenções medicamentosas em pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19 no Brasil: Proposta para documentação sistemática de casos atendidos na fase inicial. p. 34, 2020. Disponível em: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/bbjtd>

MELO, J, R, R. *et al.* Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**, [S. l.], v. 37, n. 1, p. 1–17, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00245820>

MASTRANGELO, E. *et al.* Ivermectin as a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. **Journal of antimicrobial chemotherapy** , [S. l.], p. 1884-1894, 26 mar. 2012

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO advises that ivermectin only be used to treat COVID-19 within clinical trials. Geneva: WHO, 31. March, 2021

PANDAY, S. *et al.* Ivermectin for COVID-19: What do we know?. **Diabetes & metabolic syndrome: clinical research & reviews**, [S. l.], p. 1921-2922, 14 set. 2020. DOI 10.1016/j.dsx.2020.09.027. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33032231/>. Acesso em: 21 ago. 2021

PERSON, O. C. *et al.* Intervenção com ivermectina para COVID-19 (SARS-Cov 2): sinopse baseada em evidências. 2021 DOI: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1871>

RAMALHO. T. C. *et al.* Ivermectina: é preciso pensar fora da caixa para reposicioná-la. **Society and Development**, v.9, n.11, 2020.

RANG, H.P; DALE, M.M. *Farmacologia*. 8ªedição, Editora Elsevier, 2016.

SILVA. L.G; FREITAS. L. T. Ivermectina: a panacéia do tratamento profilático do COVID-19. **Brazilian Journal of Development**, v.7, n.5, p. 49599-49612, may, 2021.

WAGSTAFF. K. M. *et al.* Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus, **Biochemical Journal**, v.443, n. 3, p. 851-856, 2012.