
IVERMECTINA COMO POSSÍVEL TRATAMENTO PARA CORONAVÍRUS DO TIPO SARS-COV-2

IVERMECTIN AS A POSSIBLE TREATMENT FOR CORONAVIRUS OF THE SARS-COV-2 TYPE

Elizete Alves Camargo¹
Patricia Sayuri Yonamine²
Fabiane Yuri Yamacita³

RESUMO

Recentemente a ivermectina foi reconhecida na eliminação do coronavírus in vitro. O mecanismo exato ao qual esse efeito pode ser atribuído ainda não foi validado, mas o método especulado é a inibição do transporte de proteínas virais para dentro e para fora do núcleo mediado por $\alpha / \beta 1$ importina. As importinas, um tipo de carioferinas, exemplificam uma classe importante de receptores de transporte solúveis que estão envolvidos no trânsito núcleo-citoplasmático de vários substratos. Com base nessa teoria, o papel da ivermectina na eliminação de Covid-19 pode ser assumido.

340

Palavras-chaves: Covid-19. Sars-CoV-2 ivermectina. Tratamento.

ABSTRACT

Recently, ivermectin has been recognized to eliminate coronavirus in vitro. The exact mechanism to which this effect can be attributed has not yet been validated, but the speculated method is the inhibition of the transport of viral proteins into and out of the nucleus mediated by $\alpha / \beta 1$ importin. Importins, a type of karyopherins, exemplify an important class of soluble transport receptors that are involved in the nucleic-cytoplasmic transit of various substrates. Based on this theory, the role of ivermectin in eliminating Covid-19 can be assumed.

Keywords: Covid-19. Sars-CoV-2 ivermectin. Treatment.

INTRODUÇÃO

O novo coronavírus foi originalmente chamado de SARS-CoV-2, nomeado oficialmente pela Organização Mundial da Saúde como COVID-19. É um vírus de

¹ Graduanda do curso de Pós-Graduação pela Unifil – Centro Universitário Filadélfia.

² Graduanda do curso de Pós-Graduação pela Unifil – Centro Universitário Filadélfia.

³ Profa. Dra. Fabiane Yuri Yamacita Borin. Docente e Coordenadora do Curso de Farmácia e Coordenadora do Curso de Esp. em Farmácia Clínica no Centro Universitário Filadélfia - UniFil

RNA de fita simples e é uma síndrome respiratória aguda grave e teve o seu primeiro caso registrado, no início de dezembro de 2019 na China. Com o seu surgimento e devido a sua alta taxa de transmissibilidade, se espalhou para vários continentes rapidamente (HEIDARY; GHAREBAGHI, 2020).

Com efeitos graves e causando inúmeras mortes, o SARS-CoV-2 vem mobilizando a comunidade científica mundial em busca de possíveis manejos e tratamentos. A pandemia de COVID-19 têm alimentado muitos esforços de pesquisa para reaproveitar os medicamentos existentes como possíveis agentes antivirais, pois um dos maiores problemas encontrados pelas agências reguladoras de medicamentos, autoridades de saúde, líderes políticos é o dilema de ter uma medicina baseada em evidências, boas práticas clínicas contra a necessidade imediata de tratamento seguro e eficaz para conter esse problema de saúde global. Infelizmente, temos testemunhado uma enorme pressão pública e política em busca de possíveis tratamentos para a doença, pois a maioria dos protocolos de tratamento usados estão baseados em estudos observacionais (RIZZO, 2020).

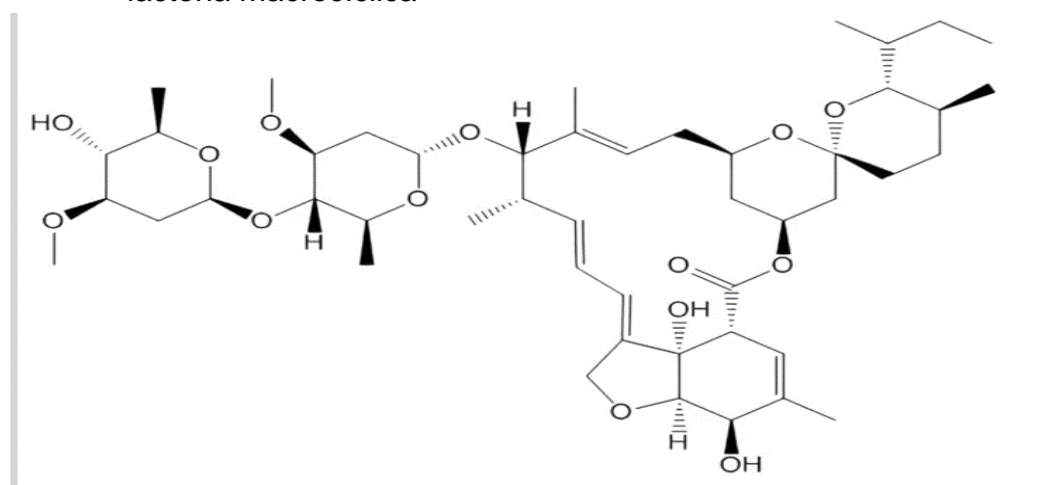
Com inúmeros estudos mundialmente sendo realizados um estudo australiano que ganhou destaque em março de 2020, demonstrou in vitro um potencial fármaco que poderia inibir a replicação do SARS-CoV-2: a ivermectina (JANS *et al.*, 2020).

Nesse contexto, a atuação do farmacêutico nas emergências de saúde pública tem sido de destaque. Desde epidemias passadas até os dias atuais, esses profissionais, através dos serviços farmacêuticos (SF), têm contribuído em diversas frentes: através de parcerias com outros trabalhadores da saúde, oferecendo um tratamento multiprofissional, apoio às áreas de distribuição e informações sobre medicamentos e realização de cuidado farmacêutico direto aos usuários, promovendo assim, o uso racional de medicamentos em surtos de SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave). Além de trabalhar na construção de plano emergencial de assistência farmacêutica, organizando a logística de abastecimento dos hospitais de campanha e ofertando atendimento farmacêutico remoto durante a epidemia do SARS-CoV-2 (TRITANY; TRITANY; 2020).

DESENVOLVIMENTO

A ivermectina é um antiparasitário com amplo espectro de atividade, com alta eficácia e altamente seguro, de baixo custo, é aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) e está na lista de medicamentos essenciais da OMS (Organização Mundial da Saúde) (SCHMITH; ZHOU; LOHMER, 2020). Ela tem demonstrado eficácia para vários agentes infecciosos, incluindo vírus. A ivermectina (fig. 1) é membro da família das avermectinas. Como uma droga anti-helmíntica, seu mecanismo de ação em invertebrados envolve principalmente a abertura de canais de cloro dependentes de glutamato e ácido gama aminobutírico (GABA), levando ao aumento da condutância de íons cloreto e causando subsequente paralisia motora em parasitas (SHARUN; DHAMA; PATEL, 2020).

Figura 1 – Estrutura química da ivermectina, o derivado 22,23-di-hidro de uma lactona macrocíclica



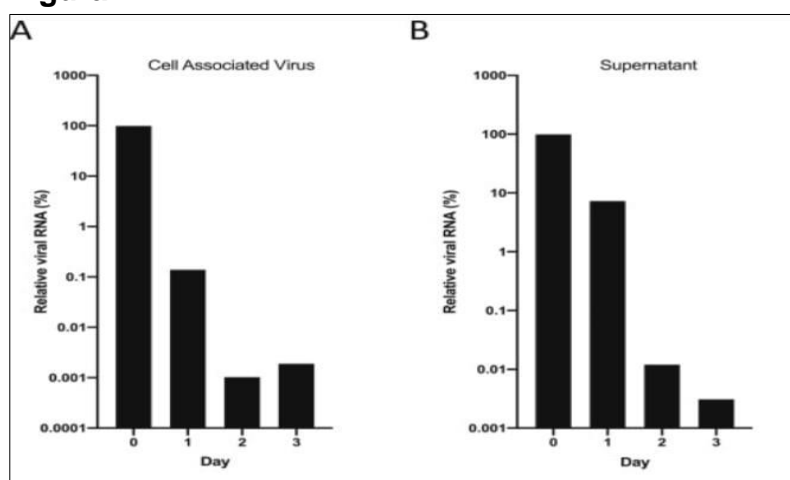
342

A atividade antiviral da ivermectina vem sendo bastante estudada nos últimos 50 anos, vários estudos mostram seu efeito *in vitro* e *in vivo* em vírus de RNA como Zika vírus, Dengue, Febre Amarela, parvovírus, Influenza aviária A entre outras descritas por (HEIDARY; GHAREBAGH,2020).

Porém o estudo destacado foi feito por (JANS *et al.*, 2020) para testar a atividade antiviral da ivermectina adicionaram 5µM de ivermectina em um modelo de células Vero / hSLAM infectadas com um isolado SARS-CoV-2 (Austrália / VIC01 / 2020). Em amostras de sobrenadante colhidas de 0 a 3 dias, analisadas por RT-

PCR, viram redução do RNA viral presente, conforme figura 2. Em 24 horas foi verificado uma redução de 93%, em 48 horas redução de 99,8% e verificou-se uma redução de aproximadamente 5000 vezes o RNA viral em amostras tratadas com ivermectina em comparação com amostras de controle (fig 2). Em 72 horas nenhum RNA viral foi observado e nenhuma toxicidade foi observado em todas as medições (JANS *et al.*, 2020).

Figura 2



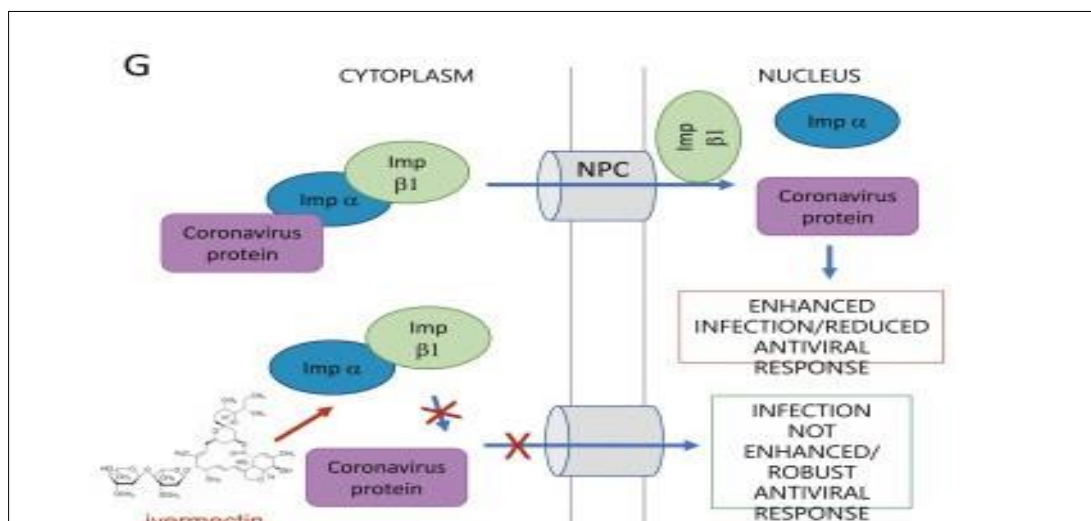
Fonte: Jans *et al.* (2020).

Para testar mais ainda a eficácia da fármaco, realizaram outro estudo. Foram feitas diluições em série de ivermectina em células infectadas com SARS-CoV-2, 2 horas após a infecção e os pellets de sobrenadante e as células foram coletadas para RT-PCR (utilizando o gene E como primer específico) em tempo real nas 48 horas. Foi encontrado uma redução de 99,98% de RNA viral mas amostras e nenhuma toxicidade foi encontrada. Foi realizado outros testes de RT-PCR, agora utilizando o gene RdRp e foram observados resultados quase idênticos (JANS *et al.*, 2020).

Baseados nos resultados, os autores propuseram uma hipótese sobre o mecanismo da ação antiviral da ivermectina no SARS-CoV-2. A ivermectina se liga a proteína de carga do coronavírus e desestabiliza o heterodímero IMP α / β 1, translocando o complexo de poro nuclear (NPC), impedindo a ligação à proteína viral, e evitando que entre no núcleo, resultando na inibição reduzida das respostas

antivirais (fig 3). Mas também ressaltaram que este mecanismo ainda não está claro e necessita de mais outros estudos (JANS *et al.*, 2020).

Figura 3

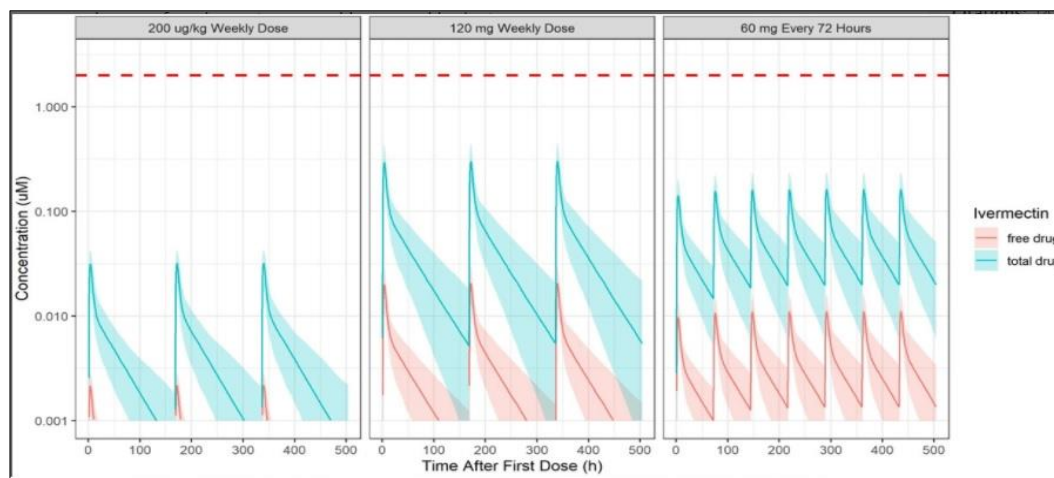


Fonte: Jans *et al.* (2020)

Segundo Schmith; Zhou; Lohmer, (2020) dizem que no estudo a concentração resultante na inibição de 50% (IC 50) foi de 35 vezes maior do que a concentração máxima no plasma (C máx.) depois da administração oral da dose aprovada. Então fizeram simulações em um modelo farmacocinético para prever perfis de concentração plasmática total (ligada e não ligada) e não ligada após uma administração única e repetida em jejum de ivermectina (200 µg / kg), 60 mg e 120 mg.

Conforme a figura 4, as concentrações plasmáticas das concentrações total e não ligada não atingem o IC50 relatado por (JANS *et al.*, 2020). Mesmo para nível de dose 10 vezes maior que a dose aprovada ou após dosagem repetida. E as concentrações também não aumentaram com a repetição da dose ou acúmulo no plasma durante o tempo de tratamento.

Figura 4



Fonte: Jans *et al.* (2020)

A linha vermelha tracejada é o IC50 relatado por (JANS *et al.*, 2020), e a linha sombreada em azul é a concentração total do fármaco no plasma e seu intervalo de confiança IC 95% e a área sombreada vermelha é a concentração total no plasma livre com seu IC 95%.

345

A autora diz que para entender como é a inibição *in vitro* inibição da ivermectina no SARS - CoV - 2 em humanos, deve-se primeiro avaliar a comparação com as concentrações pulmonares previstas em humanos após a administração oral de ivermectina com as que foram utilizadas nos testes. Teoricamente, apenas a parte não-ligada da droga no plasma poderia acessar os pulmões e outros tecidos por meio de difusão passiva. A ivermectina que chega aos pulmões após a dosagem oral também está provavelmente relacionada a alta lipofilicidade, e baixa ionização em pH fisiológico, à ligação da ivermectina às proteínas nos pulmões (que é desconhecida) e a qualquer transportador que pode ajudar manter a distribuição nos tecidos. Embora com essas concentrações mais altas de ivermectina nos pulmões, é improvável que ela atinja o IC 50 após a administração oral da dose aprovada em humanos, (SCHMITH; ZHOU; LOHMER, 2020).

CONCLUSÃO

Embora como foi dito neste trabalho, a ivermectina exerça uma potente atividade antiviral contra muitos vírus, sua aplicação é dificultada principalmente

por problemas farmacocinéticos, como alta citotoxicidade e baixa solubilidade. Uma vez que as condições de replicação e infecção *in vitro* e *in vivo* são muito diferentes.

Os dados farmacocinéticos disponíveis para a ivermectina indicam que nas doses usuais para o tratamento de doenças parasitárias, as concentrações inibitórias da SARS-CoV-2 são impossíveis de atingir em níveis com segurança comprovada. Sendo assim, qualquer tratamento com ivermectina ou sua inclusão em protocolos terapêuticos não são cientificamente justificáveis. A droga também não pode ser considerada como um agente antiviral de amplo espectro porque não possui estudos conclusivos a respeito disso. Portanto não é recomendado o uso de ivermectina para tratamento de COVID-19 até que se tenha estudos *in vivo* com eficácia comprovada. A grande maioria dos tratamentos são de suporte para alívio dos sintomas.

Diante disso o farmacêutico possui um papel imprescindível neste momento atual de crise, e sua importância vai desde o gerenciamento da farmácia hospitalar em hospitais voltados para o combate ao COVID-19, como nas farmácias comunitárias prestando a atenção farmacêutica. Esse profissional tem a missão de informar sobre o uso racional dos medicamentos, uma vez que, muitas pessoas estão comprando e usando medicamentos como prevenção ao Covid-19, sem necessidade.

346

REFERÊNCIAS

DHYUTI Gupta, AJAYA Kumar Sahoo, ALOK Singh. Ivermectina: potencial candidato ao tratamento de Covid 19, Vol.24. Edição 4. Páginas 369-371 (julho - agosto de 2020). Disponível em: <https://www.bjid.org.br/en-ivermectin-potential-candidate-for-treatment-articulo-S1413867020300817>.

HEIDARY, F., GHAREBAGHI, R. Ivermectin: uma revisão sistemática dos efeitos antivirais para o regime complementar COVID-19. *J Antibiot* 73. p. 593-602, 2020. Disponível em <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>.

JANS, David Andrew; CALY, Leon; DRUCE, Julian D; CATTON, Mike G; WAGSTAFF, Kylie M. O medicamento aprovado pela FDA ivermectina inibe a replicação do SARS-COV-2 *in vitro*. Publicado pela revista ELSEVIER em junho de 2020, volume 178, p. 104787. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral>.

Rizzo, Emanuele. Ivermectin, propriedades antivirais e COVID-19: um possível novo mecanismo de ação. *O Arco Pharmacol* 393, 1153-1156 (2020) de Naunyn-Schmiedeberg. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01902-5>.

SCHMITH, Virginia; ZHOU, Jie; LOHMER, Lauren R.L. A dose aprovada de ivermectina sozinha não é a dose ideal para o tratamento de COVID-19. Publicado na *REVISTA CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS*, Vol 108, number 4, 2020. Disponível em: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.188>.

SHARUN, K., DHAMA, K., PATEI, SK et al. Ivermectina, um novo candidato terapêutico contra SARS-CoV-2 / COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 19, 23 (2020). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00368-w>.

TRITANY, Rafael Fernandes; TRITANY, Érika Fernandes. Serviços Farmacêuticos no Enfrentamento à COVID-19: Uma Revisão Integrativa da Literatura. *Saúde em Redes*, v. 6, n. 2 Suplem, 2020.