

Ivermectina: é preciso pensar fora da caixa para reposicioná-la
Ivermectin: is necessary to think outside the box to reposition it
Ivermectina: es necesario pensar fuera de la caja para reposicionarla

Recebido: 25/11/2020 | Revisado: 26/11/2020 | Aceito: 27/11/2020 | Publicado: 29/11/2020

Thais Cruz Ramalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1117-5100>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: thaiscramalho@gmail.com

Rayran Walter Ramos de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7033-9198>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: rayran.amos@hotmail.com

Duanne Mendes Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1506-2055>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: duannemendes@hotmail.com

André Luís Menezes Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4438-6203>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: aluismenezes@ufpi.edu.br

Railson Pereira Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2996-4511>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: railson.ali@hotmail.com

Hercília Maria Lins Rolim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4469-6858>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: hercilia.rolim@gmail.com

Resumo

A ivermectina (IVM) é um fármaco derivado da avermectina B₁ de alta permeabilidade e baixa solubilidade. É utilizado como antiparasitário de amplo espectro e estudos revelam promissoras

atividades antiviral e anti-inflamatória. Além disso, formulações e sistemas de liberação têm sido aplicados para otimizar a solubilidade e biodisponibilidade do fármaco. Desse modo, pretende-se destacar o desenvolvimento de novas formulações e sistemas de liberação contendo a IVM tendo em vista não só os benefícios tecnológicos, mas também os proveitos de efetividade diante de distúrbios distintos para os quais o fármaco não foi originalmente aplicado. Os sistemas de liberação têm sido aplicados para otimizar a solubilidade e biodisponibilidade da IVM, reduzir sua citotoxicidade e aumentar o efeito terapêutico em doses menores. Nesse sentido, a literatura revela distintas formulações e sistemas de liberação contendo IVM que visam melhorar suas propriedades físico-químicas, tais como micropartículas, microesferas, lipossomas, microemulsões, gel de formação *in situ*, formulações de liberação controlada e prolongada, dispersão sólida e micelas mistas. Como potencial agente antiviral, este fármaco inibe a replicação de cepas virais e reduz níveis séricos de proteína viral em estudos *in vitro* e *in vivo*; quando incorporada em lipossomas, a eficácia foi elevada e toxicidade reduzida. A IVM demonstrou potencial para aplicação em distúrbios dermatológicos devido a atividade anti-inflamatória, destacando o reposicionamento bem sucedido para o tratamento de rosácea papulopustular. Portanto, reposicionar fármacos mais antigos para tratar doenças comuns ou raras, bem como diante de uma urgente necessidade, torna-se uma ferramenta atraente no âmbito da pesquisa e desenvolvimento de medicamentos.

Palavras-chave: Ivermectina; Antiparasitário; Antiviral; Anti-inflamatório; Reposicionamento de Medicamentos.

Abstract

Ivermectin (IVM) is a drug derived from avermectin B₁ with high permeability and low solubility. It is used as a broad spectrum antiparasitic and studies reveal promising antiviral and anti-inflammatory activities. In addition, formulations and delivery systems have been applied to optimize the solubility and bioavailability of the drug. Thus, it is intended to highlight the development of new formulations and delivery systems containing IVM in view of not only the technological benefits, but also the benefits of effectiveness in the face of distinct disorders for which the drug was not originally applied. The delivery systems have been applied to optimize the solubility and bioavailability of IVM, reduce its cytotoxicity and increase the therapeutic effect in smaller doses. In this sense, the literature reveals different formulations and delivery systems containing IVM that aim to improve their physical-chemical properties, such as microparticles, microspheres, liposomes, microemulsions, in situ formation gel, controlled and prolonged release formulations, solid dispersion and micelles mixed. As a potential antiviral

agent, this drug inhibits the replication of viral strains and reduces serum levels of viral protein in in vitro and in vivo studies; when incorporated into liposomes, efficacy was high and toxicity reduced. IVM has shown potential for application in dermatological disorders due to anti-inflammatory activity, highlighting the successful repositioning for the treatment of papulopustular rosacea. Therefore, repositioning older drugs to treat common or rare diseases, as well as in the face of an urgent need, becomes an attractive tool in the scope of drug research and development.

Keywords: Ivermectin; Antiparasitic; Antiviral; Anti-inflammatory; Repositioning of Medicines.

Resumen

La ivermectina (IVM) es un fármaco derivado de la avermectina B₁ con alta permeabilidad y baja solubilidad. Se utiliza como un antiparasitario de amplio espectro y los estudios revelan actividades antivirales y antiinflamatorias prometedoras. Además, se han aplicado formulaciones y sistemas de administración para optimizar la solubilidad y biodisponibilidad del fármaco. Por lo tanto, se pretende resaltar el desarrollo de nuevas formulaciones y sistemas de administración que contienen MIV en vista no solo de los beneficios tecnológicos, sino también de los beneficios de la efectividad frente a distintos trastornos para los que el fármaco no se aplicó originalmente. Los sistemas de administración se han aplicado para optimizar la solubilidad y biodisponibilidad de IVM, reducir su citotoxicidad y aumentar el efecto terapéutico en dosis más pequeñas. En este sentido, la literatura revela diferentes formulaciones y sistemas de liberación que contienen MIV que tienen como objetivo mejorar sus propiedades físico-químicas, tales como micropartículas, microesferas, liposomas, microemulsiones, gel de formación in situ, formulaciones de liberación controlada y prolongada, dispersión sólida y micelas. mezclado. Como potencial agente antiviral, este fármaco inhibe la replicación de cepas virales y reduce los niveles séricos de proteína viral en estudios in vitro e in vivo; cuando se incorporó en liposomas, la eficacia fue alta y la toxicidad reducida. IVM ha mostrado potencial de aplicación en trastornos dermatológicos debido a su actividad antiinflamatoria, destacando el exitoso reposicionamiento para el tratamiento de la rosácea papulopustulosa. Por tanto, el reposicionamiento de fármacos más antiguos para tratar enfermedades comunes o raras, así como ante una necesidad urgente, se convierte en una herramienta atractiva en el ámbito de la investigación y el desarrollo de fármacos.

Palabras clave: Ivermectina; Antiparasitario; Antivírico; Antiinflamatorio; Reposicionamiento de medicamentos.

1. Introdução

A ivermectina (22,23-diidroavermectina, IVM) é um fármaco semissintético proveniente da avermectina B₁, formada a partir de uma mistura de macrolídeos do tipo 22,23-di-hidro-avermectina B_{1a} (peso molecular, 875,10 g / mol), quase 80% , e cerca de 20% do 22,23-di-hidro-avermectina B_{1b} (molecular peso, 861,07 g / mol) (Dorati et al., 2018; Ashour, 2019). Quanto aos aspectos físico-químicos, possui características hidrofóbicas e é categorizado como Classe II, conforme o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), ou seja, apresenta solubilidade baixa e permeabilidade alta (Raman & Polli, 2016).

Clinicamente, a IVM foi aprovada como medicamento antiparasitário de amplo espectro (contra endoparasitas e ectoparasitas) para uso em humanos, no tratamento de doenças tropicais de infecções parasitárias como sarna, piolhos, tricuriase, oncocercose, filariose linfática e estrogiloidíase, e veterinário, para prevenir e tratar a filariose causadas por *Dirofilaria immitis* e *Rhipicephalus microplus* (McCall et al., 2005; Genchi et al., 2009 ; Das et al., 2020). O principal mecanismo de ação do fármaco envolve a ativação dos canais de cloreto, mediados por glutamato ou pelo ácido gama-aminobutírico (GABA), permitindo o influxo de íons cloreto que causam a paralisia da musculatura e morte do parasita (Ômura, 2008; Valarini Jr, et al. 2020).

Para uso em humanos, o medicamento está disponível nas apresentações farmacêuticas de comprimidos e cápsulas para administração oral e em solução para aplicação tópica (González et al., 2008; Panahi et al., 2015; Crump, 2017). Em animais, comumente são empregadas as formas injetáveis, via subcutânea, para eliminar os parasitas da sarna, oncocercose que podem residir na camada profunda da pele (epiderme e derme) e nos tecidos subcutâneos (Stewart et al., 1999; Camargo et al., 2013; Dorati et al, 2014). Entretanto, quando administrado oralmente, o fármaco é absorvido de forma incompleta e em múltiplas doses, o efeito cumulativo pode desencadear toxicidade, principalmente neurotoxicidade na maioria das espécies de mamíferos (González et al., 2008; Panayotova-Pencheva, 2016; Chaccour et al., 2017).

Além disso, a IVM é metabolizada por enzimas hepáticas, como a citocromo P450 (CYP), convertendo a droga em pelo menos 10 metabólitos, a maior parte são derivados hidroxilados e desmetilados (Zeng et al., 1998). Tanto o fármaco quanto os seus metabólitos podem ser excretados nas fezes por até 12 dias e uma pequena quantidade (<1%) são eliminados pela urina. A meia-vida plasmática de IVM varia de 9,8-14,3 h e cerca de 3 dias para os metabólitos (Ashour, 2019).

De forma complementar, alguns estudos mostraram que a IVM também apresenta atividade antiviral (Crocini et al., 2016) e anti-inflamatório (Schaller et al., 2017; Ávila et al., 2020). Juntamente, os sistemas de liberação (a exemplo de lipossomas, nanoemulsões) têm sido aplicados para otimizar a solubilidade e biodisponibilidade do fármaco, como também reduzir sua citotoxicidade, aumentando assim seu efeito terapêutico em doses menores.

Desse modo, pretende-se destacar o desenvolvimento de novas formulações e sistemas de liberação contendo a IVM tendo em vista não só os benefícios tecnológicos, mas também os proveitos de efetividade diante de distúrbios distintos para os quais o fármaco não foi originalmente aplicado (ou seja, evidenciar suas propriedades promissoras e consolidadas no âmbito do reposicionamento de fármacos).

2. Metodologia

O trabalho apresentou como método a pesquisa bibliográfica, feita em artigos científicos pertinentes ao escopo do trabalho, uma vez que segundo Gil (2008, p.45) a principal vantagem consiste em permitir ao pesquisador a cobertura de vários fenômenos, de forma ampla e superior à pesquisa direta. Ademais, adotaram-se também os métodos de pesquisa qualitativo e descritivo, com finalidade principal a descrição das características de um determinado grupo ou fenômeno, bem como suas relações variáveis (Gil, 2008; Pereira, et al., 2018).

Nesta revisão narrativa, o levantamento bibliográfico, realizado entre os meses de agosto a novembro de 2020, compilou-se através das bases de dados *Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science* e *Scopus*, utilizando-se como palavras-chave: “*ivermectina*”, “*antiviral*”, “*anti-inflammatory*”, “*drug delivery*” e “*drug repurposing*”. Posteriormente, selecionaram-se artigos disponíveis na íntegra, que versavam sobre o uso da ivermectina, incorporada em formulações convencionais ou sistemas de liberação, com atividade antiviral ou anti-inflamatória em ensaios *in vivo* e clínicos. Os principais artigos que embasaram essa pesquisa foram: Ballent et al. (2018); Schaller et al. (2017); Ventre et al., (2017); Ávila et al. (2020); Barańska-Rybak & Kowalska-olędzka (2019); Das et al. (2020).

3. Otimização de Formulações e Sistemas de Liberação

A tecnologia farmacêutica tem sido utilizada no desenvolvimento de novas formulações e sistema de liberação de medicamentos com objetivo de melhorar aspectos farmacocinéticos. A IVM é um fármaco pouco solúvel em água, desta forma, diversas

estratégias são utilizadas para melhorar tal propriedade e diminuir a toxicidade (Tabela 1), como o desenvolvimento de formulações líquidas (Starkloff et al., 2016), sólidas orais (Patel et al., 2018), semissólidas tópicas (Das et al, 2020), nanotransportadores (Crocì et al., 2016; Ullio-Gamboa et al., 2017), sistemas de liberação prolongada e sustentada (Geng et al., 2016; Dorati et al., 2018).

Tabela 1. Estudos com formulação/sistemas de liberação contendo IVM.

Formulação ou Sistema de Liberação	Principais resultados	Autoria
Formulação de liberação controlada com matriz de silicone	Concentração sérica de IVM mantida por um período de 3 meses; com aditivo, obteve-se uma liberação linear <i>in vitro</i> por 1 ano	Maeda et al. (2003)
Micropartículas de PLGA	Liberação sustentada de IVM durante 287 dias	Clark et al. (2004)
Microesferas de zeína e em comprimidos	Proteção contra degradação gástrica e liberação sustentada da IVM	Liu et al. (2005)
Lipossomas	Aumento da solubilidade, redução da toxicidade e liberação controlada da IVM	Bassissi et al. (2006)
Microemulsão transdérmica	Melhoria nas características de transportador transdérmico, e aumento o gradiente de concentração em direção	Chen & Zhou (2006)
Micropartículas de PLGA e PLA para liberação parenteral sustentada	Distintos padrões de liberação sustentada de IVM foram obtidos	Camargo et al. (2010)

Micela mista de fosfatidilcolina-desoxicolato de sódio	A solubilidade em água de IVM na formulação foi melhorada em 1200 vezes, em comparação com IVM livre	Dong et al. (2014)
Gel de formação <i>in situ</i>	Liberação lenta e sustentada da IVM	Geng et al. (2016)
Dispersão sólida	Melhora do perfil de dissolução <i>in vitro</i> da IVM	Verma et al. (2017)
Formulação de liberação prolongada	Níveis séricos aumentados de IVM; T_{max} e $T_{1/2}$ prolongados; concentração tecidual aumentada	Ballent et al. (2018)
Microemulsão	Estabilidade e liberação (permeação) da IVM superiores ao creme referência	Das et al (2020)

Fonte: Os autores (2020).

A via oral é a mais conveniente para administração do medicamento, mas requer uma relevante biodisponibilidade da substância ativa. Nesse sentido, o sistema de administração de fármaco autoemulsionante sólido (SEEDS - misturas isotrópicas de óleo com surfactante e co-surfactante) é uma estratégia para melhorar a biodisponibilidade oral da IVM, principalmente de fármacos classificados pelo SCB como de classe II (Patel et al., 2018).

A microemulsão é também uma tecnologia promissora para formular fármacos fracamente solúveis em água, com intuito de melhorar a solubilidade de drogas hidrofóbicas. Em um estudo realizado por Das et al. (2020), desenvolveram-se microemulsões e géis de microemulsão de IVM a 1%, variando a fase oleosa e aquosa. As formulações de microemulsão foram submetidas a estudo de estabilidade em diferentes faixas de temperaturas (5°C, 25°C e 40°C), após três meses, e avaliaram-se o tamanho de gotícula e o índice de polidispersão das formulações, que comprovaram que estas foram fisicamente estáveis em todas as condições de armazenamento. Os géis de microemulsão de IVM preparados apresentaram, em adição, resultados de liberação (permeação) do fármaco superiores ao creme referência. Desta forma, as formulações mostraram-se alternativas promissoras para desenvolvimento de formas farmacêuticas tópicas e sistemas de liberação transdérmicos mais eficazes para tratamento tópico.

Os lipossomas são um dos tipos de sistemas mais utilizados por apresentarem na sua composição fosfolípidios naturais, biodegradável, baixa toxicidade e biocompatíveis (Bruch et al., 2019). Bassissi et al. (2006) mostraram que a IVM incorporada em lipossomas foi mais rapidamente absorvida e atinge a concentração plasmática máxima mais elevada (C_{max} de $33,33 \pm 5,40$ ng/ml - 1 e T_{max} de $0,23 \pm 0,15$ dias) do que a formulação comercial de IVM - Ivomec (C_{max} de $20,82 \pm 2,34$ ng/ml - 1 e T_{max} mais longo - $1,13 \pm 0,13$ dias), quando ambas foram administradas por via subcutânea (0,3 mg/kg) em coelhos. O uso de formulação lipossomal mostra-se promissor, pois os resultados provaram aumentar a solubilidade e a biodisponibilidade, além de garantir uma liberação controlada da droga com direcionamento para o local de ação e, conseqüentemente, potencializar sua eficácia *in vivo*.

Microesferas são outro tipo de sistema de liberação formados por polímeros naturais ou sintéticos biodegradáveis. Estudos demonstraram que as microesferas de zeína e as microesferas em comprimidos foram compatíveis para serem usados na forma de liberação sustentada *in vitro* da IVM. Aproximadamente 90% do fármaco foi liberado das microesferas de zeína após 9 dias. As microesferas em comprimido degradadas enzimáticas mostraram a liberação da droga de forma quase linear com o tempo (liberação de ordem zero) que se estendeu por 11 dias. Esse resultado foi importante para comprovar que as microesferas apresentaram uma liberação controlada para manter o controle da concentração constante do fármaco no plasma e um efeito farmacológico constante *in vivo*. Desta forma, as microesferas e as microesferas em comprimido poderão suportar a degradação gástrica após a administração oral (Liu et al., 2005).

O gel de formação *in situ* injetável também é formado a partir de polímeros sintéticos e tem sido empregado como sistemas de liberação de drogas por ser de fácil desenvolvimento, aplicação e reprodutível. Um novo gel de formação *in situ* fundamentado no depósito de matriz composta de SAIB-PLA (acetato de sacarose isobutirato-ácido polilático) revelou como um promissor sistema de liberação sustentada para IVM. A formulação exibiu uma taxa de liberação lenta do fármaco *in vitro*, em que a liberação cumulativa foi cerca de 80% em 80 dias e 10,46% de rápida liberação. Quando a concentração do fármaco aumentou de 1% para 2% e 4%, a liberação cumulativa foi de 2,4–2,9 e 3,1–3,7 vezes a de 1%, respectivamente. Em relação a farmacocinética, a concentração sanguínea efetiva do gel poderá permanecer por até 110-120 dias chegando, ao objetivo da liberação sustentada, tempo de meia-vida dos géis foi de $24,37 \pm 1,71$ dias e tempo médio de residência de $32,86 \pm 0,91$ dias (Geng et al., 2016).

4. Ivermectina com Aplicação Antiviral

Embora a eficácia da IVM tenha sido estabelecida em humanos contra várias doenças parasitárias, as propriedades antivirais desse composto ainda são pouco exploradas, principalmente devido à algumas desvantagens farmacocinéticas (como baixa solubilidade e alta citotoxicidade) e por apresentar uma estrutura química complexa de difícil modificação química.

Estudos relataram que o principal mecanismo envolvido na atividade antiviral é a inibição específica da importação nuclear mediada pela importina- α/β , sem efeito em outras vias de importação nuclear, incluindo aquela mediada pela importina $\beta 1$ sozinha. Quando ocorre a inibição do transporte de proteínas virais dependente de importina- α/β para o núcleo, a IVM tem a capacidade de suprimir a replicação de vários vírus de RNA, a exemplo do HIV (Wagstaff et al., 2012), do vírus chikungunya (Varghese et al., 2016) e do vírus da febre amarela (Mastrangelo et al., 2012). Já que a replicação dos vírus de DNA ocorre no núcleo, a IVM pode ser funcional contra infecções causadas por vírus de DNA e de DNA polimerase ou outras proteínas virais importantes que adentram no núcleo por meio da via mediada por importina- α/β .

Em alguns estudos foram avaliados o potencial antiviral tanto *in vitro* quanto *in vivo* da IVM. Os resultados mostraram que a droga foi eficaz contra o vírus da pseudo-raiva (PRV), um vírus DNA, reduzindo a produção da progênie viral e diminuição da síntese do DNA genômico viral *in vitro*. Além disso, o tratamento com IVM aumentou as taxas de sobrevivência de camundongos infectados com PRV e aliviou a infecção (Lv et al., 2018). Outro estudo *in vitro* mostrou que a IVM tinha atividade contra o Zika vírus, na dosagem de 875 ng/mL a 8750 ng/mL, dependendo da linha celular e da cepa do Zika vírus estudada (Barrows et al., 2016). A IVM também foi capaz de controlar a replicação viral do SARS-CoV-2 (vírus de RNA) *in vitro*, destacando seu potencial antiviral (Caly et al., 2020).

Tabela 2. Estudos de avaliação da atividade antiviral de formulações contendo IVM.

Formulação ou Sistema de Liberação	Propósito	Ensaio	Autoria
Lipossomas carreadores de IVM	Avaliação de atividade antiviral em cepas de vírus da dengue	<i>In vitro</i> e caracterização	Croci et al. (2016)
Comprimidos	Definição da eficácia virológica e clínica e determinação da segurança do tratamento	Ensaio clínico de fase III	Yamasmith et al. (2018)

Fonte: Os autores (2020).

Por outro mecanismo de ação, a IVM foi capaz de inibir a atividade da helicase NS3 de vários flavivírus, a exemplo do vírus da dengue, vírus do Nilo Ocidental e da Febre Amarela, *in vitro* em concentrações submicromolares (Mastrangelo et al., 2012).

Quando incorporado em lipossomas, a IVM (de 0,1 a 1,0 mM) apresentou citotoxicidade reduzida em até 5 vezes em comparação com sua forma livre, em todas as linhas celulares *in vitro*. Ao mesmo tempo, todas as formulações lipossomais com IVM inibiram a replicação de diferentes cepas de vírus da dengue (DENV 1, 2 e S221) com valores de EC₅₀ na mesma faixa da droga sozinha, melhorando seu desempenho antiviral. Esses resultados revelam um ponto de partida promissor para o aprimoramento futuro da IVM como antiviral e distribuição em sistemas de liberação, conforme resumido na Tabela 2 (Croci et al., 2016).

Finalmente, a IVM também foi avaliada em ensaio clínico de fase III na Tailândia em 2014-2017, contra a infecção por DENV (Tabela 2). Os resultados mostraram que uma única dose oral (400 µg/kg/dia), por 3 dias, foi considerada segura em pacientes adultos (15 anos ou mais) com infecção por dengue no Hospital Siriraj. Além disso, a eficácia virológica foi demonstrada pela redução significativa nos níveis séricos da proteína viral NS1, mas nenhuma mudança na viremia ou benefício clínico foi observada (Yamasmith et al., 2018).

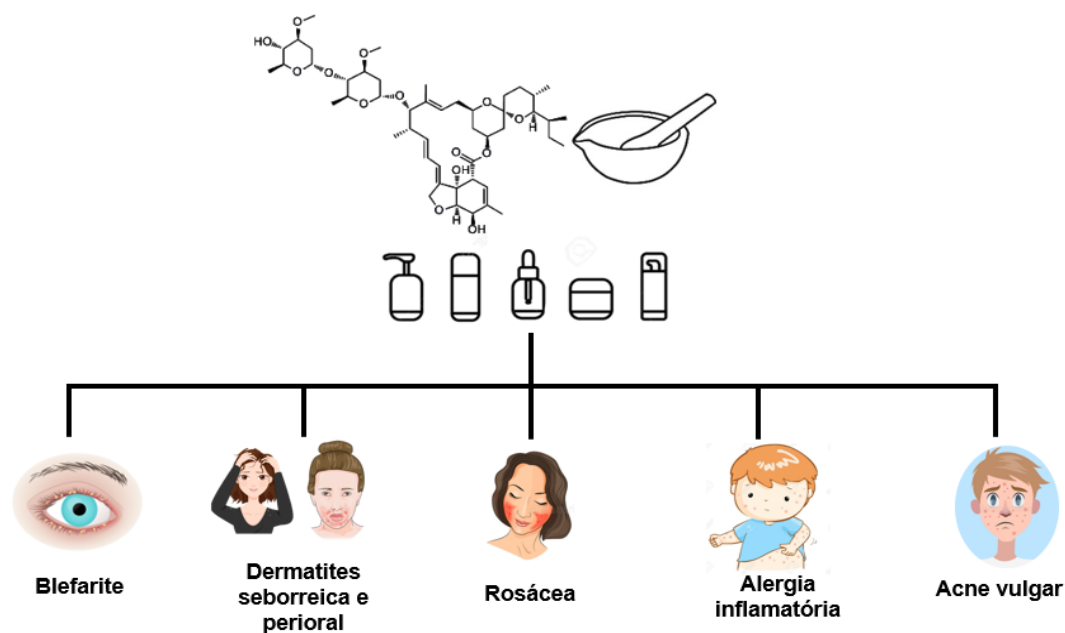
5. Uma outra Rota: da atividade anti-inflamatória *in vitro* ao reposicionamento

A IVM apresentou em diferentes estudos capacidade de modular resposta imune humoral e celular (Blakley & Rousseaux, 1991; Stankiewicz et al., 1995; Savanur et al., 1996;

Sajid et al., 2007). Baseado nisso, outros estudos investigaram as atribuições anti-inflamatórias da IVM *in vitro* e *in vivo*. Tal fármaco foi capaz de inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-6), reduziu a síntese de óxido nítrico, prostaglandina E₂ e suprimiu a expressão ciclooxigenase-2 (COX-2) - ambos em modelos de inflamação induzida por lipopolissacarídeo (Zhang et al., 2008; Zhang et al., 2009). Nestes mesmos estudos, sugere-se o mecanismo anti-inflamatório é decorrente da supressão das vias da MAP quinase (MAPK) e NF- κ B. Além disso, em modelos animais de asma, a IVM reduziu significativamente a produção de citocinas (IL-4, IL-13) (Yan et al., 2011).

Entretanto, o uso da IVM com foco na atividade anti-inflamatória, despontou, nos últimos anos, por meio do seu emprego para uso tópico. Fundamentado nessa premissa, formulações tópicas contendo IVM mostraram atividades promissoras e consolidadas em distúrbios dermatológicos, tais como rosácea papulopustular, blefarite, acne vulgar, dermatite seborreica, dermatite perioral e alergias inflamatórias (Figura 1) (Schaller et al., 2017; Ventre et al., 2017; Barańska-rybak & Kowalska-olędzka, 2019; Ávila et al., 2020).

Figura 1. Distúrbios dermatológicos tratados com IVM tópica experimentalmente.



Fonte: Os autores (2020).

A rosácea consiste em um distúrbio dermatológico crônico inflamatório com diferentes graus de apresentação fenotípica, ocorrendo sobretudo na região central da face, com múltiplas etiologias (resposta imune anormal, desequilíbrio neurogênico, anormalidade vascular, presença de microrganismos, barreira cutânea disfuncional e danos da radiação UV)

(Cardwell et al., 2016). Diante disso, os tratamentos farmacológicos podem ser diversos, tanto com formulações sistêmicas (antimicrobianos do grupo das tetraciclina), tópicos (metronidazol e ácido azelaico, por exemplo) ou combinadas, que visam controlar os níveis de sinais da doença e se destacam pela sua ação anti-inflamatória (Ebbelaar et al., 2018).

A blefarite é uma inflamação ocular muito subdiagnosticada que afeta os cílios, as pálpebras e a superfície ocular muito associada a presença de ácaros do gênero *Demodex* spp. (Navel et al., 2019). Estes parasitas habitam a superfície ocular e induzem respostas inflamatórias, além de causarem impactos como a blefarite anterior e posterior, disfunção da glândula meibomiana, rosácea ocular e ceratite; logo, os tratamentos buscam controlar o crescimento excessivo destes (Fromstein et al., 2018).

Nesse sentido, o emprego da IVM em formulação tópica cativou notoriedade devido a sua ação antiparasitária e anti-inflamatória. No tratamento da rosácea, o creme de IVM a 1% proporcionou melhora significativa nos sinais e sintomas, tanto redução do processo inflamatório [diminuição dos níveis de expressão gênica do peptídeo catelicidina (LL-37), IL-8, β -defensina-3 humana (HBD3), receptor do tipo toll 4 (TLR4) e TNF- α] quanto da carga parasitária de *Demodex* spp (Schaller et al., 2017). De acordo com Mènonville e colaboradores (2017), a inibição da LL-37 está diretamente relacionado com o tratamento benéfico na rosácea.

Em ensaios clínicos randomizado, o creme de IVM a 1% mostrou superioridade em relação ao grupo que recebeu metronidazol 0,75% no que concerne a redução de lesões inflamatórias decorrentes da rosácea (Taieb et al., 2015). Em outro estudo com pacientes com rosácea, comparando-se IVM a 1% *versus* veículo creme, percebeu-se que o primeiro apresentou efetividade significativa (STEIN et al., 2014). Outro achado relevante é inerente a recidivas, um evento comum em pacientes com rosácea em tratamento. Taieb et al. (2016), por meio de ensaio clínico randomizado, perceberam que a IVM tópica a 1% estendeu significativamente o tempo médio para a primeira recidiva (115 dias, quando comparado com o grupo de pacientes que receberam metronidazol a 0,75% em que o tempo médio foi de 85 dias).

De maneira similar, a dualidade de ação da IVM foi observada no tratamento da blefarite associada ao *Demodex* spp. Neste estudo realizado em 60 pacientes, a formulação de gel apresentava IVM a 0,1% associada ao metronidazol a 1% e observou-se uma redução significativa do número de pacientes infectados, carga parasitária e sinais inflamatórios (Ávila et al., 2020).

Por sua vez, outro estudo, conduzido com 20 pacientes, mostrou que o creme de IVM a 1% exibe interessante tolerabilidade e benefícios promissores no tratamento de dermatite

perioral, dermatite seborreica e acne vulgar (Barańska-rybak & Kowalska-olędzka, 2019). Em adição, Ventre e colaboradores (2017) demonstraram que a IVM apresenta propriedades anti-inflamatórias, com base nos resultados obtidos em modelos murinos de dermatite atópica e *in vitro*, interessantes para a aplicação em tratamento de doenças cutâneas inflamatórias mediadas por células T.

Tabela 3. Estudos de avaliação clínica da atividade tópica anti-inflamatória da IVM.

Formulação ou Sistema de Liberação	Propósito	Ensaio	Autoria
Creme de IVM a 1%	Comparação da efetividade o creme de IVM <i>versus</i> creme base no tratamento da rosácea	Ensaio clínico	Stein et al. (2014)
Creme de IVM a 1%	Comparação da efetividade o creme de IVM <i>versus</i> creme de metronidazol 0,75% no tratamento da rosácea	Ensaio clínico	Taieb et al. (2015)
Creme de IVM a 1%	Avaliação comparativa da remissão da rosácea em pacientes em tratamento com creme de IVM e metronidazol 0,75%	Ensaio clínico	Taieb et al. (2016)
Creme de IVM a 1%	Tratamento de rosácea papulopustular	Ensaio clínico	Schaller et al. (2017)
Creme de IVM a 1%	Avaliação da efetividade do creme diante de diferentes condições dermatológicas: acne vulgar, dermatite seborreica e dermatite perioral	Ensaio clínico	Barańska-Rybak & Kowalska-Olędzka (2019)
Gel tópico de IVM (0,1%) e metronidazol (1%)	Tratamento de Blefarite associada ao <i>Demodex</i> spp.	Ensaio clínico	Ávila et al. (2020)

Fonte: Os autores (2020).

Desse modo, em conformidade com mecanismos anti-inflamatórios elucidados e as atribuições avaliadas e efetivas oriundas de ensaios clínicos (vistos em resumo na Tabela 3), o uso de IVM tópica direcionada para o tratamento, com ênfase, da rosácea concebeu o reposicionamento deste fármaco, em primeiro instante consolidado como antiparasitário, e agora, (re)aproveitado no tratamento deste distúrbio dermatológico. Diante disso, o FDA aprovou em 2014 o uso do creme de IVM a 1% para o tratamento de rosácea em adultos, enquanto na Europa a permissão foi concedida em 2015 (Barańska-rybak & Kowalska-olędzka, 2019). No Brasil, o registro da forma farmacêutica (Soolantra®, Galderma Ltd.) foi aprovado em janeiro de 2020 para a comercialização (Brasil, 2020).

6. Considerações Finais

Embora consolidada no mercado farmacêutico, uma vez que foi aprovada para uso humano desde 1988, como antiparasitário de amplo espectro, a IVM ainda apresenta uma baixa solubilidade, o que pode prejudicar sua biodisponibilidade e eficácia clínica. Dessa forma, pesquisas com enfoque em novas formulações e sistemas de liberação são de grande valia para a otimização das propriedades físico-químicas da molécula, além de garantir mais benefícios na prática clínica.

Em adição, a IVM demonstrou relevantes propriedades farmacológicas, distintas do uso para o qual foi descoberta, que possibilita, assim, o seu reposicionamento, uma interessante estratégia na descoberta de novas aplicações clínicas em menos tempo. Como antiviral, a IVM mostrou atividade promissora, otimizada quando ocorreu sua incorporação em sistema de liberação. Por sua vez, como anti-inflamatório, a IVM demonstrou efetividade em distintos distúrbios dermatológicos que permitiram o seu reposicionamento em formulações de uso tópico, sobretudo, para o tratamento de rosácea papulopustular.

Portanto, reposicionar fármacos mais antigos para tratar doenças comuns ou raras, bem como diante de uma urgente necessidade (como no contexto da pandemia do novo coronavírus), torna-se uma ferramenta atraente no âmbito da pesquisa e desenvolvimento de medicamentos (P&D). Deste modo, existe a necessidade de mais estudos visando explorar novas perspectivas e descobertas (“pensar fora da caixa”, ou seja, além dos padrões convencionais) que viabilizem novas oportunidades de reaproveitamento.

Referências

Ashour, D. S. (2019). Ivermectin: From theory to clinical application. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 54, 134-142. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.05.003>

Ávila, M. Y., Martínez-Pulgarín, D. F. & Madrid, C. R. (2020). Topical ivermectin-metronidazole gel therapy in the treatment of blepharitis caused by *Demodex* spp.: A randomized clinical trial. *Contact Lens and Anterior Eye*, S1367-0484 (20), 30084-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clae.2020.04.011>

Ballent, M., Maté, M. L., Dominguez, P., Virkel, G., Albérich, M., Lespine, A. Lanusse, C. & Lifschitz, A. L. (2018). Assessment of the long-acting ivermectin formulation in sheep: further insight into potential pharmacokinetic interactions. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 42 (2), 189-196. doi: <https://doi.org/10.1111/jvp.12739>

Barańska-rybak, W. & Kowalska-olędzka, E. (2019). New indications for topical ivermectin 1% cream: a case series study. *Postepy dermatologii i alergologii*, 36 (1), 58-62. doi: <https://doi.org/10.5114/ada.2019.82825>

Barrows, N. J., Campos, R. K., Powell, S. T., Prasanth, K. R., Schott-Lerner, G., Soto-Acosta, R., Galarza-Muñoz, G., McGrath, E. L., Urrabaz-Garza, R., Gao, J., Wu, P., Menon, R., Saade, G., Fernandez-Salas, I., Rossi, S. L., Vasilakis, N., Routh, A., Bradrick, S. S. & Garcia-blanco, M. A. (2016). A screen of FDA approved drugs for inhibitors of Zika virus infection. *Cell Host Microbe*, 20, 259–270. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.07.004>

Bassissi, F., Lespine, A. & Alvinerie, M. Assessment of a liposomal formulation of ivermectin in rabbit after a single subcutaneous administration. *Parasitology Research*, 98, 244–249, 2006. doi: <https://doi.org/10.1007/s00436-005-0073-z>

Blakley, B. R. & Rousseaux, C. G. (1991). Effect of ivermectin on the immune response in mice. *American Journal of Veterinary Research*, 52, 593-595. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1828942/>

BRASIL. Ministério da Saúde. *Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA*. Aresto Nº 1338, de 17 de janeiro de 2020. Diário Oficial da União, Brasília, 20 de janeiro de 2020, Edição 13, Seção 1, p. 86. Recuperado em 08 setembro, 2020, de: <<https://www.in.gov.br/web/dou/-/aresto-n-1.338-de-17-de-janeiro-de-2020-238767160>>

Bruch, G. E., Fernandes, L. F., Bassi, B. L. T., Alves, M. T. R., Pereira, I. O., Frézard, F. & Massensini, A. R. (2019). Liposomes for drug delivery in stroke. *Brain Research Bulletin*, 152, 246-256. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.07.015>

Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A. & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. *Antiviral Research*, 178, 104787. doi: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>

Camargo, J. A., Sapin, A., Daloz, D. & Maincent, P. (2010). Ivermectin-loaded microparticles for parenteral sustained release: *in vitro* characterization and effect of some formulation variables. *Journal of Microencapsulation*, 27 (7), 609–617. doi: <https://doi.org/10.3109/02652048.2010.501397>

Camargo, J. A., Sapin, A., Nouvel, C., Daloz, D., Leonard, M., Bonneaux, F. & Maincent, P. (2003). Injectable PLA-based *in situ* forming implants for controlled release of Ivermectin a BCS Class II drug: solvent selection based on physico-chemical characterization. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39 (1), 146–155. doi: <https://doi.org/10.3109/03639045.2012.660952>

Cardwell, L. A., Alinia, H.; Moradi, S. T. & Feldman, S. R. (2016). New developments in the treatment of rosacea - role of once-daily ivermectin cream. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 9, 71-77. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S98091>

Chaccour, C., Hamman, F. & Rabinovich, R. (2017). Ivermectin to reduce malaria transmission I. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations regarding efficacy and safety. *Malaria Journal*, 16, 2–16. doi: <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1801-4>

Chen, L. & Zhou, J. (2006). Influence of Formulation Factors on Transdermal Absorption of Ivermectin Microemulsion. *Chinese Pharmaceutical Journal*. Disponível em:

<https://www.semanticscholar.org/paper/Influence-of-Formulation-Factors-on-Transdermal-of-Jian-ping/eb9a1e39705a0c99311646a79368413bc5863889>

Clark, S. L., Crowley, A. J., Schmidt, P. G., Donoghue, A. R. & Piche, C. (2004). A Long-term delivery of ivermectin by use of poly(D,L-lactic-co-glycolic)acid microparticles in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 65 (6), 752–757. doi: <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.752>

Croci, R., Bottaro, E., Wing, K., Chang, K., Watanabe, S., Pezzulo, M., Mastrangelo, E. & Natruzzi, C. (2016). Liposomal systems as nanocarriers for the antiviral agent Ivermectin. *International Journal of Biomaterials*, 8043983, 1-15. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/8043983>

Crump, A. (2017). Ivermectin: enigmatic multifaceted ‘wonder’ drug continues to surprise and exceed expectations. *The Journal of Antibiotics*, 70, 495–505. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ja201711>

Das, S., Lee, S. H., Chia, V. D., Chow, P. S., Macbeath, C., Liu, Y. & Shlieout, G. (2020). Development of microemulsion based topical ivermectin formulations: Preformulation and formulation studies. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 189, 110823. doi: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.110823>

Dong, J., Song, X., Lian, X., Fu, Y. & Gong, T. (2016). Subcutaneously injected ivermectin-loaded mixed micelles: formulation, pharmacokinetics and local irritation study. *Drug Delivery*, 23 (7), 2220-2227. doi: <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.956849>

Dorati, R., Conti, B., Colzani, B., Dondi, D., Lazzaroni, S., Moderna, T. & Genta, I. (2018). Ivermectin controlled release implants based on poly-D,L-lactide and poly-ε-caprolactone. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 46, 101-110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.04.014>

Ebbelaar, C. C. F., Venema, A. W. & Van Dijk, M. R. (2018). Topical ivermectin in the treatment of papulopustular rosacea: a systematic review of evidence and clinical guideline

recommendations. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 8 (3), 379-387. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-018-0249-y>

Fromstein, S. R., Harthan, J. S., Patel, J. & Opitz, D. L. (2018). Demodex blepharitis: clinical perspectives. *Clinical Optometry (Auckl)*, 10, 57-63. doi: <https://doi.org/10.2147/OPTO.S142708>

Genchi, C., Rinaldi, L., Mortarino, M., Genchi, M. & Cringoli, G. (2009). Climate and Dirofilaria infection in europeu. *Veterinary Parasitology*, 163, 286–292. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.03.026>

Geng, Z., Luo, X., Zhang, Z., Li, H., Tian, J. & Yu, Z. (2016). Study of an injectable in situ forming gel for sustained-release of Ivermectin in vitro and in vivo. *International Journal of Biological Macromolecules*, 85, 271-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.12.028>

Gil, A. C. (2008). *Métodos e técnicas de pesquisa social*. 6. ed. São Paulo: Atlas.

González, C. A., Sahagún, P. A. M., Diez, L. M. J., Fernández, M. N., Sierra, V. M. & García, V. J. J. (2008). The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans—a mini-review. *The AAPS Journal*, 10, 42–6. doi: <https://doi.org/10.1208/s12248-007-9000-9>

Liu, X., Sun, Q., Wang, H., Zhang, L. & Wang, J-Y. (2005). Microspheres of corn protein, zein, for an ivermectin drug deliverysystem. *Biomaterials*, 26, 109–115, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.02.013>

Lv, C., Liu, W., Wang, B., Dang, R., Qiu, L., Ren, J., Yan, C. & Yang, Z. (2018). Ivermectin inhibits DNA polymerase UL42 of pseudorabies virus entrance into the nucleus and proliferation of the virus *in vitro* and *vivo*. *Antiviral Research*, 159, 55-62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.09.010>

Maeda, H., Brandon, M. & Sano, A. (2003). Design of controlled-release formulation for ivermectin using silicone. *International Journal of Pharmaceutics*, 261 (1–2), 9-19. doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(03\)00293-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(03)00293-X)

Mastrangelo, E., Pezzullo, M., De Burghgraeve, T., Kaptein, S., Pastorino, B., Dallmeier, K., De Lamballerie, X., Neyts, J., Hanson, A. M., Frick, D. N., Bolognesi, M. & Milani, M. (2012). Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67, 1884–1894. doi: <https://doi.org/10.1093/jac/dks147>

McCall, J. W. (2005). The safety-net story about macrocyclic lactone heartworm preventives: a review, an update, and recommendations. *Veterinary Parasitology*, 133, 197–206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.04.005>

Mènonville S. T., Rosignoli, C., Soares, E. Roquet, M., Bertino, B., Chappuis, J-P., Chaussade, C. D-P. & Piwnica, D. (2017). Topical treatment of rosacea with ivermectin inhibits gene expression of cathelicidin innate immune mediators, LL-37 and KLK5, in reconstructed and ex-vivo models. *Dermatologic Therapy*, 7, 213–25. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-017-0176-3>

Navel, V., Mulliez, A., D’Azy, C. B., Baker, J. S., Malecaze, J., Chiambaretta, F. & Dutheil, F. (2019). Efficacy of treatments for Demodex blepharitis: a systematic review and meta-analysis. *The Ocular Surface*, 17 (4), 655-669. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.06.004>

Õmura, S. (2008). Ivermectin: 25 years and still going Strong. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 21, 91-98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.08.023>

Panahi, Y., Poursaleh, Z. & Goldust, M. (2015). The efficacy of topical and oral ivermectin in the treatment of human scabies. *Annals of Parasitology*, 61, 11–16. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25911032/>

Panayotova-Pencheva, M. S. (2016). Ivermectin-behandlung von endoparasiten bei wildtieren in menschenobhut: eine übersicht, zool, *Garten*, 85, 280–308. doi: <https://doi.org/10.1016/j.zoolgart.2016.04.001>

Patel, V. P., Lakkad, H. A. & Ashara, K. C. (2018). Formulation studies of solid self-emulsifying drug delivery system of ivermectin. *Folia Medica*, 60 (4), 580-593. doi: <https://doi.org/10.2478/folmed-2018-0024>

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J. & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Recuperado em 24 novembro, 2020, de:

https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_MetodologiaPesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1

Raman, S. & Polli, J. E. (2016). Prediction of positive food effect: bioavailability enhancement of BCS class II drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 506, 110–115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.04.013>

Sajid, M. S., Iqbal, Z., Muhammad, G., Sandhu, M. A., Khan, M. N., Saqib, M. & Iqbal, M. U. (2007). Effect of ivermectin on the cellular and humoral immune responses of rabbits. *Life Sciences*, 80, 1966-1970. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.02.02>

Savanur, N. H., Honnegowda, Krishnappa, G., Sastry, K. V. & Navayana, K. (1996). Effect of ivermectin on lymphocyte status in rabbits. *Indian Veterinary Journal*, 73, 501-503. doi: [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(92\)90173-N](https://doi.org/10.1016/0165-2427(92)90173-N)

Stankiewicz, M., Cabaj, W., Jonas, W. E., Moore, L. G., Millar, K. & Chie, W. N., (1995). Influence of ivermectin on cellular and humoral immune responses of lambs. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 44, 347- 358. doi: [https://doi.org/10.1016/0165-2427\(94\)05308-F](https://doi.org/10.1016/0165-2427(94)05308-F)

Stein, L., Kircik, L., Fowler, J., Tan, J., Draelos, Z., Fleischer, A., Appell, M., Steinhoff, M., Lynde, C., Liu, H. & Jacovella, J. (2014). Efficacy and Safety of Ivermectin 1% Cream in Treatment of Papulopustular Rosacea: Results of Two Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Pivotal Studies. *Journal of Drugs In Dermatology*, 13 (3), 316-323. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24595578/#:~:text=Significantly%20more%20subjects%20receiving%20IVM,inflammatory%20lesions%20of%20papulopustular%20rosacea>.

Stewart, G. R., Boussinesq, M., Coulson, T., Elson, L., Nutman, T. & Bradley, J. E. (1999). Onchocerciasis modulates the immune response to mycobacterial antigens. *Clinical &*

Experimental Immunology, 117, 517–523. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.01015.x>

Taieb, A., Khemis, A., Ruzicka, T., Baranska-Rybak, W., Berth-Jones, J., Schaubert, J., Briantais, P., Jacovella, J. & Passeron, T. (2016). Maintenance of remission following successful treatment of papulopustular rosacea with ivermectin 1% cream vs. metronidazole 0.75% cream: 36-week extension of the ATTRACT randomized study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30 (5), 829-836. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.13537>

Taieb, A., Ortonne, J. P., Ruzicka, T., Berth-Jones, J., Peirone, M. H. & Jacovella, J. (2015). Superiority of ivermectin 1% cream over metronidazole 0.75% cream in treating inflammatory lesions of rosacea: a randomized, investigator-blinded trial. *British Journal of Dermatology*, 172 (4), 1103-1110. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.13408>

Ullio-Gamboa, G., Palma, S., Benoit, J. P., Allemandi, D., Picollo, M. I. & Toloza, A. C. (2017). Ivermectin lipid-based nanocarriers as novel formulations against head lice. *Parasitology research*, 116 (8), 2111-2117. doi: <https://doi.org/10.1007/s00436-017-5510-2>

Valarini Jr, O., Cardoso, F. A. R., Giufrida, W. M., De Souza, M. F. & Cardozo-Filho, L. (2020). Production and computational fluid dynamics-based modeling of PMMA nanoparticles impregnated with ivermectin by a supercritical antisolvent process. *Journal of CO2 Utilization*, 35, 47-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcou.2019.08.025>

Varghese, F. S., Kaukinen, P., Gläsker, S., Bepalov, M., Hanski, L., Wennerberg, K., Kümmerer, B. M. & Ahola, T. (2016). Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses. *Antiviral Research*, 126, 117–124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2015.12.012>

Ventre, E., Rozières, A., Lenief, V., Albert, F., Rossio, P., Laoubi, L., Dombrowicz, D., Staels, B., Ulmann, L., Julia, V., Jomard, A., Hacini-Rachinel, F., Nicolas, J-F. & Vocanson, M. (2017). Topical ivermectin improves allergic skin inflammation. *Allergy*, 72 (8), 1212–1221. doi: <https://doi.org/10.1111/all.13118>

Verma, S., Patel, U. & Patel, R. (2017). Formulation and evaluation of ivermectin solid dispersion. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 7 (7), 15-7. doi: <https://doi.org/10.22270/jddt.v7i7.1572>

Wagstaff, K. M., Sivakumaran, H., Heaton, S. M., Harrich, D. & Jans, D. A. (2012). Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochemical Journal*, 443, 851–856. doi: <https://doi.org/10.1042/BJ20120150>

Yamasmith, E., Avirutan, P., Mairiang, D., Tanrumluk, S., Ssuputtamongkol, Y., Saleh-Arong, F. A., Angkasekwinai, N., Wongsawat, E. & Fongsri, U. (2018). Efficacy and safety of ivermectin against dengue infection: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: He 34th Annual Meeting the Royal College of Physicians of Thailand. *Internal Medicine and One Health*, Chonburi, Thailand. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02045069>

Yan, S., Ci, X., Chen, N., Chen, C., Li, X., Chu, X., Li, J. & Deng, X. (2011). Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. *Inflammation Research*, 60, 589–596. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00011-011-0307-8#:~:text=In%20the%20present%20study%2C%20we,also%20inhibits%20AHR%20in%20a>

Zeng, Z., Andrew, N. W., Arison, B. H., Luffer-Atlas, D. & Wang, R. W. (1998). Identification of cytochrome P4503A4 as the major enzyme responsible for the metabolism of ivermectin by human liver microsomes. *Xenobiotica*, 28, 313–21. doi: <https://doi.org/10.1080/004982598239597>

Zhang, X., Song, Y., Ci, X., An, N., Ju, Y., Li, H., Wang, X., Han, C., Cui, J. & Deng, X. (2008). Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflammation Research*, 57, 524–529. doi: <https://doi.org/10.1007/s00011-008-8007-8>

Zhang, X., Song, Y., Xiong, H., Ci, X., Li, H., Yu, L., Zhang, L. & Deng, X. (2009). Inhibitory effects of ivermectin on nitric oxide and prostaglandin E2 production in LPS-stimulated RAW

264.7 macrophages. *International Immunopharmacology*, 9 (3), 354-359. doi:
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2008.12.016>

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Thais Cruz Ramalho – 20%

Rayran Walter Ramos de Sousa – 20%

Duanne Mendes Gomes – 15,5%

André Luís Menezes Carvalho – 14%

Railson Pereira Souza – 10,5%

Hercília Maria Lins Rolim – 10%