

Ivermectina como possível aliado no tratamento da COVID-19: perspectivas acerca de sua ação antiviral

Ivermectin as a possible ally in the treatment of COVID-19: perspectives on its antiviral action

Ivermectina como un posible aliado en el tratamiento de COVID-19: perspectivas sobre su acción antiviral

Recebido: 03/07/2020 | Revisado: 15/07/2020 | Aceito: 19/07/2020 | Publicado: 01/08/2020

José Gustavo de Aguiar Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6769-1633>

Centro Universitário Unifacisa, Brasil

E-mail: gustavolopespb@gmail.com

Douglas Figueiredo Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6000-0753>

Centro Universitário Unifacisa, Brasil

E-mail: douglasfigueiredosantos@gmail.com

Hianny Ribeiro Cabral

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9866-5398>

Centro Universitário Unifacisa, Brasil

E-mail: hiannyribeiro@hotmail.com

Paulo Roberto da Silva Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8488-0927>

Centro Universitário Unifacisa, Brasil

E-mail: paulo_juniorsilva@hotmail.com

Arícia Aragão Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3578-3271>

Centro Universitário Unifacisa, Brasil

E-mail: aricia_aa@hotmail.com

Yohana da Silva Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9195-1287>

Centro Universitário Unifacisa, Brasil

E-mail: yohanamoura15@gmail.com

Carlos Eduardo Nascimento Domingues da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9522-7878>

Centro Universitário Unifacisa, Brasil

E-mail: cendscarlos@hotmail.com

Adriana Amorim de Farias Leal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5202-634X>

Centro Universitário Unifacisa, Brasil

E-mail: aafl.cg@gmail.com

Resumo

O surto de infecções ocasionado pelo SARS-CoV-2 tem impactado a saúde de um grande número de pessoas mundialmente, sem ainda haver uma terapia consolidada com benefício comprovado para redução de morbimortalidade nas fases precoces da COVID-19. Diante disso, a já conhecida ação viricida da ivermectina fomentou a realização de estudos que estabelecessem a eficácia desta droga como opção terapêutica no tratamento clínico da doença. Dessa forma, este artigo busca sumarizar as principais e mais recentes evidências do efeito antiviral da ivermectina no tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2. Utilizou-se como base para o estudo o guideline PRISMA 2009 e a estratégia PICOS. Foi realizada a busca dos artigos por meio da ferramenta “advanced” na base de dados PubMed, onde se fez o uso da associação entre os descritores MeSH pré-estabelecidos e os operadores booleanos AND e OR, sendo encontrados 10 artigos. Destes, após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram incluídos 4 trabalhos. Os resultados revelaram que as intervenções utilizando a ivermectina in vitro por 48h são estatisticamente significantes, diminuindo a replicação viral em até 5000 vezes. Porém a eficácia da droga in vivo contra o SARS-CoV-2 ainda precisa ser investigada, sendo necessários estudos clínicos a fim de elucidar esta problemática.

Palavras-chave: Tratamento; COVID-19; SARS-CoV-2; Ivermectina.

Abstract

The outbreak of infections caused by the SARS-CoV-2 has affected the health of a large number of people worldwide, without a consolidated therapy with proven benefit for reducing morbidity and mortality in the early stages of COVID-19. In view of this, the already known viricidal action of ivermectin has fostered studies that established the effectiveness of this drug as a therapeutic option in the clinical treatment of the disease. Thus, this article seeks to summarize the main and most recent evidence of the antiviral effect of ivermectin in the

treatment of SARS-CoV-2 infection. The guideline PRISMA 2009 and the PICOS strategy were used as the basis for the study. The articles were searched using the “advanced” tool in the PubMed database, where the association between the pre-established MeSH descriptors and the Boolean operators AND and OR was used, and 10 articles were found. Among these, after applying the eligibility criteria, 4 papers were included in this study. The results revealed that interventions using ivermectin in vitro for 48 hours are statistically significant, decreasing viral replication by up to 5000 times. However, the effectiveness of the drug in vivo against SARS-CoV-2 still needs investigation, and clinical studies are necessary in order to elucidate this problem.

Keywords: Treatment; COVID-19; SARS-CoV-2; Ivermectin.

Resumen

El brote de infecciones causadas por el SARS-CoV-2 ha afectado la salud de una gran cantidad de personas en todo el mundo, sin una terapia consolidada con beneficio comprobado para reducir la morbilidad y la mortalidad en las primeras etapas de COVID-19. En vista de esto, la acción viricida ya conocida de la ivermectina ha fomentado estudios que establecieron la efectividad de este medicamento como una opción terapéutica en el tratamiento clínico de la enfermedad. Por lo tanto, este artículo busca resumir la evidencia principal y más reciente del efecto antiviral de la ivermectina en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. La guía PRISMA 2009 y la estrategia PICOS se utilizaron como base para el estudio. Se buscaron los artículos utilizando la herramienta "avanzada" en la base de datos PubMed, donde se utilizó la asociación entre los descriptores MeSH preestablecidos y los operadores booleanos AND y OR, y se encontraron 10 artículos. De estos, después de aplicar los criterios de elegibilidad, se incluyeron 4 documentos. Los resultados revelaron que las intervenciones que usan ivermectina in vitro durante 48 horas son estadísticamente significativas, disminuyendo la replicación viral hasta 5000 veces. Sin embargo, la efectividad del fármaco in vivo contra el SARS-CoV-2 aún debe investigarse, y se necesitan estudios clínicos para dilucidar este problema.

Palabras clave: Tratamiento; COVID-19; SARS-CoV-2; Ivermectina.

1. Introdução

A Doença do Coronavírus de 2019 (COVID-19) se tornou, recentemente, iminente objeto de estudo entre pesquisadores na busca por novas medicações de suporte, terapias

adjuvantes, vacinas e a possível cura para essa patologia (Hamed, 2020; Rahman & Idid, 2020). O coronavírus tipo 2 causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), agente etiológico do COVID-19, é um vírus de RNA de fita simples, de sentido positivo, e que está intimamente relacionado ao coronavírus causador da SARS (SARS-CoV-1) (Hamed, 2020; Heidary & Gharebaghi, 2020; Gupta et al., 2019).

A maioria dos pacientes acometidos pelo vírus evolui com quadro clínico leve ou moderado. Porém, 5-10% destes podem apresentar curso grave e potencialmente fatal. Rahman & Idid, 2020; Heidary & Gharebaghi, 2020; Gupta et al., 2019). Diferentes formas terapêuticas estão sob investigação, todavia, até o presente momento ainda não foi encontrada terapia com real benefício para o paciente. Desse modo, existe a urgente necessidade de descoberta de uma estratégia terapêutica para controlar a disseminação e diminuir a morbimortalidade desta patologia que já vitimou milhares de pessoas (Hamed, 2020; Rahman & Idid, 2020; Heidary & Gharebaghi, 2020; Gupta et al., 2019; Kumar et al., 2020).

Um estudo *in vitro* utilizando a ivermectina contra o SARS-CoV-2 apresentou resultados positivos na inibição da replicação viral. Diante da situação atual, este resultado se mostrou animador, visto que é um medicamento seguro, com efeitos adversos escassos, que apresenta baixo custo de produção e alta tolerabilidade pelo paciente, sendo amplamente conhecido por suas propriedades antiparasitárias (Hamed, 2020; Gupta et al., 2019; Kumar et al., 2020).

Devido a brevidade do aparecimento da doença, as referências encontradas na literatura ainda são escassas. Registros de ensaios clínicos internacionais podem ser encontrados no site da Organização Mundial de Saúde (OMS) e em ClinicalTrials.gov (Hamed, 2020). Atualmente existem estudos sendo desenvolvidos com uso da ivermectina no tratamento da COVID-19, contudo nenhum foi publicado ou entrou na fase final dos testes (Hamed, 2020; Heidary & Gharebaghi, 2020)

É estatisticamente significativo, apesar de modesto, que a ivermectina surge como medicação potencial para os pacientes diagnosticados com COVID-19 (Hamed, 2020; Gupta et al., 2019; Kumar et al., 2020). Diante do exposto, este artigo tem o objetivo de sumarizar as principais e mais recentes evidências do efeito antiviral da ivermectina no tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida com base no guideline

PRISMA 2009, o qual é composto por um checklist de 27 itens com as informações necessárias a construção de uma revisão e um fluxograma de 04 etapas (Galvão et al., 2015). Aliado a isso, a fim de estruturar a investigação e auxiliar na formulação da hipótese norteadora, utilizou-se também da estratégia PICOS, onde: P: População diagnosticada com COVID-19; I: Utilização da Ivermectina no tratamento de pacientes diagnosticados com COVID-19; C: Placebo; O: Melhora dos sinais clínicos e velocidade de recuperação do paciente; S: Revisão da literatura (Costa et al., 2007).

Para a definição dos descritores de busca foi utilizada a plataforma Mesh Database, onde foram encontrados os seguintes termos: 2019 novel coronavirus disease; covid-19; coronavirus; ivermectin e stromectol, os quais foram posteriormente utilizados na busca dos artigos. Em seguida, por meio da ferramenta “Advanced Search Builder” do Pubmed, os descritores acima foram, então, associados aos termos booleanos “AND” e “OR” da seguinte maneira: 2019 novel coronavirus disease OR covid-19 OR coronavirus AND ivermectin OR stromectol. Tal estratégia foi repetida por 03 dias consecutivos (16/05/2020, 17/05/2020 e 18/05/2020) por dois pesquisadores independentes entre si.

Como critério de inclusão, adotou-se: Revisões sistemáticas e metanálises, revisões da literatura e protocolos clínicos publicados em 2020, em português, inglês ou espanhol e disponíveis na base de dados Pubmed. Numa tentativa de refinar a busca, aplicou-se, desde o início filtros em relação ao ano de publicação, excluindo todos aqueles publicados anteriormente a 2020. Os trabalhos que não respondessem à pergunta da investigação e que não se enquadraram nas características citadas acima foram automaticamente excluídos desta revisão.

3. Resultados e Discussão

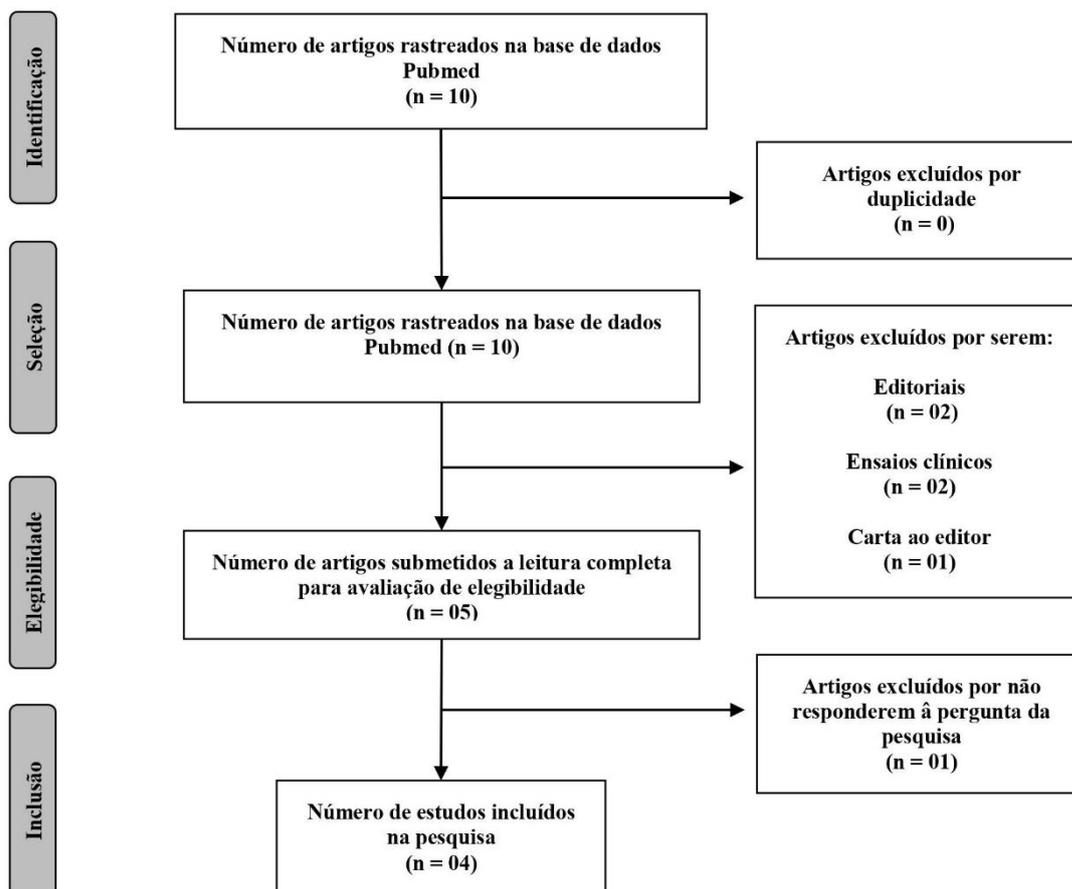
Como critério de inclusão, adotou-se: Revisões sistemáticas e metanálises, revisões da literatura e protocolos clínicos publicados em 2020, em português, inglês ou espanhol e disponíveis na base de dados Pubmed. Numa tentativa de refinar a busca, aplicou-se, desde o início filtros em relação ao ano de publicação, excluindo todos aqueles publicados anteriormente a 2020. Os trabalhos que não respondessem à pergunta da investigação e que não se enquadraram nas características citadas acima foram automaticamente excluídos desta revisão.

Na Tabela 1 é possível observar as principais características dos estudos analisados e o resumo dos principais resultados encontrados pelos respectivos autores. Dentre os artigos,

todos foram publicados em inglês, sendo 01 da China, 01 da Turquia, 01 do Egito e 01 da Índia. Foi possível constatar, portanto, que mesmo o Brasil sendo um dos países que mais faz uso da ivermectina como terapia medicamentosa na COVID-19, não haviam publicações acerca do tema no Pubmed, até a data da pesquisa, de procedência brasileira.

Em seus primeiros estudos, a ivermectina foi identificada como um inibidor da interação entre a proteína integrase (IN) do HIV-1 e o heterodímero $\alpha/\beta 1$ da importina (IMP $\alpha/\beta 1$), responsável pela importação nuclear, inibindo assim o vírus do HIV.⁸ Com o avanço das pesquisas, a ivermectina começou a ser utilizada no tratamento das parasitoses, muito prevalentes nos países subdesenvolvidos, uma vez que a incidência está intimamente ligada aos âmbitos da saúde e desenvolvimento (Choudhary et al., 2020).

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de artigos.



Fonte: Autoria própria (2020).

Esse medicamento também se apresenta como um potencializador da imunidade humana. Age no aumento da produção de IL-1 e outras citocinas, na ativação da produção de

ânion superóxido e no aumento da resposta linfocitária a mitógenos. Sabe-se que o mecanismo de ação desse fármaco se dá pela potencialização e/ou ativação direta dos canais de cloro sensíveis a ivermectina, os quais são controlados pelo glutamato, sendo geralmente administrada com uma dose única de 150 µg/kg por via oral (Jean & Hsueh, 2020).

A ivermectina é um medicamento aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) e é conhecida por possuir atividade antiviral de amplo espectro em condições *in vitro* (Choudhary et al., 2020). Dessa forma, a partir da análise dos estudos realizados, observou-se uma grande interação entre esse antiparasitário e os vírus de RNA, dentre os quais o vírus da dengue, influenza e o vírus do Nilo Ocidental. Além disso, também foram descobertas suas interações com vírus de DNA como é o caso do vírus da pseudo-raiva (Simsek & Unal, 2020; Jean & Hsueh, 2020).

Tabela 1. Síntese dos resultados principais dos artigos incluídos no estudo.

Autor	Idioma	País	Resultados Principais
Choudhary & Sharma, 2020	Inglês	Índia	Dentro de um período de 48h, administração de ivermectina contra o SARS-CoV-2 <i>in vitro</i> demonstrou a inibição da replicação viral em 5000x, sem aumento da capacidade de replicação quando estendido a um período de 72h. Seu mecanismo virucida ainda é indeterminado, mas sugere-se a hipótese da inibição da proteína integrase responsável por importar o DNA viral para a célula.
Kelleni, 2020	Inglês	Egito	A ivermectina demonstrou atividade antiviral contra os vírus da influenza A, dengue e encefalite equina venezuelana. Constatou-se também que sua administração promove a produção sustentada de IFN- γ .
Simsek & Unal, 2020	Inglês	Turquia	A ivermectina possui a capacidade de diminuir a replicação viral do HIV-1, além de limitar a infecção de alguns vírus de RNA como influenza, dengue e o vírus do Nilo Ocidental. Em um ensaio clínico de fase III na Tailândia, a administração da dose única de ivermectina em pacientes com dengue demonstrou sua segurança e uma diminuição considerável dos níveis séricos da proteína NS1, porém sem benefício clínico observado.
Jean & Hsueh, 2020	Inglês	China	Em sua revisão, os autores destacaram a capacidade da ivermectina em aumentar a imunidade humana, já que sua administração foi responsável por aumentar a produção de IL-1 e outras citocinas, ativar a produção de ânion superóxido e aumentar a resposta de linfócitos contra mitógenos. Apesar de existirem eventos adversos relacionados a esta droga, ela se configura como medicação segura e de alta tolerabilidade.

Fonte: A autoria própria (2020).

Certamente, esse histórico positivo de interações com vírus motivou pesquisadores de

diversos países a uma busca pelas reais evidências científicas de seu uso na melhora clínica dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (Jean & Hsueh, 2020).

Através da análise dos trabalhos selecionados foi demonstrado em estudos iniciais, *in vitro*, que há uma significativa redução na carga viral do COVID-19 em aproximadamente 5000 vezes, o equivalente a 99,98% do RNA viral, após 48 horas do início da ingestão desse medicamento (Choudhary et al., 2020, Jean & Hsueh, 2020; Kumar et al., 2020; Kelleni, 2020, Schimit et al., 2020). Constatou-se, também, que não houve benefício adicional relatado após o aumento do tempo de administração do medicamento em até 72 horas (Choudhary et al., 2020).

Para mais, nenhuma toxicidade foi observada com a droga em todo o período administrado (Choudhary et al., 2020), indo de encontro ao trabalho intitulado “Ols and repurposed drugs for the treatment of COVID-19” que sugere que existam efeitos adversos graves sobre a potencialização da transmissão sináptica GABAérgica. No entanto, a dose convencional de no máximo 200 µg/kg é considerada segura na terapia em seres humanos (Jean & Hsueh, 2020; Bray et al., 2020; Chaccour et al., 2020).

No estudo “Potential Use of Hydroxychloroquine, Ivermectin and Azithromycin Drugs in Fighting COVID-19: Trends, Scope and Relevance” constata-se que o mecanismo pelo qual a ivermectina respondeu contra o vírus COVID-19 não é conhecido. Até então, acreditava-se que apresentasse comportamento semelhante ao modo como agia em outros vírus. Porém, o estudo “Antiviral treatment of COVID-19” afirma que a Ivermectina atua inibindo a importação nuclear das proteínas hospedeiras e virais mediadas pela IMP α / β 1, interrompendo assim o mecanismo de evasão do vírus (Simsek & Unal, 2020). Visto que, os vírus de RNA dependem da proteína integrase e do heterodímero α / β 1 da importina (IMP α / β 1) durante a infecção (Choudhary et al., 2020; Caly et al., 2020; Patrì & Fabrocini, 2020).

Não obstante, é válido salientar que essa descoberta ainda não traduz a real aplicabilidade do uso dessa medicação no curso da COVID-19, uma vez que tais estudos ainda se encontram em fase inicial e apesar de estarem prontos para serem testados em humanos, ainda não possuem resultados conclusivos (Jean & Hsueh, 2020).

4. Considerações Finais

Os resultados revelaram que as intervenções utilizando a ivermectina *in vitro* são estatisticamente significativas, tendo como efeito principal a diminuição da replicação viral.

Porém, ainda é necessária a realização de estudos clínicos cegos e controlados, a fim de se avaliar a relevância e a sustentabilidade dos efeitos observados em laboratório. É importante salientar, também, que ainda não existem evidências suficientes que corroborem com seu uso clínico direcionado ao tratamento da COVID-19.

Referências

Bray, M., Rayner, C., Noël, F., Jans, D., & Wagstaff, K. (2020). Ivermectin and COVID-19: A report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral research*, 178, 104805.

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.

Chaccour, C., Hammann, F., Ramón-García, S., & Rabinovich, N. R. (2020). Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 102(6), 1156–1157.

Choudhary, R., Sharma, A. K., & Choudhary, R. (2020). Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New microbes and new infections*, 35, 100684.

Santos, C. M. C., Pimenta, C. A. Ms, & Nobre, M. R. C. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15(3), 508-511.

Galvão, T. F., Pansani, T. S. A., & Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24(2), 335-342.

Gupta, P., Goyal, K., Kanta, P., Ghosh, A., & Singh, M. P. (2019). Novel 2019-coronavirus on new year's Eve. *Indian journal of medical microbiology*, 37(4), 459–477.

Hamed M. A. (2020). An overview on COVID-19: reality and expectation. *Bulletin of the National Research Centre*, 44(1), 86.

Heidary F, & Gharebaghi R. (2020). Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)*, 2020. 1-10.

Jean, S. S., & Hsueh, P. R. (2020). Old and re-purposed drugs for the treatment of COVID-19. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2020. 1-5.

Kelleni, M. T. (2020). Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early management. *Pharmacol Res*, 157, 104874.

Kumar, M., Taki, K., Gahlot, R., Sharma, A., & Dhangar, K. (2020). A chronicle of SARS-CoV-2: Part-I - Epidemiology, diagnosis, prognosis, transmission and treatment. *Sci Total Environ*, 734, 139278.

Patrì, A., & Fabbrocini, G. (2020). Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment? *J Am Acad Dermatol*, 82(6), e221.

Rahman, M. T., Idid, S. Z. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? (2020). *Biol Trace Elem Res*, 2020;1-9.

Schmith, V. D., Zhou, J. J., & Lohmer, L. R. L. (2020). The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*, 10.1002/cpt.1889.

Şimşek, Y. S., & Ünal, S. (2020). Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*, 50(SI-1):611-619.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

José Gustavo de Aguiar Lopes – 15%

Douglas Figueiredo Santos – 15%

Hiany Ribeiro Cabral – 11%

Paulo Roberto da Silva Júnior – 15%

Arícia Aragão Silva – 11%

Yohana da Silva Moura – 11%

Carlos Eduardo Nascimento Domingues da Silva – 07%

Adriana Amorim de Farias Leal – 15%