



Aspectos farmacológicos da ivermectina e seu potencial uso no tratamento da COVID-19

Pharmacological properties of ivermectin and its potential use in the treatment of COVID-19

Luana Amaral Pedroso*¹; Nancy Scardua Binda²; Mônica Cristina Teixeira³; Andrea Grabe-Guimarães⁴

Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto, MG.

***Autor correspondente:** Luana Amaral Pedroso. ORCID: 0000-0002-4477-2067.

Escola de Farmácia, UFOP, Campus Ouro Preto, s/n, Ouro Preto, MG. CEP: 35.400-000.

E-mail: luanapedroso@ufop.edu.br. Telefone: (31) 99826-1165

Recebido: 24/8/20; Aceito: 13/10/20

CITAR: PEDROSO, L.A.*; BINDA, N.S.; TEIXEIRA, M.C.; GRABE GUIMARÃES, A. Aspectos farmacológicos da ivermectina e seu potencial uso no tratamento da COVID-19. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 3, p. 11-20, 2020.

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.2.3-2>

Resumo

A ivermectina é um fármaco antiparasitário de amplo espectro largamente utilizado em medicina humana e veterinária. É o medicamento de escolha para tratamento da oncocercose, além de ser aprovada para o tratamento de filariose linfática, estrogiloidíase, ascaridíase, escabiose e pediculose. Estudos avaliam a capacidade antitumoral, antibacteriana e antiviral da ivermectina, além de seus benefícios no tratamento de doenças metabólicas. Atualmente o grande interesse global em relação à ivermectina recai sobre o seu potencial no tratamento da COVID-19. Neste estudo foram descritos os aspectos gerais sobre a farmacologia, as características físico-químicas, os protocolos de tratamento, os aspectos de segurança e a toxicologia da ivermectina, bem como as propriedades que poderiam corroborar ou não com seu uso no tratamento da COVID-19. Foi realizada uma revisão narrativa baseada em publicações da base de dados Pubmed utilizando descritores como *ivermectin*, *pharmacology*, *therapeutic use*, *safety*, *toxicity* e *Covid-19*. Observou-se que além da ampla indicação terapêutica, a ivermectina possui um extenso uso *off-label*. De modo geral, considera-se que a atividade antiviral da ivermectina seja devido à sua capacidade em estimular a resposta imune do paciente e em inibir a replicação viral. Todavia, a sua segurança terapêutica para a prevenção e tratamento da COVID-19 ainda não foi determinada, visto que as concentrações efetivas encontradas nos estudos *in vitro* indicam o uso de concentrações superiores àquelas aprovadas para humanos e os efeitos adversos podem ser potencializados. Até o momento não existem protocolos de tratamento com esse medicamento para a COVID-19 e a ANVISA apoia o uso da ivermectina apenas para indicações terapêuticas previamente registradas.

Palavras-Chaves: Antiparasitários; Sars-Cov-2; segurança; uso *off-label*.

Abstract

Ivermectin is a broad spectrum antiparasitic drug widely used in human and veterinary medicine. It is the drug of choice for the treatment of onchocerciasis, in addition to being approved for the treatment of lymphatic filariasis, strongyloidiasis, ascariasis, scabies and pediculosis. Ivermectin has antiparasitic activity in nanomolar concentrations, affecting the motility, feeding and reproduction of nematodes. Studies evaluated the antitumoral, antibacterial and antiviral effects of ivermectin, and also to treat metabolic diseases. Currently, the global interest on ivermectin is its potential benefit to treat COVID-19. In this study, the general aspects of pharmacology, physical and chemical characteristics, treatment protocols, safety aspects and toxicology of ivermectin were described, as well as properties that could or could not corroborate with its use in the treatment of COVID-19. A narrative review based on publications from the Pubmed database was performed using descriptors such as ivermectin, pharmacology, therapeutic use, safety, toxicity and COVID-19. It was



observed that in addition to the broad therapeutic indication, ivermectin has extensive off-label use. Its antiviral activity seems to be due, both to its ability to stimulate the immune response, and to inhibit viral replication. However, its therapeutic safety to prevent or for COVID-19 treatment was not yet established, since the effective concentrations showed to be effective against the virus in *in vitro* studies indicate higher concentrations to be used than that approved for humans, what could enhance the side effects. In Brazil, the National Health Surveillance Agency (Anvisa) and the Brazilian Society of Clinical Pharmacy (SBFC) recently warned health professionals about ivermectin use off-label, and treatment protocols are not yet established for COVID-19. These official organizations support the use of ivermectin only for therapeutic indications registered at ANVISA.

Keywords: Antiparasitic; Sars-Cov-2; safety; off-label use.

INTRODUÇÃO

A ivermectina é um dos fármacos antiparasitários mais conhecidos e amplamente utilizados na medicina humana e veterinária (LAING et al., 2017). Descoberta em 1975, a ivermectina é o derivado mais seguro e eficaz da classe das avermectinas, um grupo de substâncias produzidas pelos actinomicetos *Streptomyces avermitilis*. Trata-se de um fármaco antiparasitário de amplo espectro que possui estrutura similar aos antimicrobianos macrolídeos, apesar de não possuir nenhuma atividade antibacteriana (CHHAIYAA et al., 2012; CRUMP, 2017).

A ivermectina foi inicialmente introduzida no mercado veterinário e agrícola em 1981 e, a partir daí, vários estudos confirmaram seu potencial benéfico para a saúde humana, sendo registrado e comercializado para essa finalidade a partir do ano de 1987 (CANGA et al., 2008; CRUMP, 2017). Medicamento de escolha para tratamento e considerado fármaco chave na eliminação da oncocercose, foi aprovada também para o tratamento de filariose linfática, estrogiloidíase, ascaridíase, escabiose e pediculose, além de seu extenso uso *off-label* (CRUMP, 2017; SHARUN et al., 2020).

Devido à sua grande versatilidade, amplo espectro de atividade e margem de segurança, além de alta efetividade, a ivermectina é citada em alguns estudos como “medicamento maravilhoso” (CRUMP, OMURA, 2011; CRUMP 2017; SHARUN et al., 2020). No ano de

2015, os pesquisadores que descobriram e desenvolveram este medicamento receberam o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (LAING et al., 2017; HEIDARY; GHAREBAGHI, 2020).

Mais recentemente, diferentes estudos avaliaram o uso da ivermectina como antiviral (BARROWS et al., 2016; GÖTZ et al., 2016), tratamento de doenças metabólicas, hiperglicemia e resistência à insulina, doença hepática gordurosa, inflamação e câncer (LI, JIN, FENG; 2014).

Atualmente, a maior promessa e expectativa global para a ivermectina é o uso contra o Sars-CoV-2, responsável pela síndrome respiratória aguda grave, tornando-se um potencial candidato ao tratamento da COVID-19 (CALY et al., 2020). Compreender as características do fármaco sob o olhar da farmacologia, compreendendo sua eficácia e segurança terapêutica e os seus possíveis usos clínicos *off label*, contribui para o entendimento de seu potencial na prevenção e tratamento de viroses, além de levar os profissionais de saúde ao raciocínio para o seu uso adequado na prática diária.

Neste estudo foram descritos os aspectos gerais sobre a farmacologia, as características físico-químicas, os protocolos de tratamento, os aspectos de segurança e a toxicologia da ivermectina, bem como as propriedades que poderiam corroborar ou não com seu uso no tratamento da COVID-19.



METODOLOGIA

Foi realizada busca de artigos na base de dados Pubmed utilizando os seguintes descritores: *ivermectin, pharmacology, therapeutic use, safety, toxicity* e *Covid-19*. Foram considerados todos os tipos de artigos, experimentais, de caráter clínico, revisões, metanálises publicadas até o mês de julho de 2020. A base de dados utilizada apresentou cerca de 8340 artigos sobre a ivermectina e, a partir do cruzamento do nome do fármaco com os outros descritores, foram selecionados os artigos utilizados no presente artigo. Trata-se então de uma revisão narrativa da literatura baseada em estudos publicados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismo de ação

A ivermectina possui atividade antiparasitária em concentrações nanomolares, afetando a motilidade, alimentação e reprodução dos nematódeos; atua em canais de cloreto bloqueados por ligante, especificamente aqueles bloqueados por glutamato (LAING et al., 2017), além de possuir menores efeitos em canais de cloreto regulados por ácido gama-aminobutírico (GABA) (CRUMP, 2017). O alvo primário da ivermectina são então, os canais de cloreto bloqueados por glutamato (GluCl), embora apresente atividade em receptores gabaérgicos, histaminérgicos e canais de cloreto sensíveis ao pH (CRUMP, 2017). Os GluCl são expressos em classes específicas de invertebrados, causando maior permeabilidade ao íon cloro, o que acarreta a hiperpolarização da membrana celular, bloqueando a inibição da neurotransmissão em neurônios e miócitos, resultando em paralisia e morte dos parasitas (RIZZO, 2020). Os canais GluCl são filogeneticamente relacionados aos canais de cloreto controlados por GABA_A dos vertebrados (KOHLE, 2001).

Outro mecanismo de ação descrito na literatura é a alteração da resposta imune do hospedeiro,

combatendo a inflamação (YAN et al., 2011). O efeito imunomodulatório da ivermectina está associado a alteração da resposta de linfócitos T, especialmente os linfócitos T-helper (BLAKLEY, ROUSSEAU, 1991). Estudo em ratos tratados com ivermectina, mostrou maior produção de anticorpos SRBC (*Sheep red blood cells*; elemento que permite visualizar a reação antígeno/anticorpo), sendo a resposta imunológica dependente da atividade dos macrófagos e linfócitos T (BLAKLEY, ROUSSEAU, 1991). A ivermectina em ratos com asma induzida levou a redução do recrutamento de células imunes e produção de citocinas inflamatórias, além de supressão da hipersecreção de muco, sendo essa possível capacidade anti-inflamatória ainda pouco esclarecida. (YAN et al., 2011; ASHOUR, 2019).

Farmacocinética

A ivermectina é rapidamente absorvida após administração oral e sua biodisponibilidade é de cerca de 50% da dose administrada; podendo ser aumentada quando o medicamento é ingerido na presença de alimentos. A meia vida estimada varia de 12 a 56 horas e seus níveis plasmáticos máximos são atingidos em aproximadamente 4 horas. Os picos de concentração plasmática de seus metabólitos possuem maior duração do que do fármaco original, 6 a 12 horas, o que indica a ocorrência de recirculação entero-hepática. (OTTESEN, CAMPBELL, 1994; GUZZO et al., 2002; CANGA et al., 2008; CHHAIYAA et al., 2012; CRUMP, 2017). Em razão de sua alta solubilidade lipídica, a ivermectina é amplamente distribuída no organismo; se liga fortemente às proteínas plasmáticas (93,2%), parâmetro importante quando utilizada por indivíduos em subnutrição ou hipoalbuminemia. É extensivamente metabolizada pelo citocromo P450 (CYP450), subunidade 3A4 (CYP4503A4), e sua excreção é quase exclusiva pelas fezes, sendo apenas 1% pela urina (GUZZO et al., 2002; CANGA et al., 2008; CHHAIYAA et al., 2012). Concentrações desprezíveis foram detectadas no leite materno, não impedindo



seu uso na amamentação. Além disso, como já citado, a ivermectina não atravessa a barreira hematoencefálica (CANGA et al., 2008; CHHAIYAA et al., 2012).

Usos terapêuticos

A primeira grande utilidade terapêutica da ivermectina é, sem sombra de dúvidas, o tratamento das chamadas “doenças tropicais negligenciadas”, para o qual foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) e ANVISA (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020), como a oncocercose (*Onchocerca volvulus*), filariose linfática (*Wuchereria bancrofti*) e a estromboloidíase (*Strongyloides stercoralis*), e também sarna, em alguns países (CHANDLER, 2018). Estima-se que cerca de 250 milhões de pessoas utilizaram anualmente a ivermectina no combate a estas doenças (CRUMP, 2017). Este tratamento foi disponibilizado de forma gratuita por um grande programa de doação de medicamentos para as populações mais acometidas pela miséria nos trópicos em meados dos anos 1990 (CRUMP, 2017; ASHOUR, 2019).

As doses usuais totais de ivermectina visam fornecer aproximadamente 200 µg do fármaco por quilograma (kg) de peso corporal. Assim, recomenda-se uma dose de 14mg de ivermectina para um adulto com 70kg e dose de 3mg para crianças de 15kg. Devido à escassez de dados clínicos, não se recomenda o uso da ivermectina por crianças menores de 5 anos ou com menos de 15kg. A apresentação disponível na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais, no Brasil, é o comprimido de 6mg (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

No entanto, as doses calculadas por quilograma de peso corporal muitas vezes dificultam intervenções como tratamento em massa e podem levar à subdosagem. Um regime de dose alta e fixa poderia ser interessante e seguro devido ao alto índice terapêutico do fármaco, podendo aumentar as taxas de tratamento em massa nos casos de campanhas para tratamento das parasitoses (MUÑOZ et al., 2018).

Este estudo defende que uma dosagem fixa de 18 ou 36mg seria tão seguro quando a dose ajustada pelo peso.

No tratamento da oncocercose a dose de 150 µg/kg (10,5 mg para um adulto de 70kg), por via oral, de uma a três vezes por ano causa redução satisfatória na carga microfilarial, acarretando em melhoria clínica (Canga et al, 2008). No entanto, por ser modesto o efeito sobre o verme adulto, deve ser administrada periodicamente durante todo o ciclo de vida do parasita, que pode chegar a 14 anos (CANGA et al., 2008; GLOECKNER et al., 2010).

Para o tratamento da estromboloidíase é indicada dose única de 200 µg/kg (14mg para um adulto de 70kg) por via oral (GUZZO et al., 2002). Similarmente, a filariose linfática é bem controlada com uma dose única anual de 200 µg/kg de ivermectina, associada ou não a outros medicamentos. A mesma dose é efetiva para o tratamento de larva migrans cutânea e miíase, sendo para estas duas, uso *off-label* (CHHAIYAA et al., 2012).

Em dermatologia, a ivermectina é utilizada contra alguns parasitas de tropismo cutâneo. No tratamento da escabiose a dose de 200 µg/kg, por via oral, repetida duas ou três vezes a cada uma ou duas semanas demonstra grande efetividade. Já no tratamento da pediculose, a dose recomendada é de 100 a 200 µg/kg, também por via oral (CHHAIYAA et al., 2012).

A ivermectina já é bem estudada e implementada para tratamento de uma gama de doenças, mas a exemplo da larva migrans cutânea e miíase, há uma série de tratamentos que são realizados *off-label*. Blefarite (SALEM et al., 2013) e rosácea (CRUMP, 2017



) em humanos, demodicose em cães (CAMPBELL, 1985) são doenças dermatológicas causadas pelos ácaros do gênero *Demodex*, e possuem tratamento e controle satisfatórios com o uso *off-label* da ivermectina (CRUMP, 2017).

Recentemente a ivermectina também se mostrou promissora como mosquitocida em um estudo que avaliou a morte de mosquitos *Anopheles gambiae* (vetores da malária) alimentados com o sangue de indivíduos tratados com ivermectina 600 µg/kg, tornando-a fármaco de interesse em pesquisas sobre a eliminação da malária (SMIT et al., 2018). Algumas patentes voltadas ao uso clínico existentes acerca do uso da ivermectina são: 1) tratamento de doenças metabólicas como hiperglicemia, resistência à insulina, dislipidemias, diabetes e obesidade, além do tratamento de doenças mediadas pelo receptor Famesoid X como colestasia, doença hepática gordurosa não hepática, aterosclerose, câncer (LI, JIN, FENG; 2018); 2) tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ANDRIES, ROBBERECHT, VAN DEN BOSCH, 2008) e 3) tratamento da rosácea papulopustular (JACOVELLA et al., 2019).

Outros estudos envolvendo o uso da ivermectina abordaram seus potenciais efeitos antibacterianos (ASHRAF et al., 2018), antitumorais (JUAREZ et al., 2018) e antivirais (SHARUN et al., 2020). A ivermectina exibe potentes efeitos antivirais contra vírus de ácido ribonucleico (RNA) como o vírus da dengue, Zika, Chikungunya, influenza A e vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) (SHARUN et al., 2020). Porém, todos estes estudos foram realizados *in vitro*, havendo necessidade de ensaios clínicos.

Potencial antiviral da ivermectina na COVID-19

Atualmente o grande interesse global em relação à ivermectina recai sobre o potencial de tratamento contra a COVID-19, uma doença inicialmente denominada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2) e que caracteriza

uma emergência global de saúde pública (HEIDARY; GHAREBAGHI, 2020). De um modo geral, considera-se que a atividade antiviral da ivermectina seja devido tanto à sua capacidade em estimular a resposta imune do paciente quanto em inibir a replicação viral (JEAN, HSUEH, 2020). Caly et al. (2020) foram os primeiros a testar os efeitos desse fármaco na COVID-19. Em um estudo *in vitro*, em cultura de células infectadas com o Coronavírus e expostas a 5 µM de ivermectina, mostrou redução de 93% do RNA viral em 24 horas, chegando a redução de 99,8% em 48 horas (CALY et al., 2020).

Seu potencial antiviral contra o Coronavírus, assim como nos demais vírus de RNA, parece estar relacionado à sua capacidade de inibir receptores importinas α/β (IMP α/β), responsáveis por conduzir as proteínas virais para o núcleo da célula hospedeira. Esse processo bloqueia o tráfego nuclear das proteínas virais; do qual dependem o processo de infecção (CALY et al., 2020; SHARUN et al., 2020).

Estudos mostraram o papel potencial da IMP α/β no fechamento do núcleo citoplasmático dependente de sinal da proteína do nucleocapsídeo SARS-CoV (JEAN, HSUEH, 2020; HEIDARY, F.; GHAREBAGHI, 2020; CALY et al., 2020). Dessa maneira, foi sugerido que a atividade inibitória do transporte nuclear efetuada pela ivermectina pode ser eficaz contra a SARS-CoV-2 (CALY et al., 2020).

A ivermectina também tem ação positiva sobre a imunidade do hospedeiro, por meio do aumento da produção de IL-1 e outras citocinas, ativação da produção de ânions superóxidos e aumento da resposta linfocitária (JEAN, HSUEH, 2020).

No entanto, a concentração inibitória mínima (IC_{50}) encontrada (CALY et al., 2020), de aproximadamente 2,0 µM (1750 ng/mL), resulta na concentração plasmática máxima (C_{max}) de 0,05 µM (46,6 ng/mL), que é 35 vezes maior do que a C_{max} obtida com a dose aprovada de ivermectina para uso humano (200 µM



ou 14 mg para um adulto de 70 kg) (CHACCOUR et al., 2020; SCHMITH et al., 2020).

Um estudo sobre a segurança, tolerabilidade e farmacocinética com altas doses de ivermectina (GUZZO et al., 2002) preconiza que doses até 120 mg (10 vezes maior que a dose aprovada) podem ser consideradas seguras e bem toleradas. No entanto, mesmo com essa dose, a C_{max} é menor do que a efetiva nas concentrações *in vitro* (GUZZO et al., 2002; CALY et al., 2020).

Para Schmith et al. (2020) a administração de ivermectina conforme o protocolo preconizado e aprovado pelo FDA seria insuficiente para se atingir as concentrações plasmáticas nos pulmões semelhantes aquelas descritas por Caly et al (2020) como eficazes contra o SARS-Cov2. Ainda que seja usado 120 mg/kg de ivermectina em dose única semanal, a concentração pulmonar do fármaco seria um quinto da concentração necessária para obtenção do IC_{50} descrito (SCHMIT et al., 2020).

Dessa forma, a segurança do uso da ivermectina para o tratamento da COVID-19 ainda não pode ser garantida, visto que, os efeitos adversos do uso do fármaco podem ser potencializados em função dos ajustes posológicos que, certamente, se farão necessários.

Acredita-se que as descobertas acerca do potencial antiviral da ivermectina contra o SARS-CoV-2, encorajem ensaios clínicos controlados que investiguem sua eficácia em humanos (SCHMITH et al., 2020; SHARUN et al., 2020). Até meados de 2020, foram registrados no ClinicalTrials.gov, 33 ensaios clínicos envolvendo o uso da ivermectina no tratamento da COVID-19 (ClinicalTrials.gov). Assim, em médio prazo, muitas dúvidas e a real utilidade da ivermectina na prevenção e tratamento da COVID-19 serão esclarecidas.

Efeitos toxicológicos e mecanismos de toxicidade

A ivermectina apresenta ampla margem de segurança

nos seres humanos, visto que os canais GluCl α não são expressos em vertebrados (RIZZO, 2020), além dos canais de cloretos regulados pelo GABA serem expressos no sistema nervoso central (SNC) (CRUMP, 2017) e, como a ivermectina não atravessa a barreira hematoencefálica (CANGA et al., 2008), a paralisia promovida pelo medicamento é seletiva aos invertebrados, sendo considerada com satisfatório perfil de segurança terapêutica (CHHAIYAA et al., 2012). Os efeitos neurológicos da ivermectina já foram descritos tanto para animais vertebrados quanto humanos. Em camundongos knock-out para o gene de resistência a drogas, *mdr-1* (multidrug resistance gene) e em cães de algumas raças específicas, como aqueles da raça Collie, acompanhado da inatividade ou deficiência do gene que codifica a síntese da glicoproteína-p, foi observado o acúmulo de ivermectina no SNC, levando a sintomas como letargia, sialorréia, tremores, crises epilêpticas, incapacidade de ficar de pé, desorientação e coma. O tempo para o início dos eventos neurológicos variou de poucas horas a 7 dias (CHANDLER, 2018).

A administração de ivermectina aos doentes faz parte dos protocolos de programas de saúde pública em alguns países do continente africano seriamente afetados pela oncocercose. Em alguns países como Camarões e na República Democrática do Congo, há relatos de ocorrência de encefalopatia e coma, sobretudo em pacientes com infecção simultânea por outra espécie microfilarial, o *Loa loa* ou que possuíam uma variante do gene *mdr-1*, o que aparentemente permitiria maior penetração da ivermectina no (CHANDLER, 2018). Os mesmos autores afirmam que a concentração de ivermectina no tecido cerebral dos pacientes mais afetados não pode ser atribuída, exclusivamente, à infecção concomitante por *Loa loa*, embora seja considerado fator de risco (CHANDLER, 2018).

Chandler (2018) comenta também que alguns dos casos de efeitos toxicológicos graves poderiam estar



relacionados à ocorrência de interações medicamentosas. Medicamentos que são substratos das enzimas do complexo CYP3A4 também são substratos da glicoproteína-P de transporte codificada pelo gene de multi-resistência a drogas, *mdr-1*. Dessa forma, devido à uma competição pelos mesmos sítios ativos nos complexos enzimáticos, a eliminação através dos mecanismos de efluxo regulados pela glicoproteína-P pode ser comprometido e aumentar a biodisponibilidade das substâncias aumentando-se o risco de ultrapassar a barreira hematoencefálica. Assim, no caso da ivermectina, sua interação com a glicoproteína-P, que permitiria a sua eliminação, pode ser comprometida pela administração concomitante de outros substratos da glicoproteína-P, dentre eles alguns esteróides (progesterona, hidrocortisona, cortisol, corticosterona, dexametasona); agentes utilizados no tratamento do câncer, como a doxorrubicina; alguns agentes imunossupressores (ciclosporina e metotrexato); inibidores de proteases (ritonavir, indinavir, nelfinavir); antibióticos (eritromicina e rifampicina); fármacos que atuam no sistema cardiovascular como a digoxina e ainda anti-histamínicos como a terfenadina (CHANDLER, 2018; KUDZI et al. 2010 e HO et al., 2003).

Doses de ivermectina menores ou iguais a 200 µg/kg podem levar à potencialização da transmissão sináptica GABAérgica, além de suscitar crises de psicose, confusão mental e crises epilépticas nos pacientes (JEAN; HSUEH, 2020; NAVARRO et al., 2020). Outra explicação possível para os efeitos adversos neurológicos graves induzidos pela ivermectina é a presença de mutações no gene *mdr-1*. O polimorfismo neste gene resultaria em alterações na glicoproteína-P podendo resultar em penetração da ivermectina no SNC destes pacientes (CHANDLER, 2018).

O papel do farmacêutico no uso racional da ivermectina

Mesmo antes de qualquer estudo conclusivo acerca da utilização da ivermectina no tratamento da COVID-19, o que se observa é uma corrida às farmácias no Brasil para a compra do medicamento, com o aumento preocupante da prática da automedicação e uso *off-label*.

Esse comportamento, apesar de não justificável, chega a ser compreensível uma vez que não há precedentes de enfrentamento de uma pandemia tão abrangente e de difícil controle. Além disso, o medo de lidar com o risco de vida por esta infecção para a qual não existem terapias efetivas, vacinas, nem protocolos definitivos de tratamento, leva à adoção de uma diversidade de condutas, por profissionais de saúde e pessoas leigas, muitas vezes não baseadas em informações científicas sérias (PAUMGARTEN, OLIVEIRA, 2020; MARTINS, REIS, 2020).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) o uso racional de medicamentos ocorre quando o indivíduo recebe o *“medicamento adequado às suas necessidades clínicas, nas doses correspondentes com base em seus requisitos individuais, durante um período de tempo adequado e ao menor custo possível para si e a comunidade”* (OMS, 2002).

O farmacêutico é o profissional da saúde de fácil e rápido acesso pela população, uma vez que está sempre presente nas farmácias, estabelecimentos de ampla distribuição e capilaridade (CFF, 2020). É dever do farmacêutico orientar ao usuário sobre uso de medicamentos, acompanhar os resultados do tratamento e lutar para que o uso racional de medicamentos seja respeitado (BERGSTEN-MENDES, 2008).

O grande desafio da pandemia da COVID-19 tem sido a velocidade com que a doença se espalha e, tão rápido quanto ela, a disseminação de notícias/informações, sejam elas verdadeiras ou falsas, que muitas vezes geram pânico e comportamentos de risco, entre eles, a automedicação (BERGSTEN-MENDES, 2008; PAUMGARTEN, OLIVEIRA, 2020).



Os farmacêuticos compõem a equipe multiprofissional de saúde e atuam em diferentes frentes de trabalho, como apoio diagnóstico, educação em saúde, serviços clínicos em farmácias, hospitais e outros serviços de saúde, sejam eles públicos ou privados. A necessária reestruturação dos serviços foi orientada por órgãos como o Conselho Federal de Farmácia (CFF), Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP) entre outras (MARTINS, REIS, 2020).

Na tentativa de conter a automedicação desenfreada com os antiparasitários ivermectina e nitazoxanida, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) lançou a RDC 405 em 22 de julho de 2020, estabelecendo medidas de controle desses medicamentos. Nesse contexto a ivermectina, assim como a nitazoxanida, só poderiam ser dispensados mediante retenção de receitas, escrituração e guarda. Essa RDC ficou vigente até no dia 01 de setembro de 2020, quando foi suspensa devido ao reabastecimento do mercado (ANVISA, 2020). No entanto, isso não exime os farmacêuticos da responsabilidade de investigação da real necessidade, aconselhamento do paciente e orientações sobre o uso do medicamento, assim como sobre as medidas de prevenção da COVID-19.

É válido lembrar que mesmo com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, no ato da prescrição de medicamentos *off-label* o médico se torna responsável pela saúde do paciente e qualquer consequência prejudicial a ela (PAUMGARTTEN, OLIVEIRA, 2020). Segundo o Código de Ética Farmacêutica, além do respeito à vida humana e às decisões do paciente, um dos princípios fundamentais da profissão é jamais cooperar com atos que intencionalmente possam colocar em risco a saúde ou integridade física/psíquica de um indivíduo (CFF, 1998).

Apesar de a ivermectina ter um bom perfil de segurança é necessário cautela em relação a

posologia, interações medicamentosas e possíveis reações adversas. No Brasil, a Anvisa e a Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica (SBFC) se posicionaram sobre o uso da ivermectina, alertando aos profissionais de saúde que este uso é *off-label* e que não estão estabelecidos protocolos de tratamento com este medicamento para a COVID-19. Recomendam que seu uso seja realizado apenas para as indicações terapêuticas registradas na ANVISA. Alertam, ainda, sobre a necessidade de se investigar efeitos adversos, interações medicamentosas, contraindicações e efeitos durante a gravidez e amamentação (ANVISA, 2020; SBFC, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso terapêutico da ivermectina com finalidade antiparasitária vêm de longa data e apresenta perfil de segurança farmacológica bem estabelecida. Porém, com a pandemia da COVID-19, o uso *off label* antiviral deste antiparasitário ganhou evidência. Nesse contexto, é dever dos profissionais farmacêuticos aconselhar à população quanto aos riscos da utilização de medicamentos sem indicação e comprovação científica, além de oferecerem suporte aos demais profissionais da saúde no que se relaciona à educação em saúde, provisão adequada de medicamentos e segurança do uso.

Declaração de Conflito de Interesse: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

ANDRIES, M.; ROBBERECHT, W.; VAN DEN BOSCH, L.; inventores; Use of ivermectin and derivatives thereof for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. BE, patente WO2008034202. Mar. 2008.

ANVISA. RDC 405 de 22 de julho de 2020. Estabelece as medidas de controle para os medicamentos que contenham substâncias constantes do Anexo I desta Resolução, isoladas ou em associação, em virtude da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) relacionada ao novo Coronavírus (SARS-



CoV-2). DOU ed.140 seção 1, p.88, 2020.

ANVISAa. Nota de esclarecimento sobre a ivermectina. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/nota-de-esclarecimento-sobre-a-ivermectina/219201> Acesso em 04/08/2020.

ASHOUR, D.S. Ivermectin: From theory to clinical application. *International Journal Antimicrobial Agents* v.54 n.2 p.134-142, 2019.

ASHRAF, S.; CHAUDHRY, U.; RAZA, A.; GHOSH, D.; ZHAO, X. In vitro activity of ivermectin against *Staphylococcus aureus* clinical isolates. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. v.7 n.27, 2018.

BARROWS, N.J.; CAMPOS, R.K.; POWELL, S.T.; PRASANTH, K.R.; SCHOTT-LERNER, G.; SOTOACOSTA, 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. A screen of FDA-approved drugs for inhibitors of zika virus infection. *Cell Host & Microbe*. v.20 n.2 p.259–70, 2016.

BERGSTEN-MENDES, G. Uso racional de medicamentos: o papel fundamental do farmacêutico. *Ciência & Saúde Coletiva*, sup.13 p.569-577, 2008.

BENET, L.Z.; CUMMINS, C.L.; WU, C.Y. Unmasking the dynamic interplay between efflux transporters and metabolic enzymes. *Int J Pharm* v.277 p.3–9, 2004.

BLAKLEY, B.R.; ROUSSEAU, C.G. Effect of ivermectin on the immune response in mice. *American Journal of Veterinary Research* v.52 n.4 p.593–595, 1991.

CALY, L.; DRUCEA, J.D.; CATTONA, M.G.; JANSB, D.A.; WAGSTAF, K.M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Research* v.178, 2020.

CAMPBELL, W.C. Ivermectin: An Update. *Parasitology Today*, v.1 n.1 p.10-16, 1985

CANGA, A.G.; PRIETO, A.M.S.; LIÉBANA, M.J.D.; MARTÍNEZ, N.F.; VEGA, M.S.; VIEITEZ, J.J.G. The Pharmacokinetics and Interactions of Ivermectin in Humans—A Mini-review. *The AAPS Journal*, v.10 n.1 p.42-46, 2008.

CHACCOUR, C.; HAMMANN, F.; RAMÓN-GARCÍA, S.; RABINOVICH, N.R. Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v.102 n.6 p.1156-1157, 2020.

CHANDLER, R.E. Serious neurological adverse events after

ivermectin—Do they occur beyond the Indication of onchocerciasis? *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v.98 n.2 p.382–388, 2018.

CHHAIYAA, S.B.; MEHTA, D.S.; KATARIA, B.C. Ivermectin: pharmacology and therapeutic applications. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, v.1 n.3 p.132-139, 2012

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). Código de ética da profissão farmacêutica. Brasília: CFF, 1998.

CRUMP, A. Ivermectin: enigmatic multifaceted ‘wonder’ drug continues to surprise and exceed expectations. *The Journal of Antibiotics*, v.70 n.5 p.495–505, 2017.

CRUMP, A.; ÔMURA, S. Ivermectin, ‘Wonder drug’ from Japan: the human use perspective. *Proceedings of the Japan Academy*, v.87 n.2 p.13-28, 2011.

GLOECKNER, C.; GARNER, A.L.; MERSHA, F.; OKSOV, Y.; TRICOCHÉ, N.; EUBANKS, L.M.; LUSTIGMAN, S.; KAUFMANN, G.F.; JANDA, K.D. Repositioning of an existing drug for the neglected tropical disease Onchocerciasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.107 n.8 p.3424-3429, 2010.

GÖTZ, V.; MAGAR, L.; DORNFELD, D.; GIESE, S.; POHLMANN, A.; HÖPER, D.; KONG, B.W.; JANS, D.A.; BEER, M.; HALLER, O.; SCHWEMMLE, M. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Scientific Reports*, v.18 n.6 p.23138, 2016.

GUZZO, C.A.; FURTEK, C.I.; PORRAS, A.G.; CHEN, C.; TIPPING, R.; CLINESCHMIDT, C.M.; SCIBERRAS, D.G.; HSIEH, J. Y-K.; LASSETER, K.C. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, v.42 n.10 p.1122-1133, 2002.

HEIDARY, F.; GHAREBAGHI, R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *The Journal of Antibiotics*, v.73 p.593-602, 2020.

HO, G-T; MOODIE, F. M.; SATSANGI, J. Multidrug resistance 1 gene (P-glycoprotein 170): an important determinant in gastrointestinal disease? *Gut* v.52 n.5 p.759–766, 2003.

IVERMECTINA (bula do profissional). Barueri, SP: Neoquímica. Disponível em: <[www.anvisa.gov.br/datavisa/ fila_bula/frmVisualizarBula.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp)> Acesso em: 14/08/2020.

JACOVELLA, J.; CHAPPUIS, J.P.; KAOUKHOV A.; GRAEBER, M.; PONCET, M.; BRIANTAIS, P.; SALIN, L., inventores; treatment of papulopustular rosacea with ivermectin. US, patente US 10,206,939 B2. 19.02.2019



- JEAN, S.S.; HSUEH, P.R. Old and re-purposed drugs for the treatment of COVID-19. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, p.1-5, 2020.
- JUAREZ, M.; SCHCOLNIK-CABRERA, A.; DUEÑAS-GONZALEZ, A. The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. *American Journal of Cancer Research*, v.8 n.2 p.317-331, 2018.
- KÖHLER, P. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. *International Journal of Parasitology*, v.31 n.4 p.336-345, 2001.
- KUDZI, W.; DODOO, A.; MILLS, J.J. Genetic polymorphisms in MDR1, CYP3A4 and CYP3A5 genes in a Ghanaian population: a plausible explanation for altered metabolism of ivermectin in humans? *BMC Medical Genetics* v.11 n.111. p.1-8, 2010.
- LAING, R.; GILLAN, V.; DEVANEY, E. Ivermectin – Old Drug, New Tricks? *Trends in Parasitology*, v.33 n.6 p.463-472, 2017.
- LI, Y.; JIN, L.; FENG, X., inventores; Use of ivermectin and derivatives thereof. CN, patente US 10,052.340 B2. 21.08.2018
- MARTINS, M.A.P.; REIS, A.M.M. Pharmacists in response to the COVID-19 pandemic in Brazil: where are we? *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*. v.11 n.3, 2020.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relação nacional de medicamentos essenciais 2020: RENAME 2020 (Recurso eletrônico). 217p. Brasília, 2020.
- MUÑOZ, J.; BALLESTER, M.R.; ANTONIJOAN, R.M.; GICH, I.; RODRÍGUEZ, M.; COLLI, E.; GOLD, S.; KROLEWIECKI, A.J. Safety and pharmacokinetic profile of fixed-dose ivermectin with an innovative 18mg tablet in healthy adult volunteers. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v.12 n.1, 2018.
- NAVARRO, M.; CAMPRUBÍ, D.; REQUENA-MÉNDEZ, A.; BUONFRATE, D.; GIORLI, G.; KAMGNO, J; GARDON, J.; BOUSSINESQ, M.; MUNÓZ, J.; KROLEWIECKI, A. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, v.75 n.4 p.827-834, 2020.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. *Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS* v.5 p.1-6, 2002.
- OTTESEN, E.A.; CAMPBELL, W.C. Ivermectin in human medicine. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, v.34 n.2 p.195-203, 1994.
- PAUMGARTTEN F.J.R.; OLIVEIRA A.C.A.X. Off label, compassionate and irrational use of medicines in Covid-19 pandemic, health consequences and ethical issues. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25 n.9 p.3413-3419, 2020.
- RIZZO, E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v.393 n.7 p.1153-1156, 2020.
- SCHMITH, V.D.; ZHOU, J.; LOHMER, L.R.L. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2020. No prelo.
- SHARUN, K.; DHAMA, K.; PATEL, S.K.; PATHAK, M.; TIWARI, R.; SINGH, B.R.; SAH, R.; BONILLAALDANA, D.K.; RODRIGUEZMORALES, A.J.; LEBLEBICIOGLU, H. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, v.9 n.23, 2020.
- SMIT, M.R.; OCHOMO, E.O; ALJAYYOSSI, G.; KWAMBAL, T.K.; ABONG'O, B.O.; CHEN, T.; BOUSEMA, T.; SLATER, H.C.; WATERHOUSE, D.; BAYOH, N.M.; GIMNIG, J.E.; SAMUELS, A.M.; DESAI, M.R.; PHILLIPS-HOWARD, P.A.; KARIUKI, S.K.; WANG, D.; WARD, S.A.; KUILE, F.O. Safety and mosquito-cidal efficacy of high-dose ivermectin when co-administered with dihydroartemisinin-piperaquine in Kenyan adults with uncomplicated malaria (IVERMAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, v.18 n.6 p.615-626, 2018.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMÁCIA CLÍNICA (SBFC). Posicionamento sobre o uso de ivermectina e nitazoxanida na Covid-19. Brasília, 2020.
- YAN, S.; Ci, X.; Chen, N.; Chen, C.; Li, X.; Chu, X.; Li, J.; Deng, X. Anti-inflammatory effects of ivermectin in a mouse model of allergic asthma. *Inflammation. Research*, v.60 n.6 p.589-596, 2011.