

**A efetividade da Ivermectina® na atenuação de vírus de RNA: uma alternativa para enfrentar o SARS-CoV-2****The effectiveness of Ivermectin® in mitigating the RNA virus: an alternative to attack SARS-CoV-2**

DOI:10.34117/bjdv6n7-394

Recebimento dos originais: 10/06/2020

Aceitação para publicação: 16/07/2020

**Myllena Alves Xavier**

Mestranda em Ciência e Tecnologias aplicadas a Saúde,  
Universidade Estadual da Paraíba - Campina Grande, PB  
E-mail: alvvesmyy@gmail.com

**João Mykael Alves Xavier**

Graduando em Odontologia  
Universidade Estadual da Paraíba - Campina Grande, PB

**Marlem Oliveira Moreira**

Mestranda em Ciência e Tecnologias aplicadas a Saúde,  
Universidade Estadual da Paraíba - Campina Grande, PB

**Renata de Souza Coelho Soares**

Professora Doutora Permanente do Núcleo de Tecnologias Estratégicas em Saúde  
Universidade Estadual da Paraíba - Campina Grande, PB

**Nadja Maria da Silva Oliveira**

Professora Doutora Permanente do Núcleo de Tecnologias Estratégicas em Saúde  
Universidade Estadual da Paraíba - Campina Grande, PB

**Ana Isabella Arruda Meira Ribeiro**

Professora Doutora Permanente do Núcleo de Tecnologias Estratégicas em Saúde  
Universidade Estadual da Paraíba - Campina Grande, PB

**RESUMO**

A organização Mundial de Saúde (OMS) declarou, em março de 2020, um quadro pandêmico causado pela rápida disseminação e proliferação do agente infeccioso conhecido como SARS-CoV-2. Mais de seis milhões de pessoas em todos os continentes foram infectadas, e apesar dos esforços da comunidade científica, segue incerto quais fármacos possuem melhor efeito no controle e prognóstico do COVID-19. Desta forma, essa pesquisa caracterizada como uma revisão integrativa, descritiva, transversal, buscou investigar a efetividade da Ivermectina® em vírus de RNA, e seu possível uso no enfrentamento ao SARS-CoV-2. As plataformas PubMed e BVS foram as que forneceram dados que compuseram a amostra. Filtros de periodização e critérios de inclusão e exclusão delimitaram o escopo do estudo. Aplicado os filtros e feita a coleta de dados, dez artigos demonstraram capacidade de responder as perguntas propostas. A Ivermectina® demonstrou eficácia antiviral no combate a vírus de RNA e SARS-CoV-2. No entanto, permanece incerto a dosagem e periodização para uso da

mesma. Se faz necessário uma rápida disseminação de estudos clínicos e publicações científicas no que concerne a esse parâmetro.

**Palavras-chave:** Ivermectina, Vírus de RNA, SARS-CoV-2

## **ABSTRACT**

In March 2020, the World Health Organization (WHO) declared a pandemic situation caused by the rapid spread and proliferation of the infectious agent known as SARS-CoV-2. More than six million people on all continents have been infected, and despite the efforts of the scientific community, it remains unclear which drugs have the best effect on the control and prognosis of COVID-19. Thus, this research, characterized as an integrative, descriptive, transversal review, sought to investigate the effectiveness of Ivermectin® in RNA viruses, and its possible use in combating SARS-CoV-2. The PubMed and VHL platforms were the ones that provided data that comprised the sample. Periodization filters and inclusion and exclusion criteria defined the scope of the study. Once the filters were applied and data were collected, ten articles demonstrated the ability to answer the proposed questions. The Ivermectin® has demonstrated antiviral efficacy in combating RNA and SARS-CoV-2 viruses. However, the dosage and timing for its use remains uncertain. It is necessary to rapidly disseminate clinical studies and scientific publications regarding this parameter.

**Keywords:** Ivermectin, RNA Viruses, SARS-CoV-2

## **1 INTRODUÇÃO**

Em dezembro de 2019, foram notificados os primeiros casos de síndrome respiratória aguda em pessoas ligadas ao mercado atacadista de frutos do mar, na cidade de Wuhan, China. O exame nas células epiteliais das vias respiratórias desses pacientes, apontou o *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2) como sétimo membro da família de coronavírus que infecta humanos, sendo este, o agente causador da doença. Nessa perspectiva, medidas de controle têm sido adotadas para tentar impedir uma maior disseminação na população, incluindo o isolamento social<sup>1</sup>.

Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que a propagação do vírus resultou em um quadro pandêmico em diversos países<sup>2</sup>. Até 24 de Junho de 2020 de cerca de 9.440.535 pessoas estiveram acometidas pelo SARS-CoV-2 no mundo. Dessas, 483.207 foram a óbito. No Brasil, 1.193.609 foram contaminadas. Vale ressaltar, que tais números crescem diariamente devido a rápida progressão no contágio do vírus<sup>3</sup>.

Duas teorias poderiam explicar a origem do SARS-CoV-2: a possibilidade de uma seleção natural no hospedeiro animal antes da transferência zoonótica, isto é, o animal infectado torna-se capaz de contaminar o ser humano; e a seleção natural em humanos após a transferência zoonótica, quando ocorre mutações no vírus após a contaminação<sup>4</sup>.

O SARS-CoV-2 é caracterizado como um beta-coronavírus envelopado de Ácido Ribonucleico (RNA) de fita simples com polaridade positiva, não segmentada e núcleo capsídeo;

quando o vírus invade a superfície celular apresenta uma alta afinidade com o receptor ACE2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*), proteína expressa principalmente nas células epiteliais alveolares dos pulmões<sup>5</sup>.

Em surtos epidêmicos, diferentes instituições de caráter nacional e internacional seguem diretrizes para tentar controlar o colapso no sistema hospitalar. A comunidade científica tem pesquisado com afinco em busca de dados atualizados para disponibilizar terapêuticas efetivas no enfrentamento ao vírus. Devido à urgência, diversos agentes antivirais e imunomoduladores têm sido testados em vários estágios da doença com base em evidências *in vitro* que podem delinear a execução de Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs)<sup>6</sup>.

O COVID-19, como é mundialmente conhecido, responsável pela manifestação após a infecção do SARS-CoV-2, provocou uma pandemia devastadora. Nesse contexto, as terapias direcionadas para o combate da manifestação da doença tornaram-se uma prioridade urgente para os pesquisadores. Em artigo publicado recentemente na *Antiviral Research*, foi relatado que Ivermectina®, um medicamento utilizado para tratamento de doenças parasitárias, pode inibir a replicação do SARS-CoV-2 na cultura de células<sup>7</sup>.

Aprovada pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos (FDA), a Ivermectina® apresenta uma atividade antiviral de amplo espectro e possui baixa citotoxicidade no acometimento de efeitos colaterais/adversos. Seu mecanismo de ação inibe a importação nuclear de proteínas virais mediada por importina- $\alpha$  /  $\beta$  e suprime a replicação viral, tal efeito passou por análises no vírus da Febre amarela, Chikungunya e HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)<sup>8</sup>. Assim, o presente estudo buscou investigar, através de uma revisão integrativa, a efetividade da Ivermectina® em vírus de RNA, e seu possível uso no enfrentamento ao SARS-CoV-2.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa estruturada conforme Souza, Silva, Carvalho<sup>9</sup> (2010) nas seguintes etapas:

### **Identificação do tema:**

Quais as principais ações da Ivermectina® sobre vírus de RNA?

### **Delineamento das questões de pesquisa:**

- Qual mecanismo citoplasmático possui mais publicações relevantes sobre a utilização da Ivermectina® em vírus de RNA?

- Qual delineamento de estudo é mais realizado para testes da Ivermectina® como agente antiviral?
- Qual o impacto do uso da Ivermectina® no prognóstico de pacientes infectados com o vírus SARS-CoV-2?

### **Delimitação do procedimento investigativo: seleção das bases de dados e descritores**

Com o propósito de produzir uma visão abrangente das pesquisas que envolvam efetividade da Ivermectina® em vírus RNA e demonstrem satisfatórios dados para o enfrentamento ao SARS-CoV-2, as buscas foram realizadas nas plataformas científicas de pesquisas PubMed e Biblioteca virtual em Saúde (BVS). Desta maneira, executou-se uma Análise Inicial definida como, Primeira Rodada, utilizando as seguintes expressões no idioma inglês: “*IVERMECTIN*” AND “*RNA VIRUSES*”, e sucessivamente no idioma português: “*IVERMECTINA*” AND “*VIRUS DE RNA*”. Posteriormente foi exercida uma Análise Final definida como, Segunda Rodada a partir dos termos “*IVERMECTIN*” AND “*SARS-CoV-2*”, aplicados na língua inglesa, seguidamente empregados na língua portuguesa as palavras “*IVERMECTINA*” AND “*SARS-CoV-2*”. Todos termos utilizados nas análises estão indexados no sistema DeCS (Palavras-chave de Ciências da Saúde) e Mesh Terms

A base de dados PubMed, disponível no site <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>, foi adotada por ser uma fonte de impacto expressivo internacional na área da saúde. Nesta, foram realizadas buscas avançadas com aplicação dos filtros de periodização (artigo com até 5 anos de publicação), filtro de “artigo de periódico”, e os DeCS e Mesh Terms descritos anteriormente. A BVS acessada no site <https://bvsalud.org/>, foi escolhida por sua relevância nacional e aplicado os mesmos filtros supracitados.

Os pesquisadores realizaram as buscas de forma independente, iniciou-se o processo de leitura na íntegra de todas as publicações e a checagem do número de retornos, titulação e autoria dos artigos ocorreram através de reuniões.

### **Estabelecimento de critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo artigos científicos originais presentes nas plataformas de buscas científicas PubMed e BVS nos idiomas português e inglês, publicados os últimos cinco anos (janeiro de 2015 a 30 de maio de 2020). Além disso, os artigos incluídos no escopo da pesquisa deveriam tratar exclusivamente e apenas do tema relacionado aos DeCS e Mesh Terms, anteriormente descritos.

## Estabelecimento de critérios de exclusão

Publicações que avaliaram outros fármacos no tratamento do SARS-CoV-2, estudos em doenças parasitárias, artigos com investigações em células vegetais e publicações sobre co-infecções virais, não se inserem no corpo desta pesquisa. Também foram excluídas publicações de revisão literária, teses, dissertações, editoriais, bem como, pesquisas que realizaram associação de fármacos ao uso de Ivermectina® para tratamento de patologias causadas por vírus de RNA e/ou SARs-CoV-2 e possíveis duplicatas no cruzamento das bases de dados.

## Análise descritiva dos estudos elegíveis

Foram coletadas informações sobre autoria e ano da publicação, objetivo do estudo, delineamento da pesquisa, metodologia aplicadas nos testes do medicamento e ação encontrada pelo fármaco frente ao vírus de RNA e/ou SARS-CoV-2.

## Avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa

A avaliação dos dados coletados nos artigos que retornaram através das buscas, foi realizada por três revisores independentes, a fim de verificar o nível de concordância na escolha dos estudos e remover as possíveis duplicatas no cruzamento das bases de dados. Todos estudos foram lidos na íntegra por cada um dos pesquisadores, e somente após minuciosa análise, as informações foram extraídas conforme aprovação do artigo pelos mesmos. A coleta de dados se deu através da interpretação dos resultados e apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

Quadro 1 - Execução do protocolo da revisão

<b>1° ETAPA: Seleção dos descritores</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Acesso a página virtual dos Descritores em Saúde (DEC's) e MESH TERMS foram selecionados os termos <i>"IVERMECTIN"</i>; <i>"RNA VIRUSES"</i>; <i>"SARS-CoV-2"</i>.</li> </ul>
<b>2° ETAPA: Determinação do operador Booleano</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>A fim de buscar estudos que envolvam ambos os termos previamente selecionados, foi determinada a expressão <i>AND</i> como operador Booleano.</li> </ul>
<b>3° ETAPA: Buscas nas bases de dados PUBMED e BVS</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Análise Inicial:</b> Aplicação dos termos “<i>IVERMECTIN AND “RNA VIRUSES”</i> (INGLÊS); “<i>IVERMECTINA AND VÍRUS DE RNA</i>” (PORTUGUÊS).</li> <li>• <b>Análise Final:</b> Aplicação dos termos “<i>IVERMECTIN</i>” AND “<i>SARS-CoV-2</i>” (INGLÊS); “<i>IVERMECTINA AND “SARS-CoV-2</i>” (PORTUGUÊS).</li> </ul>
<b>4° ETAPA: Aplicação dos critérios de inclusão e exclusão</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Crítérios de Inclusão:</b> Pesquisas que avaliaram aplicação da Ivermectina exclusivamente em vírus de RNA; Artigos publicados nos últimos 5 anos; Estudos em idioma inglês e português.</li> <li>• <b>Crítérios de Exclusão:</b> Pesquisas que avaliaram outros fármacos no tratamento do SARS- CoV-2; Estudos que investigaram doenças parasitárias; Artigos com investigações em células vegetais; Publicações sobre co-infecções virais; Duplicatas; Teses; Dissertações; Editoriais,</li> </ul>
<b>5° ETAPA: Leitura e avaliação das publicações</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Após determinação das publicações que contemplaram os critérios aplicados, foi realizada a avaliação dos artigos com intuito de compilar as principais informações retornadas.</li> </ul>

Fonte: Pesquisadores. (2020)

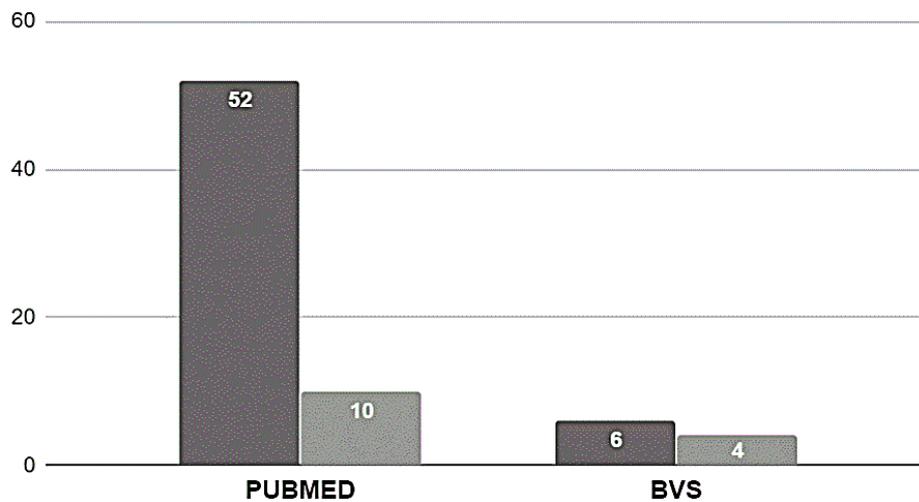
## 2 RESULTADOS

### 2.1 RETORNO DE ARTIGOS CONFORME ANÁLISE INICIAL: PRIMEIRA RODADA

Durante a aplicação da primeira rodada de testes com utilização dos DeCS e Mesh Terms previamente selecionados a plataforma PubMed obteve maior retorno. Foram 52 artigos com descritores em inglês: “*IVERMECTIN AND RNA VIRUSES*”, e 10 artigos no idioma português “*IVERMECTINA AND VÍRUS DE RNA*”. A plataforma BVS, retornou 06 artigos no idioma inglês, com aplicação dos mesmos DeCS e Mesh Terms, e 04 artigos no idioma português. No entanto, todos os retornos na língua portuguesa tratavam de duplicatas do idioma inglês. Desta forma, os artigos correspondentes as duplicatas, foram excluídos.

O gráfico 1, a seguir, demonstra o total de retornos da plataforma PubMed e BVS, conforme aplicação dos descritores previamente citados, no idioma inglês e português, respectivamente.

## ANÁLISE INICIAL: Primeira Rodada



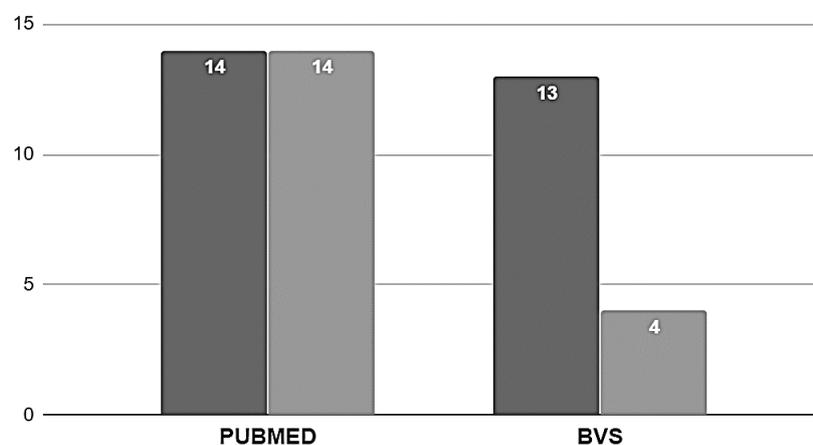
Fonte: Pesquisadores (2020).

## 2.2 RETORNO DE ARTIGOS CONFORME ANÁLISE FINAL: SEGUNDA RODADA

Na aplicação da segunda rodada de testes com utilização dos DeCS e Mesh Terms previamente selecionados a plataforma PubMed obteve novamente maior retorno de publicações. Foram 14 artigos com descritores em inglês: *“IVERMECTIN AND SARS-CoV-2”*, e 14 artigos no idioma português *“IVERMECTINA AND SARS-CoV-2”*. Na plataforma BVS, foram retornados 13 artigos no idioma inglês, com aplicação dos mesmos DeCS e Mesh Terms, e 04 artigos no idioma português. No entanto, todos os retornos na língua portuguesa tratavam de duplicatas do idioma inglês. Desta forma, os artigos correspondentes as duplicatas, foram excluídos.

O gráfico 2, a seguir, demonstram total de retornos da plataforma PubMed e BVS, conforme aplicação dos descritores previamente citados, no idioma inglês e português, respectivamente.

## ANÁLISE FINAL: Segunda Rodada



Fonte: Pesquisadores (2020)

Todos estudos descritos (Gráficos 1 e 2) foram lidos na íntegra e analisados com base nos critérios de inclusão e exclusão previamente determinados (Quadro 1). Assim, na Análise inicial: Primeira rodada, foram eleitos 06 artigos, e na Análise Final: Segunda rodada, foram eleitos 04 artigos, o que resultou em 10 estudos elegíveis para análise descritiva que compõe o escopo dessa revisão (Quadro 2).

Quadro 2 - Análise descritiva dos artigos eleitos

Autoria e ano	Objetivo	Metodologia	Tipo de Estudo	Conclusão
YANG et al., 2020	Avaliou a atividade antiviral de amplo espectro da Ivermectina e sua capacidade de atingir as proteínas de transporte nuclear.	Foram utilizadas células das linhas de rim de macaco verde e de rim de hamster (BHK-2), as quais foram infectadas pelo Aedes albopictus C6 e estoques virais de DENV-2 (dengue tipo 2) e posteriormente realizados os ensaios laboratoriais com fármaco.	<i>In vitro</i>	A Ivermectina inibe a interação NS5- IMP $\alpha$ em um contexto celular e pode limitar a infecção pelo vírus do Nilo Ocidental. O fármaco comportou-se como um antiviral de amplo espectro.
CALY et al., 2020	Testou a atividade antiviral da Ivermectina em relação ao SARS-CoV-2.	Foram infectadas com SARS-CoV-2 (isolado Austrália / VIC01 / 2020 as células de rim de macaco tipo Vero-hSLAM, seguido pela adição de 5 $\mu$ M de Ivermectina. O sobrenadante e os grânulos de células foram colhidos de 0-3 dias e analisados por RT-PCR para avaliar a replicação do RNA no SARS-CoV-2.	<i>In vitro</i>	Uma única adição ao Vero-hSLAM células 2 h após a infecção com SARS-CoV-2 capaz de efetuar uma redução de ~ 5000 vezes no RNA viral às 48 h. A Ivermectina, portanto, merece uma investigação mais aprofundada.
SCHMITH; ZHOU; LOHMER, 2020	Avaliar a dosagem da Ivermectina para que ela seja efetiva em humanos no tratamento do SARS-CoV-2.	A partir de simulações estatísticas utilizando um modelo farmacocinético populacional. Os perfis de tempo total de concentração plasmática (ligada e não ligada) foram simulados para prever a exposição para a dose aprovada do fármaco em indivíduos. Este modelo foi desenvolvido a partir de indivíduos saudáveis, com idade mediana de 23 (faixa: 20 a 36) anos e peso mediano de 64,7 (faixa: 57,3-94,2) kg, recebendo uma dose única de Ivermectina de 12 mg no estado alimentado. Foi utilizado o NONMEM versão 7.4.	Estatístico	As concentrações plasmáticas de Ivermectina não atingem o IC50 (medida da potência de uma substância na inibição de uma função biológica) relatado por CALY et al. (2020). Usando a razão de acumulação de estádio para doses mais altas, as concentrações previstas seriam de 1/1 da IC50 após administração de 60 mg três vezes por semana ou após 120 mg uma vez por semana da Ivermectina.
KETKAR et al., 2019	Avaliou ação da Ivermectina sobre o Zika vírus.	15 camundongos (knockout Ifnar1) foram injetados com $1 \times 10^3$ PFU do Zika vírus. Destes, 8 camundongos foram tratados com 4 doses de Ivermectina administradas por via intraperitoneal e 7 foram tratados com um volume igual de DMSO, também administrado por via intraperitoneal.	<i>In vivo</i>	Cinco dos oito ratos tratados com Ivermectina morreram no oitavo dia e três morreram no décimo dia. Uma possível explicação para a falta de eficácia neste sistema animal é que a dosagem do fármaco administrada pode ter sido muito baixa.
ATKINSON et al., 2018	Buscou reconhecer através do hospedeiro nuclear proteínas transportadoras que conduzem à transição desordem-ordem no vírus Hendra-V.	Foi utilizada a imunoprecipitação, <i>siRNA knockdown</i> e microscopia confocal de varredura a laser para mostrar que o Hendra V (He-V) leva seu material para o núcleo através de transportadores nucleares específicos. Assim, foi verificado se a Ivermectina pode agir nesse mecanismo.	<i>In vitro</i>	Ivermectina comportou-se como um inibidor de importação nuclear, bloqueando a infecção por He-V em células de mamíferos, a partir da redução do reconhecimento pela importina $\alpha 2 / \beta 1$ . Apresenta-se

				como agente não tóxico tratar infecções por HeV em humanos.
XU et al., 2018	Verificou a eficácia do antivírus da Ivermectina no vírus da dengue tipo 2 (DENV-2) em <i>Aedes albopictus</i> , para explorar seu potencial uso no combate às epidemias de dengue.	As espécies de <i>Aedes albopictus</i> foram infectados com DENV-2 no sangue humano. No quarto dia após a alimentação infecciosa, foram divididos em oito grupos, sete deles foram mantidos por seis dias e as concentrações de RNA de DENV-2 (cópias / ml) e infecção foram comparadas.	<i>In vitro</i> e <i>In vivo</i>	A Ivermectina pode inibir direta ou indiretamente a multiplicação de DENV-2 no <i>Aedes albopictus</i> . Além disso, a concentração real para aplicação na zoonose precisa ser confirmada em outros ensaios de campo.
CHANGJIE et al., 2018	Avaliou os mecanismos do papel antiviral da Ivermectina	Células BHK-21 (oriundas do rim de hamster) foram infectadas com o vírus da pseudo-raiva e tratadas com diferentes concentrações de Ivermectina. Os corpos de prova celulares (infectadas, infectadas + Ivermectina, não infectadas + Ivermectina e células tratadas por simulação) foram colhidas às 16, 24, 48 e 72 h após a infecção. Os vírus nos corpos celulares lisados foram quantificados	<i>In vitro</i>	O tratamento com Ivermectina bloqueou a translocação nuclear / nucleolar de subunidade acessória da DNA polimerase UL42 e reduziu a lesões em ratos causadas por infecção pelo vírus da pseudo-raiva. A Ivermectina, atua como um inibidor de pequenas moléculas, e é uma terapia antiviral em potencial.
CROCI et al., 2016	Testou sistemas lipossômicos como nanocarreadores para o agente antiviral Ivermectina.	Executou-se um ensaio antiviral em células humanas infectadas com Vírus DENV. 105 células foram infectadas com DENV 1, DENV 2 ou DENV 2, na presença de Ivermectina isolada ou Ivermectina contida em formulações lipossômicas por 1 h. Após 2 dias, a morfologia celular foi observada ao microscópio antes da coleta do sobrenadante usado para o ensaio de quantificação da placa.	<i>In vitro</i>	Os lipossomos modificados foram menos citotóxicos que a ivermectina isoladamente e mostraram um aumento da atividade antiviral. Confirmou-se que a Ivermectina é um potencial antiviral eficaz e os lipossomos que transportam, modulam a atividade do fármaco.
VARGHESE et al., 2016	Testar os compostos Abamectina, Ivermectina e Berberina para inibição do vírus Chikungunya (CHIKV).	As células BHK-21 foram infectadas com vírus e tratadas simultaneamente com os compostos. Os sobrenadantes da cultura celular foram coletados após 16 h para o CHIKV e os títulos dos vírus foram determinados em duplicado pelo ensaio de placa em células BHK-21.	<i>In vitro</i>	A Ivermectina aboliu completamente o sinal da luciferase, reduzindo a replicação do CHIKV nas células, inibiu a produção de RNA de cadeia positiva e de cadeia negativa, bem como atuou na redução da expressão de proteínas. O fármaco também agiu ativamente contra o vírus da febre amarela.
LEE; LEE, 2016	Avaliou se a ivermectina suprime o vírus da síndrome reprodutiva e respiratória porcina (PRRSV) em células cultivadas de macrófagos alveolares.	Através de ensaios de imunofluorescência e fracionamento celular buscou-se revelar a ação da Ivermectina na proteína do núcleo capsídeo (N), tanto nas células PAM-pCD163 infectadas com PRRSV.	<i>In vitro</i>	O tratamento com Ivermectina inibe a infecção por PRRSV nas células PAM-pCD163 de maneira dependente da dose. A atividade antiviral da Ivermectina na replicação do PRRSV foi mais eficaz quando as células foram tratadas durante o estágio inicial da infecção.

Fonte: Pesquisadores. (2020)

### 3 DISCUSSÃO

É notória a importância dos estudos *in vitro* na comunidade científica, para obter informações relevantes quanto ao desenvolvimento de tratamentos efetivos frente a doenças que

acometem a população<sup>10</sup>. Na presente revisão, de forma majoritária, os estudos selecionados adotaram modelos *in vitro* a fim de verificar a ação antiviral da Ivermectina<sup>®</sup>, esse fato pode ser explicado devido, a crescente utilização de métodos alternativos para reduzir ou substituir riscos no uso de animais vivos em testes laboratoriais<sup>11</sup>.

A biotecnologia impulsiona o aperfeiçoamento de modelos *in vitro* mais fisiológicos e seguros para um melhor entendimento das possíveis respostas nos modelos *in vivo*<sup>12, 13</sup>. As técnicas empregadas no cultivo dos macrófagos alveolares do pulmão de porcos<sup>14</sup>, células renais de hamster e macacos<sup>15</sup>, buscaram preservar as propriedades genéticas, bioquímica celular, e permitiram a execução de testes para avaliação de citotoxicidade do medicamento.

Xu et al<sup>16</sup>. (2018) verificaram a eficácia antiviral da Ivermectina<sup>®</sup> no vírus da dengue tipo 2 (DENV-2) e constataram que o fármaco tem capacidade de inibir a multiplicação do patógeno, outros autores apontam que formulações lipossômicas podem aumentar significativamente a atividade antiviral. Posteriormente, Yang et al<sup>15</sup>. (2020) em estudo inédito através da fluorescência biomolecular, revelaram os mecanismos de ação da Ivermectina<sup>®</sup> frente ao mesmo vírus, observou-se um bloqueio na interação da proteína não estrutural 5 (NS5), o que impede o transporte da carga viral para o meio intracelular e por conseguinte limita a infecção.

A síntese do RNA viral é suprimida pela Ivermectina<sup>®</sup> de maneira dose dependente, os melhores resultados foram encontrados quando o medicamento foi administrado no início da infecção<sup>13</sup>. A fase de replicação do ciclo infeccioso viral é interrompido, devido à alta atividade da droga para agir impedindo a redução da síntese do material genético do patógeno e na expressão de proteínas virais<sup>17</sup>.

Testes aplicados em camundongos infectados pelo Zika vírus tratados com 4 doses de Ivermectina<sup>®</sup> administrada por via intraperitoneal, enfatizou a importância de desenvolver estudos voltados para dosagem e concentração do fármaco<sup>19</sup>. Nesta pesquisa, desenvolvida Ketkar *et. al.* (2019), observou-se resultados não esperados que levou ao óbito todos os animais testados, os autores sugerem que tal desfecho se deu devido a baixa dosagem do fármaco administrado. Outros ensaios com o mesmo sistema animal, observou-se o potencial do medicamento em bloquear a translocação nuclear do vírus da pseudo-raiva durante a infecção celular nos camundongos<sup>9</sup>.

A investigação mais recente, com ênfase na atual pandemia, aplicou a Ivermectina<sup>®</sup> em culturas celulares infectadas com o SARS-CoV-2 e encontrou uma redução expressiva na carga viral<sup>20</sup>, esse resultado incitou simulações estatísticas através de um modelo farmacocinético que sugeriu a concentração de 120 mg do medicamento uma vez por semana para alcançar níveis plasmáticos com função biológica em humanos infectados<sup>21</sup>.

**4 CONCLUSÃO**

O período pandêmico que se alastra por todos os continentes e alta velocidade de proliferação do COVID-19 tem mobilizado pesquisadores em todo mundo. No entanto, ainda há poucas evidências científicas publicadas a respeito do manejo e administração de fármacos no enfrentamento da evolução patológica.

Observou-se a eficácia antiviral da Ivermectina<sup>®</sup> sobre espécies de RNA, uma vez que pesquisas recentes apontaram sua ampla capacidade de inibir a replicação destes vírus. Entretanto, apesar das limitações impostas pelo período pandêmico e rápida evolução do quadro patológico, é importante deixar claro que deve-se realizar mais ensaios clínicos para que possa ser comprovada e determinada a administração com concentrações seguras deste fármaco na inibição do SARS-Cov-2 em seres humanos.

**REFERÊNCIAS**

1. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, Dai J, Sun Q, Zhao F, Qu J, Yan F. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J infection* 2020; 80(4):388-393.
2. Tobaiqy M, Qashqary M, Al-Dahery S, Mujallad A, Hershani A A, Kamal M A, Helmi, N. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review. *IPIP*. 2020; 2(1):1-26.
3. Pesquisa Microsoft: Bing. Rastreador do COVID-19. 2020; Acesso em 25 de junho de 2020; Disponível em: < <https://www.bing.com/covid/local/brazil>>.
4. Andersen K G, Rambaut A, Lipkin W I, Holmes E C, Garry R F. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020; 26(1):450–452.
5. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *Biorxiv*. 2020; 1(1):1-13.
6. Yavuz S S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020; 50(3):611-619.
7. Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: A report in *Antiviral Research*, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Res*. 2020; 178(1):1-4.
8. Lv C, Liu W, Wang B, Dang R, Oiu L, Ren J, Yan C, Yang Z, Wang X. Ivermectin inhibits DNA polymerase UL42 of pseudorabies virus entrance into the nucleus and proliferation of the virus in vitro and vivo. *Antiviral Res*. 2018; 159(1):55–62.
9. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*. 2010; 8(1): 102-106.
10. Ito S, Yanai M, Yamaguchi S, Couraud Po, Ohtsuki S. Regulation of tight-junction integrity by insulin in an in vitro model of human blood-brain barrier. *J. Pharm. Sci.* 2017 1(17): 1-35.

11. Pereira L C, Santos A G. Utilização de métodos alternativos à experimentação animal em pesquisa. RESBCAL. 2016; 1(4): 22-31.
12. Costa M, Barros A P, Louback R, Rossi M I. Modelos tridimensionais de cultura de células: aproximando o in vitro do in vivo. *Visa em debate*. 2018; 6(1):72-83.
13. Atkinson S C, Audsley M D, Lieu K G, Marsh G A, Thomas D R, Heaton S M, Paxman J J, Wagstaff K M, Buckle A M, Moseley G W, Jans D A, Borg N A. Recognition by host nuclear transport proteins drives disorder-to-order transition in Hendra virus V. *Sci Rep*. 2018; 8(1):1-17.
14. Lee Y J, Lee C. Ivermectin inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus in cultured porcine alveolar macrophages. *Arch Virol*. 2016;161(2):257-268.
15. Yang S N Y, Atkinson S C, Wang C, Lee A, Bogoyevitch M A, Borg N A, Jans D A. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin  $\alpha/\beta$ 1 heterodimer. *Antiviral Research*. 2020;177(9):1-26.
16. Xu T L, Han Y, Liu W, Pang X, Zheng B, Zhang Y, Zhou X Z. Antivirus effectiveness of ivermectin on dengue virus type 2 in *Aedes albopictus*. *Plos. Negl. Trop. Dis*. 2018;12(11):1-10
17. Croci R, Bottaro E, Chan K W K, Watanabe S, Pezzullo M, Mastrangelo E, Nastruzzi C. Liposomal Systems as Nanocarriers for the Antiviral Agent Ivermectin. *Int. J. Biomater*. 2016;2016(1):1-15.
18. Varghese F S, Kaukinen P, Gläsker S, Bespalov M, Hanski L, Wennerberg K, Kummerer B M, Ahola T. Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses. *Antiviral Res*. 2016; 126(1):117-124.
19. Ketkar H, Yang L, Wormser GP, Wang P. Lack of efficacy of ivermectin for prevention of a lethal Zika virus infection in a murine system. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;95(1):38-40
20. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020; 178(1):1-5.
21. Schmith V D; Zhou J J, Lohmer Rl L. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;1(1):1-12