

Santa Casa de Porto Alegre



Curta o Sindifars nas Redes Sociais:

Artigos/Boletins/Notas Técnicas

## A droga Ivermectina aprovada pela FDA inibe a replicação da SARS-CoV-2 in vitro

📅 6 de abril de 2020

# A droga Ivermectina aprovada pela FDA inibe a replicação da SARS-CoV-2 *in vitro*

Leon Caly <sup>1</sup>Julian D. Druce <sup>1</sup>Mike G. Catton <sup>1</sup>David A. Jans <sup>2</sup>Kylie M. Wagstaff <sup>2</sup>

Mostre mais

<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787> Obtenha direitos e conteúdo

Sob uma Creative Commons licença  
acesso livre

# luzes

Pesquisar

Pesquisar



AÇÕES JUDICIAIS

ATENDIMENTO JURÍDICO

NOVA CLT COMPARADA

PAUTA DE NEGOCIAÇÃO  
2020 APROVADA PELA  
ASSEMBLEIA DA  
CATEGORIA

Impressão de Guias

- ✓ Sindicias 
- ✓ Assistenciais
- ✓ Anuidade de Sócio

Convenção Coletiva

- ✓ Normas  
Coletivas 



A ivermectina e um inibidor do vírus causador da COVID-19 (SARS-CoV-2) *in vitro*.

- Um único tratamento capaz de efetuar uma redução de ~ 5.000 vezes no vírus às 48h em cultura de células.

- A ivermectina é aprovada pela FDA para infecções parasitárias e, portanto, tem um potencial de redirecionamento.

- A ivermectina está amplamente disponível, devido à sua inclusão na lista modelo de medicamentos essenciais da OMS.

## Resumo

Embora vários estudos clínicos estejam em andamento para testar possíveis terapias, a resposta mundial ao surto de COVID-19 foi amplamente limitada ao monitoramento / contenção. Relatamos aqui que a ivermectina, um antiparasitário aprovado pela FDA, anteriormente demonstrado ter atividade antiviral de amplo espectro *in vitro*, é um inibidor do vírus causador (SARS-CoV-2), com uma única adição ao Vero-hSLAM células 2 horas após a infecção com SARS-CoV-2 capaz de efetuar uma redução de ~ 5.000 vezes no RNA viral às 48 h. A ivermectina, portanto, merece uma investigação mais aprofundada quanto a possíveis benefícios em humanos.

A ivermectina é um agente antiparasitário de amplo espectro aprovado pela FDA <sup>1</sup> que, nos últimos anos, juntamente com outros grupos, demonstramos ter atividade antiviral contra uma ampla gama de vírus <sup>2, 3, 4, 5</sup> *in vitro*. Originalmente identificada como um inibidor da interação entre a proteína integrase (IN) do vírus da imunodeficiência humana-1 (HIV-1) humana e o heterodímero  $\alpha / \beta 1$  da importina (IMP) responsável pela importação nuclear de IN <sup>6</sup>, a ivermectina já confirmou a inibição da enzima nuclear IN importação e replicação do HIV-1 <sup>5</sup>. Outras ações da ivermectina foram relatadas <sup>7</sup>, mas a ivermectina demonstrou inibir a importação nuclear de hospedeiro (por exemplo, <sup>8, 9</sup>) e proteínas



### Atualização Cadastral

- ✓ Farmacêutico
- ✓ Empresa
- ✓ Escritório / RH



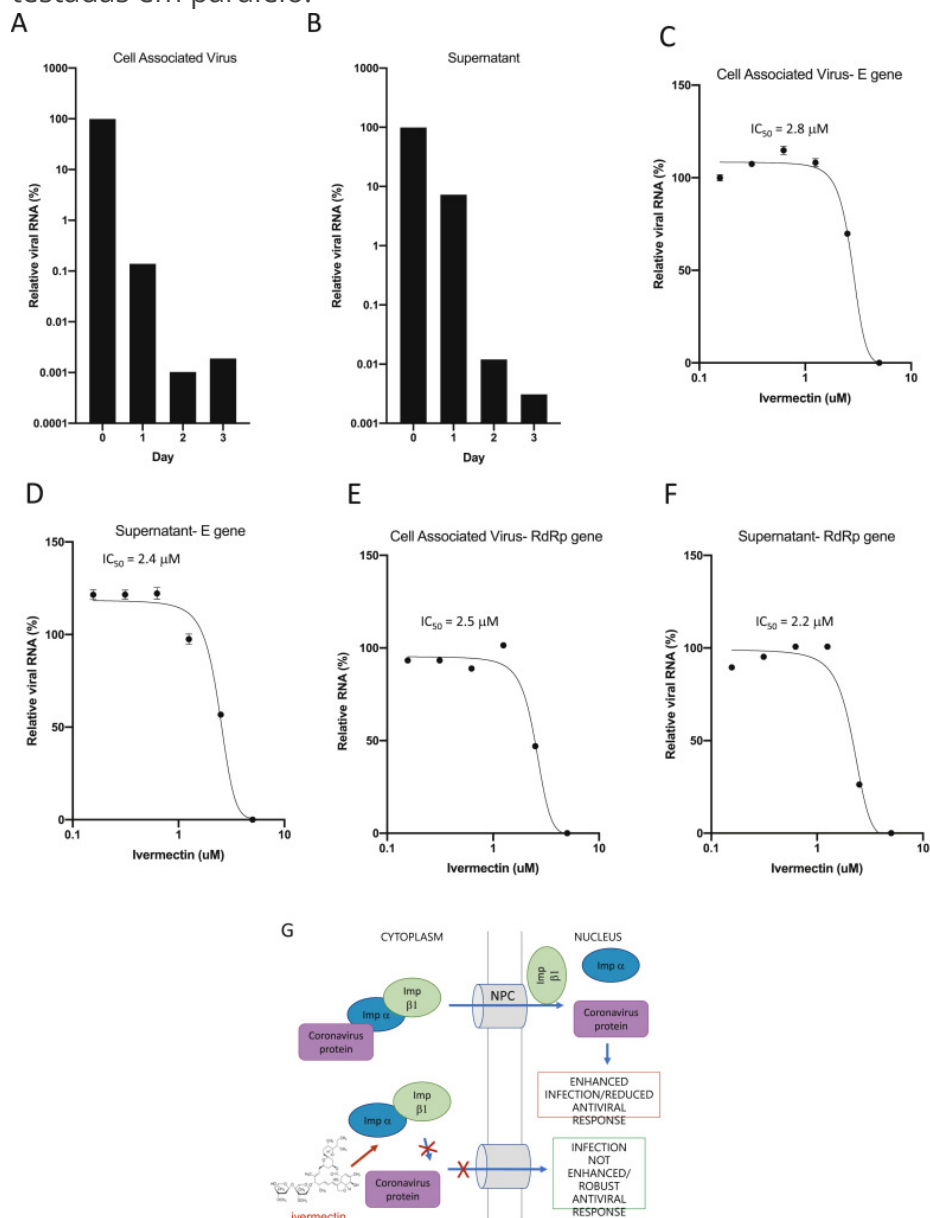
importanteressaltarque foi demonstrado que limita a infecção por vírus de RNA como DENV 1-4<sup>4</sup>, vírus do Nilo Ocidental<sup>10</sup>, vírus da encefalite equina venezuelana (VEEV)<sup>3</sup> e gripe<sup>2</sup>, com esta atividade de amplo espectro que se acredita ser devida à dependência muitos vírus de RNA diferentes no IMPα / β1 durante a infecção<sup>11, 12</sup>. A ivermectina também demonstrou ser eficaz contra o vírus do pseudo-vírus da DNA (PRV) *in vitro* e *in vivo*, com o tratamento com ivermectina demonstrando aumentar a sobrevivência em camundongos infectados com PRV<sup>13</sup>. Não foi observada eficácia para a ivermectina contra o vírus Zika (ZIKV) em camundongos, mas os autores reconheceram que as limitações do estudo justificavam a reavaliação da atividade anti-ZIKV da ivermectina<sup>14</sup>. Finalmente, a ivermectina foi o foco de um ensaio clínico de fase III na Tailândia em 2014-2017, contra a infecção por DENV, no qual uma dose oral diária única foi considerada segura e resultou em uma redução significativa nos níveis séricos da proteína NS1 viral, mas nenhuma alteração na viremia ou benefício clínico foi observada (ver abaixo)<sup>15</sup>.

O agente causador da atual pandemia de COVID-19, SARS-CoV-2, é um vírus de RNA de sentido positivo de cadeia simples que está intimamente relacionado ao coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV). Estudos sobre proteínas SARS-CoV revelaram um papel potencial para IMPα / β1 durante a infecção no fechamento nucleocitoplasmático dependente de sinal da proteína nucleocapsídeo SARS-CoV<sup>16, 17, 18</sup>, que pode afetar a divisão celular hospedeira<sup>19, 20</sup>. Além disso, a proteína acessória SARS-CoV ORF6 demonstrou antagonizar a atividade antiviral do fator de transcrição STAT1 sequestrando IMPα / β1 na membrana áspera de ER / Golgi<sup>21</sup>. Tomados em conjunto, esses relatórios sugeriram que a atividade inibidora do transporte nuclear da ivermectina pode ser eficaz contra o SARS-CoV-2.

Para testar a atividade antiviral da ivermectina em relação à SARS-CoV-2, infectamos células Vero / hSLAM com SARS-CoV-2 isolado Austrália / VIC01 / 2020 em um MOI de 0,1 por 2 h, seguido pela adição de 5 μM de ivermectina. O sobrenadante e os grânulos de células foram colhidos nos dias 0-3 e analisados por RT-PCR para a replicação do RNA SARS-CoV-2 ( Fig. 1A / B). Às 24 h, houve uma redução de 93% no RNA viral presente no sobrenadante (indicativo de virions liberados) de amostras tratadas com ivermectina em comparação com o veículo DMSO. Do mesmo modo, foi observada uma redução de 99,8% no RNA viral associado a células (indicativo



redução de ~ 5.000 vezes o RNA viral em amostras tratadas com ivermectina em comparação com amostras de controle, indicando que o tratamento com ivermectina resultou na perda efetiva de praticamente todo o material viral por 48 h. Consistente com essa idéia, nenhuma redução adicional no RNA viral foi observada às 72 h. Como observamos anteriormente 3, 4, 5, não foi observada toxicidade da ivermectina em nenhum dos momentos testados, nem nos poços da amostra nem nas amostras isoladas de drogas testadas em paralelo.



1. [Download: Baixar imagem em alta resolução \(712KB\)](#)
2. [Download: Download da imagem em tamanho real](#)

Figura 1 . A ivermectina é um potente inibidor do isolado clínico SARS-CoV-2 Australia / VIC01 / 2020. As células Vero / hSLAM foram infectadas com o isolado clínico SARS-CoV-2 Australia / VIC01 / 2020 (MOI = 0,1) por 2 h antes da adição do veículo (DMSO) ou



viral usando PCR em tempo real do vírus associado a células ( **A** ) ou sobrenadante ( **B** ).  $IC_{50}$  Os valores foram determinados em experiências subsequentes a 48 h após a infecção com as concentrações indicadas de Ivermectina (tratados em 2 h após a infecção, como por **A / B** ). A análise de PCR em tempo real triplicada foi realizada em vírus associado a células ( **C / E** ) ou sobrenadante ( **D / F** ) usando sondas contra os genes SARS-CoV-2 E ( **C / D** ) ou RdRp ( **E / F** ). Os resultados representam média  $\pm$  DP (n = 3). Foram ajustadas três curvas de resposta à dose de parâmetros usando o prisma GraphPad para determinar os valores de  $IC_{50}$  (indicados). **G.** Diagrama esquemático da ação antiviral proposta pela ivermectina no coronavírus. O  $IMP\alpha / \beta 1$  se liga à proteína de carga do coronavírus no citoplasma (em cima) e a transloca através do complexo de poros nucleares (NPC) para o núcleo onde o complexo se desintegra e a carga viral pode reduzir a resposta antiviral da célula hospedeira, levando a uma infecção avançada . A ivermectina se liga e desestabiliza o heterodímero  $Imp\alpha / \beta 1$ , impedindo assim a ligação de  $Imp\alpha / \beta 1$  à proteína viral (inferior) e impedindo que ela entre no núcleo. Isso provavelmente resulta em inibição reduzida das respostas antivirais, levando a uma resposta antiviral normal e mais eficiente.

Para determinar ainda mais a eficácia da ivermectina, as células infectadas com SARS-CoV-2 foram tratadas com diluições em série de ivermectina 2 h após a infecção e os pellets de sobrenadante e célula coletados para RT-PCR em tempo real às 48 h ( **Fig. 1 C / D** ) Como acima, uma redução  $> 5000$  no RNA viral foi observada no pellets de sobrenadante e células de amostras tratadas com  $5 \mu M$  de ivermectina às 48 h, o que equivale a uma redução de 99,98% no RNA viral nessas amostras. Mais uma vez, não foi observada toxicidade com ivermectina em nenhuma das concentrações testadas. O  $IC_{50}$  do tratamento com ivermectina foi determinado como sendo  $\sim 2 \mu M$  nessas condições. Sublinhando o fato de que o ensaio realmente detectou especificamente SARS-CoV-2, as experiências de RT-PCR foram repetidas usando iniciadores específicos para o gene RdRp viral ( **Fig. 1 E / F** ) ao invés do gene E (acima), com resultados quase idênticos observados tanto para o vírus liberado (sobrenadante) quanto para o vírus associado à célula.

Tomados em conjunto, esses resultados demonstram que a ivermectina possui ação antiviral contra o isolado clínico SARS-CoV-2 *in vitro* , com uma dose única capaz de controlar a replicação viral



mediada por  $IMP\alpha / \beta 1$  ( Fig. 1 G), como mostrado para outros vírus de RNA <sup>4, 5, 10</sup> ; confirmação deste mecanismo no caso de SARS-CoV-2 e identificação do SARS-CoV-2 e / ou componente (s) hospedeiro (s) impactado (ver <sup>10</sup>) é um foco importante do trabalho futuro neste laboratório. Por fim, o desenvolvimento de um antivírus eficaz para SARS-CoV-2, se administrado a pacientes no início da infecção, pode ajudar a limitar a carga viral, impedir a progressão grave da doença e a transmissão pessoa a pessoa. O teste comparativo de ivermectina contra outros potenciais antivirais para SARS-CoV-2 com mecanismos alternativos de ação <sup>22, 23, 24, 25, 26</sup> seria, portanto, importante o mais rápido possível. Este breve relatório levanta a possibilidade de a ivermectina ser um antiviral útil para limitar a SARS-CoV-2, de maneira semelhante às já relatadas <sup>22, 23, 24, 25, 26</sup> ; até que um destes seja provado ser benéfico em um ambiente clínico, todos devem ser perseguidos o mais rápido possível.

A ivermectina possui um perfil de segurança estabelecido para uso humano <sup>1, 12, 27</sup> e é aprovada pela FDA para diversas infecções parasitárias <sup>1, 27</sup> . É importante ressaltar que revisões recentes e metanálises indicam que a ivermectina em altas doses tem segurança comparável ao tratamento padrão em baixas doses, embora não haja evidências suficientes para tirar conclusões sobre o perfil de segurança na gravidez <sup>28, 29</sup> . O próximo passo crítico na avaliação adicional para possível benefício em pacientes com COVID-19 será examinar um regime de dosagem de adição múltipla que imite o uso atualmente aprovado da ivermectina em humanos. Como observado, a ivermectina foi o foco de um recente ensaio clínico de fase III em pacientes com dengue na Tailândia, no qual uma dose diária única foi considerada segura, mas não produziu nenhum benefício clínico. No entanto, os pesquisadores observaram que um regime posológico melhorado pode ser desenvolvido, com base em dados farmacocinéticos <sup>15</sup> . Embora o DENV seja claramente muito diferente do SARS-CoV-2, esse projeto de teste deve informar o trabalho futuro no futuro. No total, o presente relatório, combinado com um perfil de segurança conhecido, demonstra que a ivermectina é digna de mais consideração como um possível antiviral SARS-CoV-2.

## Métodos



# e tratamento medicamentoso

As células Vero / hSLAM<sup>30</sup> foram mantidas em meio essencial mínimo de Earle (EMEM) contendo soro fetal de bovino a 7% (BBS) (Bovogen Biologicals, Keilor East, AUS) L-glutamina 2 mM, piruvato de sódio 1 mM, bicarbonato de sódio 1500 mg / L, 15 mM de HEPES e 0,4 mg / ml de geneticina a 37 ° C, 5% de CO<sub>2</sub>. As células foram semeadas em placas de cultura de tecidos de 12 poços 24 h antes da infecção com SARS-CoV-2 (isolado Austrália / VIC01 / 2020) em um MOI de 0,1 no meio de infecção (conforme o meio de manutenção, mas contendo apenas 2% de FBS) para 2 h. O meio contendo inóculo foi removido e substituído por 1 mL de meio fresco (2% de FBS) contendo Ivermectina nas concentrações indicadas ou DMSO sozinho e incubado como indicado por 0-3 dias. No momento apropriado, o sobrenadante celular foi coletado e girado por 10 min a 6.000 g para remover detritos e o sobrenadante transferido para tubos de coleta frescos. As monocamadas celulares foram coletadas por raspagem e ressuspensão em 1 mL de meio fresco (2% de FBS). Os controles de toxicidade foram estabelecidos em paralelo em todas as experiências em células não infectadas.

## Geração de cDNA de SARS-CoV-2

O RNA foi extraído de alíquotas de 200 µL de sobrenadante da amostra ou suspensão de células usando o Kit QIAamp 96 Virus QIAcube HT (Qiagen, Hilden, Alemanha) e eluído em 60 µl. A transcrição reversa foi realizada usando o kit de cDNA BioLine SensiFAST (Bioline, Londres, Reino Unido), mistura de reação total (20 µl), contendo 10 µL de extrato de RNA, 4 µl de 5x tampão TransAmp, 1 µl de Transcriptase Reversa e 5 µl de Nuclease água grátis. As reações foram incubadas a 25 ° C por 10 minutos, 42 ° C por 15 minutos e 85 ° C por 5 minutos.

Deteção de SARS-CoV-2 usando um ensaio RT-PCR em tempo real TaqMan.

O ensaio TaqMan RT-PCR foi realizado usando 2,5 µl de cDNA, 10 µl de Primer Design PrecisionPLUS qPCR Master Mix 1 µM de avanço (5'-AAA TTC TAT GGT GGT GGT TGG CAC AAC ATG TT-3'), 1 µM reverso (5'- TAG GCA TAG CTC TRT CAC AYT T-3') e iniciadores de sonda 0,2 µM (5'-FAM- TGG GTT GGG ATT ATC-MGBNFQ-3') visando



reverso (5'-ATA TTG CAG CAG CAC TAC GCA CAC A-3') e iniciadores de sonda 0,2 μM (5'-FAM-ACA CTA GCC ATC CTT ACT GCG CTT CG-286 NFQ-3 ') visando o gene E BetaCoV<sup>31</sup>. Os ensaios de RT-PCR em tempo real foram realizados em uma máquina de PCR em tempo real da Applied Biosystems ABI 7500 Fast (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA) usando condições de ciclagem de 95 ° C por 2 min, 95 ° C por 5 s, 60 ° C por 24 s. O cDNA de SARS-CoV-2 (Ct-28) foi usado como controle positivo. Os valores calculados de Ct foram convertidos para redução de dobras das amostras tratadas em comparação ao controle usando o método ΔCt (alteração do RNA viral = 2<sup>ΔCt</sup>) e expressos como % da amostra isolada de DMSO. Os valores de IC50 foram ajustados usando três curvas de resposta à dose de parâmetro no prisma GraphPad.

## Financiamento

Este trabalho foi financiado por uma bolsa da National Breast Cancer Foundation (ECF-17-007) para KMW e uma NHMRC SPRF (APP1103050) para DAJ.

## Referências

### 1

A. Gonzalez Canga , *et al.* Farmacocinética e interações da ivermectina em humanos – uma mini-revisão

AAPS J , 10 ( 1 ) ( 2008 ) , pp. 42 – 46

[CrossRef](#) [Ver registro no Scopus](#) [Google Scholar](#)

### 2

V. Gotz , *et al.* Os vírus da gripe A escapam da restrição MxA às custas da importação eficiente de vRNP nuclear

Sci Rep . 6 ( 2016 ) , p. 23138

[Google Scholar](#)

### 3





**exportação nuclear alteram a distribuição de proteínas do capsídeo em células de mamíferos e reduzem a replicação do vírus da encefalite equina venezuelana**

Antiviral Res , 100 ( 3 ) ( 2013 ) , pp. 662 – 672

[Download de artigo PDF](#) [Visualizar registro no Scopus](#) [Google Scholar](#)

#### 4

**MEU Tay , et al. Localização nuclear do vírus da dengue (DENV) 1-4 proteína não estrutural 5; proteção contra todos os 4 sorotipos de DENV pelo inibidor Ivermectina**

Antiviral Res , 99 ( 3 ) ( 2013 ) , pp. 301 – 306

[Download de artigo PDF](#) [Visualizar registro no Scopus](#) [Google Scholar](#)

#### 5

**KM Wagstaff , et al. A ivermectina é um inibidor específico da importação nuclear mediada por importina alfa / beta, capaz de inibir a replicação do vírus HIV-1 e dengue**

A revista Bioquímica , 443 ( 3 ) ( 2012 ) , pp. 851 – 856

[Ver registro no Scopus](#) [Google Scholar](#)

#### 6

**KM Wagstaff , et al. Um ensaio baseado em AlphaScreen (R) para triagem de alto rendimento para inibidores específicos da importação nuclear**



pp. 192 – 200

[CrossRefVer registro no ScopusGoogle Scholar](#)

**7**

E. Mastrangelo , *et al.*A ivermectina é um potente inibidor da replicação de flavivírus que visa especificamente a atividade da NS3 helicase: novas perspectivas para um medicamento antigo

O Jornal de quimioterapia antimicrobiana ( 2012 )

[Google Scholar](#)

**8**

FK Kosyna , *et al.*O inibidor específico da importina alfa / beta Ivermectina afeta as vias de resposta à hipóxia dependentes de HIF

Biol Chem , 396 ( 12 ) ( 2015 ) , pp. 1357 – 1367

[CrossRefVer registro no ScopusGoogle Scholar](#)

**9**

PJ van der Watt , *et al.*Alvo do Receptor de Importação Nuclear Kpnbeta1 como uma terapêutica anticâncer

Molecular Ther , 15 ( 4 ) ( 2016 ) , pp. 560 – 573

[CrossRefVer registro no ScopusGoogle Scholar](#)

**10**

SNY Yang , *et al.*A ivermectina antiviral de amplo espectro tem como alvo o heterodímero importin alfa / beta1 do transporte nuclear do hospedeiro

Antiviral Res ( 2020 ) , p. 104760



## 11

L. Caly , KM Wagstaff , DA Jans **Tráfico nuclear de proteínas de vírus RNA: Alvo potencial para anti-virais?**

Pesquisa antiviral , 95 ( 2012 ) , pp. 202 – 206

[Download de artigo PDF](#) [Visualizar registro no Scopus](#) [Google Scholar](#)

## 12

DA Jans , AJ Martin , KM Wagstaff **Inibidores do transporte nuclear**

Curr Opin Cell Biol , 58 ( 2019 ) , pp. 50 – 60

[Download de artigo PDF](#) [Visualizar registro no Scopus](#) [Google Scholar](#)

## 13

C. Lv , *et al.* **A ivermectina inibe a polimerase de DNA UL42 da entrada do vírus da pseudo-raiva no núcleo e a proliferação do vírus in vitro e vivo**

Antiviral Res , 159 ( 2018 ) , pp. 55 – 62

[Download de artigo PDF](#) [Visualizar registro no Scopus](#) [Google Scholar](#)

## 14

H. Ketkar , *et al.* **Falta de eficácia da ivermectina na prevenção de uma infecção letal pelo vírus Zika em um sistema murino**

Diagn Microbiol Infect Dis , 95 ( 1 ) ( 2019 ) , pp. 38 – 40

[Download de artigo PDF](#) [Visualizar registro no Scopus](#) [Google Scholar](#)



Yamasmith, E., et al., Eficácia e segurança da ivermectina contra a infecção pela dengue: um ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, na 34a Reunião Anual do Royal College of Physicians of Thailand- 'Internal Medicine and Uma saúde '. 2018: Chonburi, Tailândia.

[Google Scholar](#)

## 16

RR Rowland , *et al.*Localização intracelular da proteína nucleocapsídica do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave: ausência de acúmulo nucleolar durante a infecção e após expressão como proteína recombinante em células vero

J Virol , 79 ( 17 ) ( 2005 ) , pp. 11507 – 11512

[CrossRef](#)[Ver registro no Scopus](#)[Google Scholar](#)

## 17

KA Timani , *et al.*Propriedades de localização nuclear / nucleolar da proteína nucleocapsídeo C-terminal do coronavírus SARS

Vírus Res , 114 ( 1-2 ) ( 2005 ) , pp. 23 de – 34

[Download de artigo PDF](#)[Visualizar registro no Scopus](#)[Google Scholar](#)

## 18

WN Wulan , *et al.*Transporte nucleocitoplasmático de proteínas nucleocapsídicas de vírus RNA envolvidos



GOOGLE SCHOLAR

## 19

JA Hiscox , *et al.*A nucleoproteína do vírus da bronquite infecciosa por coronavírus localiza-se no nucléolo

J Virol , 75 ( 1 ) ( 2001 ) , pp. 506 – 512

[Ver registro no ScopusGoogle Scholar](#)

## 20

T. Wurm , *et al.*A localização no nucléolo é uma característica comum das nucleoproteínas do coronavírus, e a proteína pode interromper a divisão celular do hospedeiro

J Virol , 75 ( 19 ) ( 2001 ) , pp. 9345 – 9356

[Ver registro no ScopusGoogle Scholar](#)

## 21

M. Frieman , *et al.*Síndrome respiratória aguda grave O coronavírus ORF6 antagoniza a função STAT1 sequestrando fatores de importação nuclear no retículo endoplasmático áspero / membrana de Golgi

J Virol , 81 ( 18 ) ( 2007 ) , pp. 9812 – 9824

[CrossRefVer registro no ScopusGoogle Scholar](#)

## 22

L. Dong , S. Hu , J. GaoDescobrimos medicamentos para tratar a doença de coronavírus 2019 (COVID-19)

Drogas Discov Ther , 14 ( 1 ) ( 2020 ) , pp. 58 – 60

[CrossRefVer registro no ScopusGoogle Scholar](#)



**AA ElfiyAnti-HCV, inibidores de nucleotídeo, redirecionando contra COVID-19**

Life Sci , 248 ( 2020 ) , p. 117477

[ArtigoBaixar PDFGoogle Scholar](#)

**24**

**CJ Gordon , et al.O composto antiviral remdesivir inibe potentemente a RNA polimerase dependente de RNA do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio**

J Biol Chem ( 2020 )

[Google Scholar](#)

**25**

**G. Li , E. De ClercqOpções terapêuticas para o novo coronavírus de 2019 (2019-nCoV)**

Nat Rev droga Discov , 19 ( 3 ) ( 2020 ) , pp. 149 – 150

[CrossRefVer registro no ScopusGoogle Scholar](#)

**26**

**M. Wang , et al.O remdesivir e a cloroquina inibem efetivamente o novo coronavírus recentemente surgido (2019-nCoV) in vitro**

Cell Res , 30 ( 3 ) ( 2020 ) , pp. 269 – 271

[CrossRefVer registro no ScopusGoogle Scholar](#)

**27**

**D. Buonfrate , et al.Ivermectina de dose múltipla versus dose única para a infecção por Strongyloides stercoralis (tratamento forte 1 a**



**com controle aleatório de superioridade**

Lancet Infect Dis , 19 ( 11 ) ( 2019 ) , pp. 1181 – 1190

[Download de artigo PDF](#) [Visualizar registro no Scopus](#) [Google Scholar](#)

**28.**

M. Navarro , *et al.* **Segurança da ivermectina em altas doses: uma revisão sistemática e metanálise**

J Antimicrob Chemother , 75 ( 4 ) ( 2020 ) , pp. 827 – 834

[CrossRef](#) [Ver registro no Scopus](#) [Google Scholar](#)

**29**

P. Nicolas , *et al.* **Segurança da ivermectina oral durante a gravidez: revisão sistemática e metanálise**

Lancet Glob Saúde , 8 ( 1 ) ( 2020 ) , pp. E92 – e100

[Download de artigo PDF](#) [Visualizar registro no Scopus](#) [Google Scholar](#)

**30**

N. Ono , *et al.* **Os vírus do sarampo nas amostras de garganta de pacientes com sarampo usam a molécula de ativação linfocítica de sinalização (CDw150), mas não o CD46 como receptor celular**

J Virol , 75 ( 9 ) ( 2001 ) , pp. 4399 – 4401

[Ver registro no Scopus](#) [Google Scholar](#)

**31**

[INÍCIO](#)[SINDIFARS](#) ▾[INFORME-SE](#) ▾[CONVÊNIOS](#)[SERVIÇOS](#) ▾[SINDICALIZE](#)

de 2019 (2019-nCoV) por RT-PCR em tempo real

Euro Surveill , 25 ( 3 ) ( 2020 )

[Google Scholar](#)


← [Em tempos de COVID 19 e a atuação do Sindifars – Parte](#)

4


[Cuidar de quem cuida! →](#)

 **Você pode gostar também**

Proposta das  
Centrais  
Sindicais para a  
reforma da  
Previdência  
Social

 13 de outubro de  
2016

O FUTURO DA  
SAÚDE, Por  
Clenio Jair  
Schulze

 31 de dezembro de  
2019

Hidroxiclороquin  
a ou cloroquina  
com ou sem  
macrolídeo para  
tratamento de  
COVID-19: uma  
análise de  
registro  
multinacional –  
The Lancet

 22 de maio de 2020

SINDIFARS

Endereço: Rua General Câmara, 406 / 204  
– Bairro Centro  
CEP: 90010-230 – Porto Alegre/RS

App  
Sindifars

Filiado a



Curta o  
Sindifars  
nas Redes  
Sociais:





[INÍCIO](#)

[SINDIFARS](#) ▾

[INFORME-SE](#) ▾

[CONVÊNIOS](#)

[SERVIÇOS](#) ▾

[SINDICALIZE](#)

Fone / Fax: (51) 980228696

E-mail Geral: [sindifars@sindifars.com.br](mailto:sindifars@sindifars.com.br)

@Desenvolvido por Direta  
Sistemas.

