

Intervenção com ivermectina para COVID-19 (SARS-CoV-2): sinopse baseada em evidências

Osmar Clayton Person^I, Maria Eduarda dos Santos Puga^{II},
José Luiz Gomes do Amaral^{III}, Álvaro Nagib Atallah^{IV}

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

RESUMO

Contexto: A COVID-19 é uma doença viral que surgiu recentemente e associada à síndrome da angústia respiratória severa (SARS). Seu potencial de gravidade e impacto na saúde da população e economia global é objeto primordial na busca por uma terapêutica eficaz e a ivermectina tem sido recomendada para prevenção e tratamento da COVID-19. **Objetivo:** Avaliar as evidências na literatura relativas ao uso de ivermectina para prevenção e tratamento de casos de COVID-19. **Desenho de estudo:** Trata-se de uma sinopse de evidências. **Métodos:** Procedeu-se a busca nas bases eletrônicas de dados PubMed (1966-2021), EMBASE (1974-2021) e Clinical Trials (2021) e em dois megabuscadores de evidências: Turning Research Into Practice (TRIP) database (2021) e Epistemonikos (2021). Não houve restrição geográfica e de idioma, sendo utilizados descritores e termos do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). O método de síntese envolveu a combinação de estudos semelhantes em uma revisão narrativa. **Resultados:** Foram identificadas 527 citações e 5 estudos foram incluídos. Há poucos ensaios clínicos concluídos e todos apresentam amostragem pequena. **Discussão:** A maioria dos estudos disponíveis na literatura respalda-se em respostas terapêuticas *in vitro* e a recomendação para uso em humanos tem-se baseado nos achados desses estudos. A questão não pode ser respondida com os estudos atuais, sendo recomendada a realização de ensaios clínicos de qualidade. **Conclusões:** Não há suporte atualmente na literatura para uso da ivermectina na prevenção ou tratamento COVID-19.

PALAVRAS-CHAVE: Infecções por coronavírus, pneumonia, ivermectina, infecções por coronavírus, prática clínica baseada em evidências

INTRODUÇÃO

Os coronavírus constituem parte de um amplo grupo de vírus conhecidos desde a década de 1960 e que contém ácido ribonucleico (RNA) em seu genoma.^{1,2}

Ao final de 2019, foram descritos alguns casos de pneumonia de etiologia desconhecida na China.³

No início de 2020, descobriu-se tratar-se de um coronavírus, até então não descrito, do gênero betacoronavírus. Foi denominado oficialmente coronavírus 2 da síndrome respiratória

^IDoutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil. Professor titular de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

^{II}Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil. Bibliotecária, Programa de Medicina Baseada em Evidências, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brasil. Diretora, Coordenadoria da Rede de Bibliotecas UNIFESP (CRBU), São Paulo (SP), Brasil. Especialista em Informação, Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil.

^{III}Professor titular da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva, Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil.

^{IV}Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil. Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil.

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Maria Eduarda dos Santos Puga

Av. Afonso Pena, 80 — apto. 21

Tel. (13) 974132658 — E-mail: mespuga@yahoo.com.br

Fontes de fomento: nenhuma. Conflito de interesse: nenhum.

Entrada: 23 de fevereiro de 2021. Última modificação: 25 de fevereiro de 2021. Aceite: 26 de fevereiro de 2021.

aguda severa (SARS-CoV-2) e a doença causada por ele foi designada como COVID-19.²

A partir da Ásia, rapidamente a COVID-19 alastrou-se pela Europa e pelos Estados Unidos e, posteriormente, pela América do Sul e pela África, caracterizando uma pandemia, conforme decretou a Organização Mundial da Saúde (OMS) no início de 2020. Os prejuízos à saúde e à economia global foram e continuam evidentes.³

A COVID-19 pode causar quadro grave de pneumonia aguda e acometer outros órgãos como o cérebro e o rim, mas os mecanismos fisiopatológicos relacionados à infecção potencial em humanos ainda não são completamente conhecidos.^{3,4}

Sabe-se que os pacientes com COVID-19 frequentemente apresentam febre, que pode variar de baixa a moderada (81%-98% dos casos) e tosse seca (48%-59% dos casos).⁵ A invasão das células epiteliais alveolares relaciona-se a processo inflamatório, que se relaciona a dispneia em cerca de 30% dos casos. As sensações de aperto no peito e de fadiga podem vir acompanhadas ou não de mialgia.³

A busca por tratamento eficaz passou a centralizar as ações dos pesquisadores desde o surgimento da doença. Moléculas inibidoras da replicação viral, inibidores de proteases e proteínas, inibidores da endocitose, anticorpos neutralizantes, dentre muitos outros meios, têm sido considerados e largamente estudados nesse momento.⁶

Estratégias de prevenção e tratamento têm sido preconizadas desde o surgimento da COVID-19. Dentre aquelas não farmacológicas, relacionadas sobretudo à prevenção da transmissão viral, estão o isolamento social, a quarentena em casa, a lavagem de mãos e o uso de máscaras. Essas ações são enfaticamente recomendadas pelos órgãos sanitários.⁷

Dentre as estratégias farmacológicas, a ivermectina, um agente antiparasitário, tem sido amplamente recomendada por alguns profissionais de saúde para prevenção e tratamento da COVID-19.⁸

A ivermectina é utilizada há muitos anos para o tratamento de várias infestações em mamíferos. Trata-se de uma droga descrita no final da década de 1970 e aprovada para uso em animais em 1981. Apresenta alta solubilidade lipídica, agindo contra nematódeos, artrópodes, flavivírus, micobactérias e, também, contra células malignas, embora os mecanismos de ação contra parasitas e vírus ainda não sejam plenamente conhecidos, incluindo eventuais ações tóxicas para as células.⁸

Em estudo *in vitro*, constatou-se que a exposição do coronavírus causador da COVID-19 à ivermectina gerou destruição de quase todas as partículas virais após 48 horas. A droga, segundo os autores do estudo, poderia inibir a transmissão das proteínas virais para o interior das células.⁸

A ivermectina *in vitro* consegue inibir as proteínas importinas (IMP), o que compromete a replicação viral. Além dessa ação *in vitro* e, também, em animais de experimentação, a droga inibe a produção de interleucinas, reduzindo a atividade inflamatória em nível sistêmico e principalmente no tecido pulmonar.⁹

O problema da COVID-19 é grave e é objeto que ultrapassa o limite da saúde e afeta a sociedade e a economia global. O esforço conjunto das nações pela efetividade de ações resolutivas evidentemente suscita discussões e pesquisas para o desenvolvimento de vacinas, que tem cunho na prevenção. Entretanto, ações efetivas para o tratamento dos acometidos, sobretudo em casos graves, é essencial para a resolução do problema. Considerando a gravidade da condição e a falta de opções terapêuticas, torna-se razoável o uso compassivo e muito cuidadoso de drogas em casos a serem decididos pelo médico, com a devida documentação e consentimento informado. Nesse âmbito, tratamentos têm sido descritos para a COVID-19, dentre os quais a terapia com ivermectina, cuja lacuna de efetividade prevalece no momento. No contexto, a busca da evidência nos motivou a mapear na literatura a realidade atual que cerca o uso desta droga na prevenção e tratamento da COVID-19.

OBJETIVOS

Avaliar as evidências de eficácia e segurança da ivermectina para prevenção e tratamento de casos de COVID-19 (SARS-CoV-2) em humanos.

MÉTODOS

Trata-se de uma sinopse de evidências. Procedeu-se a busca nas seguintes bases eletrônicas de dados: MEDLINE via PubMed (1966-2021) – www.pubmed.gov, EMBASE (1974-2020), LILACS via Portal Regional BVS, Clinical Trials (2021) e também em dois metabuscadores de evidências: Turning Research Into Practice (TRIP) database (2021) e Epistemonikos (2021). Não houve limitação de data ou restrição geográfica para a pesquisa. A data da última pesquisa foi em 25 de janeiro de 2021.

O vocabulário oficial identificado foi extraído do DeCS – Descritor em Ciências da Saúde – <http://decs.bvs.br/> e no MeSH – Medical Subject Headings – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> e os termos correspondentes para o Emtree. Foram utilizados os descritores e termos: “COVID-19”[Mesh] OR (SARS-CoV2) OR “Ivermectin” OR “Ivermectina”. A metodologia adotada para o desenvolvimento da estratégia de busca seguiu o *Handbook* da Cochrane, bem como a padronização para estratégias de alta sensibilidade.¹⁰

A estratégia de busca utilizada para a pesquisa nos bancos eletrônicos de dados é apresentada no **Quadro 1**.

Quadro 1. Estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas

Search Strategy in 25/01/2021
PUBMED #1 "COVID-19" [Supplementary Concept OR (COVID 19) OR (COVID-19) OR (2019-nCoV) OR (nCoV) OR (Covid19) OR (SARS-CoV) OR (SARSCov2 or ncov*) OR (SARSCov2) OR (2019 coronavirus*) OR (2019 corona virus*) OR (Coronavirus (COVID-19)) OR (2019 novel coronavirus disease) OR (COVID-19 pandemic) OR (COVID-19 virus infection) OR (coronavirus disease-19) OR (2019 novel coronavirus infection) OR (2019-nCoV infection) OR (coronavirus disease 2019) OR (2019-nCoV disease) OR (COVID-19 virus disease) #2 "Ivermectin"[Mesh] OR Ivermectin OR Ivermectina OR Stromectol OR Mectizan OR (MK-933) OR (MK 933) OR (MK933) OR Eqvalan OR Ivomec #3 ((randomized controlled trial [pt]) OR (controlled clinical trial [pt]) OR (randomized [tiab]) OR (placebo [tiab]) OR (drug therapy [sh]) OR (randomly [tiab]) OR (trial [tiab]) OR (groups [tiab])) AND (humans [mh]) #3 (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl* [tw] OR doubl* [tw] OR trebl* [tw] OR tripl* [tw]) AND (mask* [tw] OR blind* [tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [mh] OR evaluation studies [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospectiv* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]) #4 #1AND #2 AND #3
COCHRANE #1 (COVID 19) OR (COVID-19) OR (2019 nCoV) OR (nCoV) OR (Covid19) OR (SARS CoV) OR (SARSCov2 or ncov*) OR (SARSCov2) OR (2019 coronavirus*) OR (2019 corona virus*) OR (Coronavirus (COVID 19)) OR (2019 novel coronavirus disease) OR (COVID 19 pandemic) OR (COVID 19 virus infection) OR (coronavirus disease 19) OR (2019 novel coronavirus infection) OR (2019 nCoV infection) OR (coronavirus disease 2019) OR (2019 nCoV disease) OR (COVID 19 virus disease) #2 Ivermectin OR Ivermectina OR Stromectol OR Mectizan OR (MK-933) OR (MK 933) OR (MK933) OR Eqvalan OR Ivomec #3 #1AND #2
EMBASE #1 'covid 19'/exp OR (COVID 19) OR (COVID-19) OR (2019-nCoV) OR (nCoV) OR (Covid19) OR (SARS-CoV) OR (SARSCov2 or ncov*) OR (SARSCov2) OR (2019 coronavirus*) OR (2019 corona virus*) OR (Coronavirus (COVID-19)) OR (2019 novel coronavirus disease) OR (COVID-19 pandemic) OR (COVID-19 virus infection) OR (coronavirus disease-19) OR (2019 novel coronavirus infection) OR (2019-nCoV infection) OR (coronavirus disease 2019) OR (2019-nCoV disease) OR (COVID-19 virus disease) #2 'ivermectin'/exp OR (22, 23 dihydroavermectin b1) OR (5 o demethyl 22, 23 dihydroavermectin a1a plus 5 o demethyl 25 de (1 methylpropyl) 22, 23 dihydro 25 (1 methylethyl) avermectin a1a) OR (avermectin b1, 22, 23 dihydro) OR cardomec OR diapec OR efacti OR epimek OR eqvalan OR eqvalen OR ivermectina OR ivermectol OR ivexterm OR ivomec OR mectizan OR (mk 933) OR (mk933) OR oramec OR (quanox gotas) OR revectina OR secure OR sklice OR soolantra OR stromectol #3 ((cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) #4 #1AND #2 AND #3
PORTAL REGIONAL BVS #1 MH:"Infecções por Coronavirus" OR (Infecções por Coronavirus) OR (Infecciones por Coronavirus) OR (Coronavirus Infections) OR (COVID-19) OR (COVID 19) OR (Doença pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV)) OR (Doença por Coronavírus 2019-nCoV) OR (Doença por Novo Coronavírus (2019-nCoV)) OR (Epidemia de Pneumonia por Coronavírus de Wuhan) OR (Epidemia de Pneumonia por Coronavírus de Wuhan) OR (Epidemia de Pneumonia por Coronavírus de Wuhan de 2019-2020) OR (Epidemia de Pneumonia por Coronavírus em Wuhan) OR (Epidemia de Pneumonia por Coronavírus em Wuhan de 2019-2020) OR (Epidemia de Pneumonia por Novo Coronavírus de 2019-2020) OR (Epidemia pelo Coronavírus de Wuhan) OR (Epidemia pelo Coronavírus em Wuhan) OR (Epidemia pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV)) OR (Epidemia pelo Novo Coronavírus 2019) OR (Epidemia por 2019-nCoV) OR (Epidemia por Coronavírus de Wuhan) OR (Epidemia por Coronavírus em Wuhan) OR (Epidemia por Novo Coronavírus (2019-nCoV)) OR (Epidemia por Novo Coronavírus 2019) OR (Febre de Pneumonia por Coronavírus de Wuhan) OR (Infecção pelo Coronavírus 2019-nCoV) OR (Infecção pelo Coronavírus de Wuhan) OR (Infecção por Coronavírus 2019-nCoV) OR (Infecção por Coronavírus 2019-nCoV) OR (Infecção por Coronavírus de Wuhan) OR (Infecções por Coronavírus) OR (Pneumonia do Mercado de Frutos do Mar de Wuhan) OR (Pneumonia no Mercado de Frutos do Mar de Wuhan) OR (Pneumonia por Coronavírus de Wuhan) OR (Pneumonia por Novo Coronavírus de 2019-2020) OR (Surto de Coronavírus de Wuhan) OR (Surto de Pneumonia da China 2019-2020) OR (Surto de Pneumonia na China 2019-2020) OR (Surto pelo Coronavírus 2019-nCoV) OR (Surto pelo Coronavírus de Wuhan) OR (Surto pelo Coronavírus de Wuhan de 2019-2020) OR (Surto pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV)) OR (Surto pelo Novo Coronavírus 2019) OR (Surto por 2019-nCoV) OR (Surto por Coronavírus 2019-nCoV) OR (Surto por Coronavírus de Wuhan) OR (Surto por Coronavírus de Wuhan de 2019-2020) OR (Surto por Novo Coronavírus (2019-nCoV)) OR (Surto por Novo Coronavírus 2019) OR (Síndrome Respiratória do Oriente Médio) OR (Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS)) OR (Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV)) OR (Síndrome Respiratória do Oriente Médio por Coronavírus) OR MH:C01.925.782.600.550.200\$ #2 MH:Ivermectin OR Ivermectin OR Ivermectina OR Ivermectine OR MH: D02.540.576.500.997\$ #3 #1 AND #2

Continua...

Quadro 1. Continuação.

Search Strategy in 25/01/2021
METABUSCADORES EPSTMONIKOS ((Covid-19) OR (Covid 19)) AND (IVERMECTIN OR IVERMECTINA) TRIPDATABASE ((Covid-19) OR (Covid 19)) AND (IVERMECTIN OR IVERMECTINA)

O planejamento envolveu a seleção dos estudos com o maior nível de evidência, sendo priorizadas, na ordem, as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados, os ensaios clínicos (randomizados ou não), os estudos coorte, os estudos caso-controle, os estudos de séries de casos e consensos de especialistas, seguindo a parametrização da pirâmide de nível de evidência.

O método de síntese envolveu a combinação de estudos semelhantes em uma revisão narrativa. Os resultados de estudos individuais foram resumidos na **Tabela 1**. Foram considerados os estudos publicados na íntegra.

Os critérios de nivelamento das evidências foram adaptados do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence¹¹ e apresentados na **Tabela 2**.

RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em janeiro de 2021 um total de 527 citações, sendo 124 na PubMed, 6 na EMBASE, 10 na Clinical Trials, 228 na TRIPDATABASE e 159 na Epstemonikos.

A leitura dos títulos e dos resumos dos artigos mostrou que 463 eram relacionados à COVID-19, sendo 117 na PubMed, 6 na EMBASE, 10 na Clinical Trials, 197 na TRIPDATABASE e 133 na Epstemonikos.

Após eliminação das citações duplicadas (n = 188), restaram 275 estudos únicos. Após leitura dos títulos e resumos destes estudos, 258 foram excluídos por não preencherem os critérios de seleção e 17 foram selecionados para leitura na íntegra, 5 deles atenderam os critérios de inclusão e foram incluídos na revisão.

Os estudos incluídos na revisão envolveram três ensaios clínicos e duas coortes retrospectivas. As características desses estudos são apresentadas na **Tabela 2**.¹²⁻¹⁶

DISCUSSÃO

O surgimento da COVID-19 indiscutivelmente repercutiu na sociedade, na economia global e na saúde das pessoas. O

medo e a necessidade mesclada de angústia promoveram uma guerra desesperada na busca por um tratamento eficaz contra o novo coronavírus.

Desde o final de 2019, quando do surgimento do vírus, as evidências embasadas na prática clínica já promoveram alicerces importantes relacionados às manifestações clínicas. Os estudos iniciais, em ritmo nunca visto antes, permitiram o desenvolvimento de vacinas em menos de um ano. Entretanto, a necessidade de prevenção caminha ao lado da necessidade de tratamento dos acometidos e terapias, medicamentosas ou não, que começaram a surgir e a serem descritas como potencialmente eficazes na literatura recente.

Muitos tratamentos passaram a ser considerados. O uso de ivermectina, seja para prevenção ou tratamento da COVID-19, tem alicerces em estudos *in vitro* e em estudos de experimentação animal. Estes estudos mostraram atividade inibitória na replicação do coronavírus, havendo também atividade anti-inflamatória descrita.

Entretanto, é necessário esclarecer que a resposta *in vitro* nem sempre se reproduz *in vivo* e em seres humanos e que a base terapêutica deve envolver a capacidade do tratamento em trazer mais benefícios que malefícios. Muitas vezes a resposta encontrada *in vitro* ou em animais de experimentação é completamente diferente em seres humanos, por limitações da droga ou mesmo do organismo em suportar com segurança doses elevadas para estabelecer níveis terapêuticos eficazes.

Schmith e cols.¹⁷ (2020) avaliaram que a concentração necessária para inibir a atividade do coronavírus causador da COVID-19 *in vitro* é 35 vezes maior do que a concentração plasmática obtida ao ingerir a dose oral recomendada em humanos (200 microgramas).

Evidentemente, na vigência de mortalidade crescente e diante da pandemia, tornou-se necessária uma maior rapidez em instituir terapêutica e essa, inevitavelmente, esbarrou em pontos cruciais que vão de encontro ao estabelecimento da efetividade e segurança: primeiramente, o “tempo”. O melhor desenho de estudo para firmar eficácia e segurança relativas à prevenção e tratamento é o ensaio clínico randomizado, que demanda tempo. Então, sem ensaios clínicos randomizados

Tabela 1. Estudos incluídos na revisão

Autor	País/ano	Desenho/escopo	Objetivo/ocorrência/intervenção	Resultados/eventos/conclusão
Rajter e cols. ¹²	Estados Unidos/2021	Coorte retrospectiva	Objetivo: verificar se a ivermectina é benéfica a pacientes hospitalizados com COVID-19. Intervenção: diagnóstico de COVID-19 por PCR n = 280. - Grupo estudo (n = 173) com ivermectina (200 mcg/kg/dia), hidroxiclороquina e azitromicina por cinco dias. Grupo controle (n = 107) tratado com hidroxiclороquina e azitromicina. Desfechos de análise: mortalidade geral, mortalidade em pacientes com acometimento severo e potencial de extubação.	Eventos adversos: não reportado Resultados: - Taxa de mortalidade menor no grupo tratado com ivermectina: 15,0% versus 25,2%; OR = 0,52; 95% IC; 0,29-0,96; P = 0,03. - Taxa de mortalidade menor em pacientes com doença pulmonar severa: 38,8% versus 80,7%; OR = 0,15; 95% IC; 0,05-0,47; P = 0,001. - Taxa de extubação: não foram encontradas diferenças entre os grupos: 36,1% versus 15,4%; OR = 3,11; 95% IC; 0,88-11,00; P = 0,07. Conclusão: O uso de ivermectina foi associado a menor taxa de mortalidade, sobretudo em pacientes com acometimento pulmonar grave. Os autores sugerem a realização de ensaios clínicos randomizados. Nível de evidência: IX
Ahmed e cols. ¹³	Bangladesh/2020	Ensaio clínico randomizado	Objetivo: determinar o tempo para negatificação do PCR para COVID-19 em pacientes tratados com ivermectina e a segurança da droga. Intervenção: diagnóstico de COVID-19 por PCR n = 72; 3 grupos de 24 pacientes. - Grupo 1: tratado com ivermectina (12 mg/dia/5 dias). - Grupo 2: ivermectina (12 mg/dia/5 dias) e doxiciclina (200 mg no dia 1 e 100 mg/dia do segundo ao quinto dia). - Grupo 3: tratado com placebo. Desfechos primários de análise: negatificação do PCR; tempo de hospitalização; tempo de redução de febre e tosse.	Eventos adversos: não houve. Resultados: - Tempo de hospitalização: média (dias) de 9,7 (IC 95%: 8,1-11,0) no grupo ivermectina; 10,1 (IC 95%: 8,5-11,8) no grupo ivermectina + doxiciclina e 9,6 (IC 95%: 7,7-11,7) no grupo placebo – P = 0,93. - A duração média do <i>clearance</i> viral detectado no PCR foi de 9,7 (IC 95%: 7,8-11,8; P = 0,02) dias no grupo tratado com ivermectina; 11,5 (IC 95%: 9,8-13,2; P = 0,27) no grupo ivermectina + doxiciclina e 12,7 (IC 95%: 11,3-14,2) no grupo placebo. - Não houve redução no número de dias de febre (P = 0,35) e tosse (P = 0,18) após o tratamento. Conclusão: Houve redução do tempo para negatificação do PCR no grupo tratado com ivermectina. Os autores consideraram a necessidade de novos estudos diante da baixa amostragem. Nível de evidência: III
Gorial e cols. ¹⁴	Iraque/2020	Ensaio clínico	Objetivo: avaliar a eficácia de ivermectina associada à hidroxiclороquina e azitromicina no tratamento da COVID-19. Intervenção: pacientes com COVID-19, de grau leve a moderado. Diagnóstico de COVID-19 por PCR. n = 87 - Grupo tratado (n = 16): 200 mcg/Kg de ivermectina em dose única + hidroxiclороquina (400 mg/dia no primeiro dia e 200 mg/dia do segundo ao quinto dia) e azitromicina (500 mg/dia no primeiro dia e 250 mg/dia do segundo ao quinto dia). - Grupo controle (n = 71): hidroxiclороquina (400 mg/dia e 200 mg/dia do segundo ao quinto dia) e azitromicina (500 mg/dia no primeiro dia e 250 mg/dia do segundo ao quinto dia). Desfecho primário de análise: percentual de pacientes recuperados.	Eventos adversos: não houve. Resultados: 100% dos pacientes do grupo tratado com ivermectina foi curado. 97,2% dos pacientes do grupo controle foi curado (dois óbitos no grupo controle). Tempo de hospitalização menor no grupo tratado (7,62 ± 2,75 versus 13,22 ± 5,9 dias; P = 0,00005; tamanho do efeito: 0,82). Conclusão: houve melhor eficácia no tratamento instituído com ivermectina. Os autores sugerem a realização de estudos complementares. Nível de evidência: III

Continua...

Tabela 1. Continuação.

Autor	País/ano	Desenho/escopo	Objetivo/ocorrência/intervenção	Resultados/eventos/conclusão
Hashim e cols. ¹⁵	Iraque/2020	Ensaio clínico randomizado	Objetivo: avaliar a eficácia de ivermectina associada à doxiciclina no tratamento da COVID-19. Intervenção: pacientes com COVID-19. - Grupo tratado: pacientes de grau leve a moderado (n = 48), severo (n = 11) e crítico (n = 11). - Grupo controle: pacientes em grau leve a moderado (n = 48) e críticos (n = 22). Diagnóstico de COVID-19 por PCR. n = 140 Randomização por envelopes numerados. - Grupo tratado (n = 70): 200 mcg/kg de ivermectina em dose única diária e 100 mg de doxiciclina a cada 12 horas por período de 5 a 10 dias. - Grupo controle (n = 70): tratamento <i>standard</i> com acetofeno 500 mg, vitamina C 1000 mg (2x/dia), zinco 75-125 mg/dia, vitamina D3 5000 UI/dia, azitromicina 250 mg/dia por cinco dias, dexametasona 6 mg/dia e oxigenioterapia. Desfecho primário de análise: melhora clínica.	Eventos adversos: não houve. Resultados: - Menor tempo de recuperação no grupo tratado (M = 10,61 ± 5,3 dias <i>versus</i> 17,9 ± 6,8 dias; P < 0,05). - Não houve diferença quanto à deterioração clínica/piora clínica: (9% no grupo tratado e 11% no grupo controle; P > 0,05). - Taxa de mortalidade: zero em ambos os grupos para casos leves; em pacientes em grau crítico: 18,2% (2/11) no grupo tratado e 27,27% (6/22) no grupo controle – P = 0,052. Conclusão: Os pacientes tratados com ivermectina e doxiciclina apresentaram menor tempo de recuperação e menor taxa de mortalidade em pacientes graves, embora 18,2% desses do grupo tratado tenham evoluído a óbito. Nível de evidência: III
Morgenstern e cols. ¹⁶	República Dominicana/ 2020	Coorte retrospectiva	Objetivo: a) Mostrar que a ivermectina reduz a mortalidade por COVID-19 e b) Demonstrar que em fases iniciais da COVID-19 a ivermectina reduz o ritmo de progressão da doença, o número de pacientes hospitalizados e de óbitos. Intervenção: diagnóstico de COVID-19 por PCR e tomografia de tórax. n = 3099 - Pacientes ambulatoriais: 0,4 mg/kg de ivermectina em dose única e azitromicina 500 mg ao dia por cinco dias. - Pacientes hospitalizados: 0,3 mg/kg de ivermectina no primeiro e segundo dias de internação com repetição de dose no sexto e no sétimo dia e azitromicina 500 mg/dia por sete dias.	Eventos adversos: não reportado. Resultados: 2.688 (86,7%) não necessitaram internação. 411 (13,3%), foram internados, sendo 300 (9,7%) em enfermaria (desse, 3%-0,1% foram a óbito). 111 (3,6%) foram internados em UTI e 34 desses (1,1%) foram a óbito. Conclusão: os achados favoráveis ao uso de ivermectina são de um estudo retrospectivo, sendo necessária a realização de ensaios clínicos randomizados para concluir essa possibilidade. Nível de evidência: IX

PCR = reação em cadeia da polimerase; OR = odds ratio; IC = intervalo de confiança; UTI = unidade de terapia intensiva.

com tamanho amostral e metodologia adequados não é possível estabelecer efetividade e segurança, e estamos diante de uma doença que surgiu há pouco mais de um ano. A *Clinical Trials* mostra que 25 estudos estão em andamento, mas ainda sem resultados que permitam conclusões. Outro ponto relevante e que acaba sendo desdobramento do gatilho das pesquisas é a necessidade de “qualidade”. Os ensaios clínicos em desenvolvimento devem ter boa amostragem e serem parametrizados em boas práticas clínicas que permitam aferir resultados confiáveis e replicáveis. Nesse âmbito, não basta realizar os estudos, mas esses devem permitir evidências de bom nível.

A utilização de ivermectina, sem estudos ideais, torna-se empírica. Daí o esforço da comunidade científica na busca mais rápida, tanto quanto possível, para a questão objeto deste estudo.

O rastreo nas bases de dados evidenciou grande número de publicações relativas à COVID-19 envolvendo a ivermectina (n = 527), mas pouquíssimas no escopo de análise de nível de evidência para tomada de decisão. A maioria dos estudos faz referência aos achados de estudos *in vitro*, havendo também um número expressivo de revisões narrativas desprovidas de nível de evidência para aplicabilidade em humanos.

A *Clinical Trials* faz referência a 10 ensaios clínicos relacionados à eficácia da ivermectina para COVID-19. Alguns

Tabela 2. Critérios de níveis de evidência

Nível de evidência	Terapia/prevenção/etiologia/risco
I	Revisão sistemática com homogeneidade de ensaios clínicos controlados randomizados
II	Ensaio clínico controlado com intervalo de confiança estreito (grande tamanho amostral)
III	Pelo menos um ensaio clínico
IV	Revisão sistemática com homogeneidade de estudos coorte
V	Estudo coorte ou um ensaio clínico randomizado de menor qualidade
VI	Estudos antes e depois ou estudos ecológicos
VII	Revisão sistemática com homogeneidade de Estudos caso-controle
VIII	Estudo caso-controle
IX	Relato de casos ou coorte ou caso-controle de menor qualidade
X	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em fisiologia ou estudos básicos

Fonte: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (adaptada).¹¹

desses estudos são descritos como em andamento e, portanto, sem resultados, mas outros são apresentados como concluídos, não tendo sido publicados até o momento.

Foram encontrados três artigos originais com proposta terapêutica (ensaio clínico) e dois estudos do tipo coorte retrospectiva, que procuraram levantar a possibilidade de efetividade da ivermectina e servem de apoio ao incentivo de ensaios clínicos.¹²⁻¹⁶

Todos os estudos clínicos encontrados e efetivamente incluídos neste estudo apresentam baixo nível de evidência.

O estudo de Rajter e cols.¹² foi realizado nos Estados Unidos e envolveu uma coorte retrospectiva com 280 pacientes. Os autores descreveram uma menor taxa de mortalidade no grupo de pacientes tratado com ivermectina. Entretanto, além da utilização de terapia combinada com hidroxiquina e azitromicina, não há certeza quanto à paridade dos grupos, pois pacientes com estágios diferentes da doença podem ter sido alocados nos diferentes grupos. O estudo, então, fica exposto a risco importante de viés.

Ahmed e cols.¹³ realizaram ensaio clínico randomizado em Bangladesh. Os autores compararam três grupos de pacientes, cada qual com 24 participantes. O primeiro foi tratado com ivermectina, o segundo com ivermectina e doxiciclina e o terceiro com placebo. Houve redução em número de dias de positividade ao teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) para COVID-19 nos grupos tratados com ivermectina. Embora o estudo seja um

ensaio clínico randomizado, o processo de randomização e alocação nos grupos não foi descrito e a amostragem foi pequena. Os autores apontaram a necessidade de novos estudos.

O estudo de Gorial e cols.,¹⁴ realizado no Iraque, foi um ensaio clínico, mas não houve descrição adequada do processo de randomização e alocação dos pacientes nos grupos. A amostragem também foi pequena (n = 87) e o pareamento dos pacientes nos grupos não é claro. O tratamento foi combinado com hidroxiquina e azitromicina e os próprios autores consideraram que há a necessidade de realização de outros estudos para elucidar a questão atrelada à efetividade da ivermectina.

Já o estudo de Hashim e cols.,¹⁵ também realizado no Iraque, foi um ensaio clínico randomizado. Envolveu 140 participantes e comparou um grupo de pacientes tratado com ivermectina e doxiciclina a outro grupo que utilizou um combinado de medicamentos (anti-inflamatórios e vitaminas). Muito embora os achados apresentem menor mortalidade no grupo tratado com ivermectina e doxiciclina, relativa a pacientes com acometimento pulmonar severo pela COVID-19, o processo de alocação dos pacientes nos grupos é incerto e há muitas variáveis que podem ter interferido nos resultados, como, por exemplo, fatores relacionados a comorbidades dos participantes.

Morgenstern e cols.¹⁶ realizaram uma coorte retrospectiva com 3.099 pacientes com COVID-19. Embora a amostragem seja razoável e o estudo favoreça o uso da ivermectina para reduzir internação hospitalar, há carência de nivelamento detalhado do estado clínico dos pacientes para inclusão nos grupos e os autores sugerem a realização de ensaios clínicos.

Nenhum estudo incluído nesta revisão descreveu a ocorrência de eventos adversos sérios nos pacientes tratados com ivermectina.

Entretanto, evidentemente, fica claro que o nível de evidência para utilização de ivermectina, seja no contexto de prevenção ou de tratamento da COVID-19 em humanos, é extremamente limitado.

Diante do interesse da sociedade, abrangendo aspectos atrelados à saúde pública e a impactos na economia global, os governos devem incentivar a realização de estudos que elucidem a questão, com as adequadas metodologias e competências na condução e análise.

Recomenda-se a realização de ensaios clínicos com boa amostragem e critérios de inclusão de pacientes, randomização e alocação nos grupos bem delineados e descritos. A descrição parametrizada de resultados também facilita a realização de revisões sistemáticas em busca do nível I de evidência. Sugere-se que os ensaios clínicos sejam embasados no Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT).

Considerando os estudos registrados e em desenvolvimento para avaliação da questão-chave, estima-se que não muito distante a resposta estará disponível. Para o momento, o nível

de evidência não permite concluir sobre a efetividade da ivermectina para a prevenção e para o tratamento da COVID-19.

CONCLUSÃO

Não há evidência científica, até o momento, da efetividade da ivermectina em humanos para a prevenção ou para o tratamento da COVID-19. A indicação clínica atual baseia-se em estudos *in vitro* e em estudos em animais de experimentação, e os poucos estudos observacionais e experimentais

disponíveis na literatura não apresentam boa qualidade que possibilite qualificar a ivermectina como opção terapêutica eficaz. A gravidade da doença e a falta de opções terapêuticas eficazes torna imperativo que o uso compassivo da droga seja cuidadosamente decidido pelo médico com a devida documentação e com consentimento informado. No que tange a realização de ensaios clínicos de efetividade e segurança, com análise por intenção de tratamento, recomenda-se a realização de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade para elucidação dessa questão relevante.

REFERÊNCIAS

1. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74. PMID: 32007145; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus e novo coronavírus: o que é, causas, sintomas, tratamento e prevenção. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/coronavirus>. Acessado em 2021 (24 fev).
3. Unidad de Políticas de Salud Informadas por Evidencia & Unidad de Evidencia Clínica. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud. Síntesis Exploratoria Rápida de Evidencia CORONAVIRUS 2019 (SARS-CoV-2). Gobierno de Chile. Disponível em: https://bvssalud.org/vitrinas/wp-content/uploads/2020/04/26032020_REE_Coronavirus-2019_final..pdf. Acessado em 2021 (24 fev).
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. PMID: 32007143; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. PMID: 32031570; <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
6. Du L, He Y, Zhou Y, et al. The spike protein of SARS-CoV – a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(3):226-36. PMID: 19198616; <https://doi.org/10.1038/nmicro2090>.
7. Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(4):1-48. PMID: 32580969; <https://doi.org/10.1128/cmr.00028-20>.
8. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)*. PMID: 32533071; <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>.
9. Portmann-Baracco A, Bryce-Alberti M, Accinelli RA. Propriedades antivirais e anti-inflamatórias de ivermectina y su potencial uso en COVID-19 [Antiviral and Anti-Inflammatory Properties of Ivermectin and Its Potential Use in COVID-19]. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(12):831-6. PMID: 32736876; <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.011>.
10. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>. Acessado em 2021 (24 fev).
11. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Acessado em 2021 (14 fev).
12. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, et al. Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019: The ivermectin in COVID nineteen study. *Chest*. 2021;159(1):85-92. PMID: 33065103; <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.10.009>.
13. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *Int J Infect Dis*. 2021;103:214-6. PMID: 33278625; <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191>.
14. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (pilot trial). *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979>.
15. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, et al. Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345>.
16. Morgenstern J, Redondo JN, De León A, et al. The use of compassionate ivermectin in the management of symptomatic outpatients and hospitalized patients with clinical diagnosis of COVID-19 at the Medical Center Punta Cana, Rescue Group, Dominican Republic, from May 1 to August 10, 2020. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.10.29.20222505>.
17. Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):762-5. PMID: 32378737; <https://doi.org/10.1002/cpt.1889>.