

**Disciplina de Revisões sistemáticas**  
**Programa de Pós Graduação em Medicina**  
**(mestrado Profissional associado à residência Médica)**  
**Programa de Pós Graduação em Cirurgia e Medicina Translacional**  
**(mestrado e doutorado acadêmicos)**  
**Faculdade de Medicina de Botucatu- Unesp**

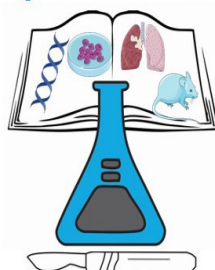


# Revisão sistemática para principiantes

Professor Titular Antonio José Maria Cataneo

2021

*Cirurgia & Medicina Translacional*



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”  
Faculdade de Medicina de Botucatu  
Programa de Pós-Graduação em Medicina  
Programa de Pós Graduação em Cirurgia e Medicina Translacional

### **Revisão sistemática para principiantes**

Professor Titular Antonio José Maria Cataneo

### **Editoração e Diagramação:**

Ana Silvia S B S Ferreira -Coordenadora do NEAD.TIS - FMB - UNESP

### **Coordenação do Programa de pós graduação em Medicina**

**Coordenadora:** Profa. Associada Daniele Cristina Cataneo

**Vice-Coordenadora:** Profa. Dra. Silméia Garcia Zanati Bazan

### **Coordenação do Programa de pós graduação em Cirurgia e Medicina Translacional**

**Coordenadora:** Profa. Associada Patrícia Pintor do Reis

**Vice-Coordenador:** Prof. Titular Winston Boneti Yoshida

### **Apoio:**

NEAD.TIS - Núcleo de Educação a Distância e Tecnologias da Informação em Saúde

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651*

Cataneo, Antonio José Maria.

Revisão sistemática para principiantes / Antonio José Maria Cataneo;  
Editoração e Diagramação: Ana Silvia Sartori Barraviera Seabra Ferreira. -  
Botucatu : NEAD.TIS, FMB-UNESP, 2021  
ePub

Inclui bibliografia

ISBN: 978-65-86433-42-5

1. Revisão sistemática. 2. Medicina baseada em evidências.  
3. Ensaios clínicos. 4. Ivermectina. 5. COVID-19 – Tratamento.  
6. Agentes antivirais. 7. Pandemias. I. Título. II. Ferreira, Ana Silvia  
Sartori Barraviera Seabra. V. Núcleo de Educação a Distância e  
Tecnologias da Informação em Saúde. VI. Universidade Estadual Paulista  
Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu.

CDD 614

Título: Revisão sistemática para principiantes

Formato: Livro Digital

Veiculação: Digital

ISBN: 978-65-86433-42-5

## **Pós-graduandos que participaram da coleta de dados dos artigos:**

Bruna Aliotto Nalin Tedesco

Caroline Ferreira da Silva Mazeto Pupo da Silveira

Caroline Limeira Rinaldi

César Augusto Zago Ferreira

Diogo Peres Martins Soares

Fábio Pires Botta

Gabriela Larissa Lima da Silva

Gianfelipe Belini Polisei

Gibran Franzoni Rufca

Gideone Giovana de Camargo

Glauber Correia de Oliveira

Gustavo Leão Castilho

Helena Zenedin Marchioro

Igor Barreira Magro

Ingrid Stresser Gioppo

Juliana Silva Siqueira

Larissa Roseiro

Luiz Fernando Norcia

Mariana Cassani de Oliveira

Marjorie Fornazier do Nascimento de Queiroz

Maryanne Zilli Canedo da Silva

Murilo Moreira Thom

Murilo Sgarbi Secanho

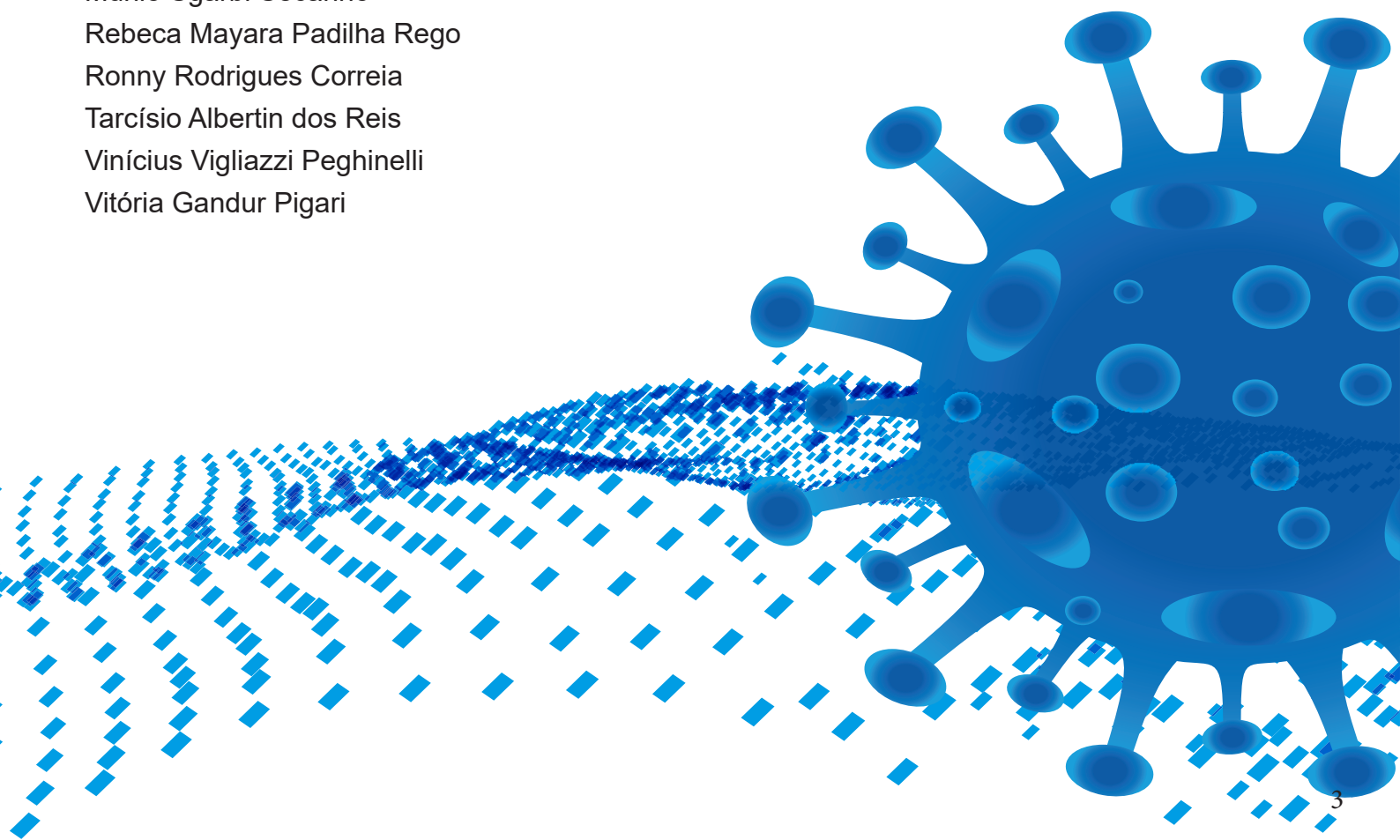
Rebeca Mayara Padilha Rego

Ronny Rodrigues Correia

Tarcísio Albertin dos Reis

Vinícius Vigliuzzi Peghinelli

Vitória Gandur Pigari



*“A melhor medicina é a preventiva para que a doença não se instale. Após a doença instalada o melhor tratamento é o precoce para que a doença não progrida”.*

*Aquele que se exalta será humilhado e quem se humilha será exaltado. (Mateus 23:12)*

## *Dedicatória*

Esta deve ser minha última obra ainda como docente da FMB- UNESP na ativa, pois no dia 17 de outubro de 2021 completo 75 anos, portanto tenho que me aposentar compulsoriamente. Dos meus 75 anos, vivi nesta casa 52 deles, e só tenho agradecimentos a Deus por ter tido esta oportunidade e a ela por ter me abrigado por tanto tempo.

Quero dedicar primeiramente esta obra a minha esposa Marlene, às minhas filhas Daniele e Andrea, ao meu genro Walter e às minhas netas Laura e Sofia.

Em seguida dedico à Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu (FCMBB), na qual entrei em 1969 me formei em 1974, e iniciei minha residência em Cirurgia geral.

Com a implantação da UNESP em 1976, nossa Faculdade passou a fazer parte desta universidade passando a chamar-se Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP), a qual me abrigou até agora. Na FMB que me abrigou por 45 anos, terminei minha residência em cirurgia torácica, defendi meu mestrado, doutorado, livre docência, e prestei meu concurso para professor titular. Dedico também esta obra à FMB.

Dedico também aos colegas da sétima turma da FCMBB, com os quais convivi nos seis anos de graduação.

Aos professores que me ensinaram como ser um bom médico e um bom cirurgião, em especial ao Professor doutor Samuel Marek Reibschaid, meu grande amigo que me ensinou a cirurgia torácica. Ao Professor Titular Alvaro Nagib Atallah por ter nos iniciado na Medicina baseada em evidências e Revisões sistemáticas.

Ao Professor doutor Paulo Eduardo de Oliveira Carvalho por ter colaborado na implantação da disciplina de Medicina baseada em evidências e Revisões sistemáticas em nosso programa de pós-graduação.

E finalmente dedico aos colegas médicos que estão na linha de frente no tratamento dos pacientes com Covid-19.

## *Agradecimento*

A bibliotecária Dra. Marlucci Betini pela disposição em sempre nos ajudar na busca dos artigos.

A Sra. Marcia Fonseca Piagentini Cruz, secretária da PG, pela grande ajuda durante as aulas.

# REVISÕES SISTEMÁTICAS

**Vamos iniciar assistindo a primeira aula**

Link da aula 1: <https://youtu.be/OOTXdBgHKUc>

Link dos slides da aula 1:

<https://drive.google.com/file/d/16A-1LrG5MfBUeziy-OTqcgT0KHnTtjQP/view?usp=sharing>

Na primeira aula delineamos o protocolo da revisão sistemática conforme segue:

Na introdução descrevemos os quatro subitens :

Descrição da condição

Descrição da intervenção

Como a intervenção pode funcionar

Porque é importante realizar esta revisão

A seguir os objetivos da revisão

# Ivermectina para Covid 19

## INTRODUÇÃO

### Descrição da condição

A Covid-19, produzida pelo vírus SARS-CoV-2 está sendo responsável por milhares de mortes em todo o mundo, e até agora não existe um tratamento preconizado para os indivíduos acometidos pela doença. Já foi aprovado o tratamento com corticoides<sup>1</sup> em pacientes graves com intensa alteração inflamatória, e mais recentemente foi demonstrado que a colchicina<sup>2</sup> também é útil mesmo na Covid moderada. Tratamentos com drogas já existentes estão sendo aprovados, mas são muito caros e inacessíveis à maioria da população mundial como os anticorpos monoclonais<sup>3</sup> utilizados em pacientes em estado crítico, e drogas antivirais como o remdesivir<sup>4</sup> que só pode ser utilizada em pacientes internados. Mas não está sendo aceito o tratamento com drogas que impeçam a replicação do vírus, reduzindo a carga viral, que seria útil não só para o paciente como para os contactantes devido a redução da transmissibilidade. Drogas baratas e seguras já utilizadas há décadas para tratamento de outras doenças como a ivermectina não estão sendo aprovadas para uso na Covid-19.

### Descrição da intervenção

A ivermectina, originalmente introduzida como medicamento veterinário antiparasitário, logo teve impactos históricos na saúde humana, desde que foi usado pela primeira vez para tratar a oncocercose (cegueira dos rios) em humanos em 1988. Embora fosse usado para tratar uma variedade de infecções internas por nematoides também tem sido usada para superar com sucesso várias outras doenças humanas e novos usos para ele estão continuamente sendo encontrados<sup>5</sup>.

### Como a intervenção pode funcionar

A ivermectina tem propriedades antivirais contra vírus de RNA, incluindo influenza, Zika, HIV, Dengue e, mais importante, SARS-CoV-2<sup>6-14</sup>. A ivermectina inibe significativamente a replicação do SARS-CoV-2 em cultura de células, com redução de quase todo o material viral 48h após a exposição à ivermectina<sup>15</sup>. Poderia esta observação ser transportada para a clínica? Ou não teríamos capacidade de atingir concentrações semelhantes as empregadas no modelo experimental nos tecidos humanos?<sup>16,17</sup>. Estudos em camundongos mostraram uma baixa carga viral e pequena lesão hepatocelular naqueles tratados com ivermectina, enquanto nos camundongos não tratados com ivermectina houve necrose hepatocelular grave associado a uma alta carga viral<sup>18</sup>.

### Porque é importante realizar esta revisão

Como vários estudos isolados não conseguiram mostrar a eficácia da ivermectina no tratamento da Covid 19 provavelmente pelo número reduzido de casos, resolvemos realizar uma revisão sistemática combinando esses estudos para tentar mostrar se ela é ou não efetiva, e no caso positivo, para que a droga possa ser utilizada de forma emergencial durante a pandemia do Covid<sup>19</sup>.

## OBJETIVOS

Avaliar a efetividade da ivermectina no tratamento da Covid-19 através de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.

## MÉTODOS

### Critérios para considerar estudos para esta revisão

#### Tipos de estudos

Estudos controlados randomizados (RCT) ou quase randomizados (quase RCT) que comparem a ivermectina com placebo ou outro tipo de tratamento para a Covid-19.

Tipos de participantes

Pacientes com Covid-19 com confirmação clínica ou laboratorial.

#### Tipos de intervenção

Uso de ivermectina comparada com placebo ou outro tratamento, ou tratamento de suporte usual para Covid-19.

#### Tipos de desfecho

##### Desfechos primários:

- 1- mortalidade
- 2- progressão da doença para fase mais grave.

##### Desfechos secundários:

- 1- necessidade de internação,
- 2- necessidade de UTI,
- 3- necessidade de intubação,
- 4- tempo de internação,
- 5- tempo de recuperação dos sintomas,

### ◆ Pesquisa para identificação dos estudos

#### Bases eletrônicas

Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências e Saúde) via PUBMED, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCOPUS, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); e fontes adicionais de ensaios publicados e não publicados. Foi pesquisado também o banco de dados Experimental Clinical Trials (<http://clinicaltrials.gov>) para obter dados de eventuais estudos em andamento. O servidor de pré-impressão MedRxiv foi pesquisado para identificar estudos publicados ainda não avaliados por pares. Não houve restrições de linguagem.

## **Pesquisando outros recursos**

Foram também pesquisadas as referências bibliográficas dos estudos a procura de estudos que não estivessem contidos nas bases de dados pesquisadas.

## **Coleta e análise de dados**

Os estudos foram avaliados por critérios de seleção, considerados primeiramente pelo título e resumo, identificados na busca inicial, realizados por dois pesquisadores, de forma independente e cega, e num segundo momento a avaliação do texto completo. As divergências sobre os artigos selecionados para a leitura foram resolvidas por consenso entre todos os autores.

estudos foram agrupados, e removidos os artigos duplicados. Foram examinados os títulos e resumos para remover os artigos irrelevantes, e recuperados textos na íntegra dos artigos potencialmente relevantes. Foram examinados os textos completos para avaliação dos critérios de elegibilidade. Dois revisores agindo de forma independente decidiram sobre a inclusão ou exclusão de estudos, com base nos formulários de inclusão e exclusão pré-definidos. Para resolver quaisquer divergências foi realizada discussão, quando isso não resultou em consenso, a opinião do terceiro autor foi decisiva. Foram documentadas as razões para a exclusão de qualquer artigo.

## **Extração e gerenciamento de dados**

Foram extraídos detalhes dos estudos elegíveis e resumidos usando uma folha de extração de dados específica para esta revisão. Este resumo contém as características do estudo [S](tipo de estudo, autor principal e ano da publicação, local do estudo-país, uni ou multicêntrico, critérios de inclusão, período do estudo e duração do acompanhamento), características dos participantes [P] (número de participantes, idade, sexo, comorbidades, gravidade da doença-leve, moderada ou grave, tipo de diagnóstico- clínico ou laboratorial), intervenção e controle [I e C] (dose e frequência de ivermectina e do controle) medidas de desfechos [O] no grupo intervenção e controle (mortalidade por qualquer causa, progressão da doença para fase mais grave, necessidade de internação- UTI-intubação, tempo de internação e de recuperação dos sintomas) Todos esses dados foram extraídos conforme medidos e relatados pelos investigadores. Dados numéricos para os desfechos de interesse foram extraídos de acordo com a intenção de tratar. Dois revisores extraíram de forma independente todos os dados relativos às intervenções estudadas. Quaisquer divergências foram resolvidas por discussão.

## **Avaliação do risco de viés nos estudos incluídos**

Dois autores avaliaram independentemente o risco de viés de cada estudo e eventuais desacordos foram resolvidos por consenso ou com a consulta de uma terceira parte. Para a análise de risco de viés dos RCTs foi utilizada a ferramenta 'Risk of bias' para revisões Cochrane.

## **Medidas dos efeitos do tratamento**

Quando dois ou mais estudos apresentaram o mesmo desfecho foi feita uma análise quantitativa pela combinação dos resultados desde que não houvesse heterogeneidade substancial. Desfechos dicotômicos foram apresentados como razão de risco (RR) com o seu correspondente intervalo de

confiança (IC) a 95%. Para os desfechos contínuos foram analisadas as diferenças de média (DM) com o correspondente IC a 95%.

### **Quantificação da heterogeneidade**

Para quantificar as inconsistências dos estudos empregados na metanálise foi utilizado o teste de heterogeneidade  $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$ , sendo Q o qui-quadrado e, df (degree of freedom) o grau de liberdade. Foi considerada presença de heterogeneidade substancial quando  $I^2 > 75\%$ . Neste caso, a variabilidade nas estimativas e efeito podem ser frutos da heterogeneidade ao invés de erro amostral<sup>19</sup>, sendo imprópria a realização da metanálise.

### **Síntese dos resultados**

Para os desfechos com heterogeneidade igual a zero, foi proposto utilizar um modelo de efeito fixo de acordo com o método de Mantel-Haenszel de metanálise<sup>20</sup>. Para os desfechos com heterogeneidade maior que zero foi utilizado o modelo de efeitos aleatórios. A análise foi feita com o programa Review Manager 5.3. Os desfechos analisados foram considerados com intervalo de confiança (IC) de 95%. Os resultados foram sumarizados com auxílio do gráfico de floresta no qual cada linha horizontal representa um estudo incluído. O efeito estimado é representado por um quadrado e o tamanho do quadrado corresponde ao peso do estudo em questão. A estimativa do efeito combinado é representada por um diamante localizado na base do gráfico.

### **Análise de subgrupos**

Foi planejado fazer análise de subgrupos com doença menos avançada e doença mais avançada nos desfechos onde fossem encontrados dois ou mais estudos em cada subgrupo.

mendation Assessment, Development and Evaluation) para avaliar a qualidade da evidência e força da recomendação dos desfechos e foi construída uma tabela de resumo dos achados usando o software GRADE<sup>21</sup>.

**O protocolo é concluído colocando-se as 21 referências já citadas. Não colocamos aqui porque vamos concluir a revisão e deixar todas as referências no final.**

### **Mudanças no protocolo**

1- O desfecho progressão da doença para fase mais grave que constava como um dos dois desfechos primários foi mudado para desfecho secundário para que o desfecho mais importante que é a mortalidade se sobressaísse, pois passar para fase mais grave é crítico quando evolui para mortalidade, que já está representada neste desfecho.

2- O sistema GRADE foi aplicado somente no desfecho primário para determinar a qualidade da evidência e força da recomendação somente no desfecho de maior interesse, e crítico que é a mortalidade.

## Vamos agora assistir a aula 2

Que trata da busca de artigos nas bases eletrônicas

**Link da aula 2:** <https://www.youtube.com/watch?v=n0TvPWOJK80>

E também a aula 3 para passarmos a descrever os resultados da revisão

**Link da aula 3:** [https://youtu.be/\\_NCTSf-26qg](https://youtu.be/_NCTSf-26qg)

**Link dos slides da aula 3:**

<https://drive.google.com/file/d/1Tvd8aUNi3jXIRGje0FTnhZ2vAvMe8hlu/view?usp=sharing>



## RESULTADOS

### Descrição dos estudos

#### Resultados da busca

Foram identificados 869 estudos nas diversas bases de dados, (Lilacs: n=28, Pubmed: n=204, Embase n=161, Web of Science: n=191, Scopus: n=173, Cochrane: n=112). Após exclusão de 210 estudos duplicados restaram 659 estudos. Após exclusões restaram 79 estudos elegíveis. Foram excluídos 64 estudos pelas razões apresentadas na figura 1, sendo incluídos 15 estudos<sup>22-36</sup>.

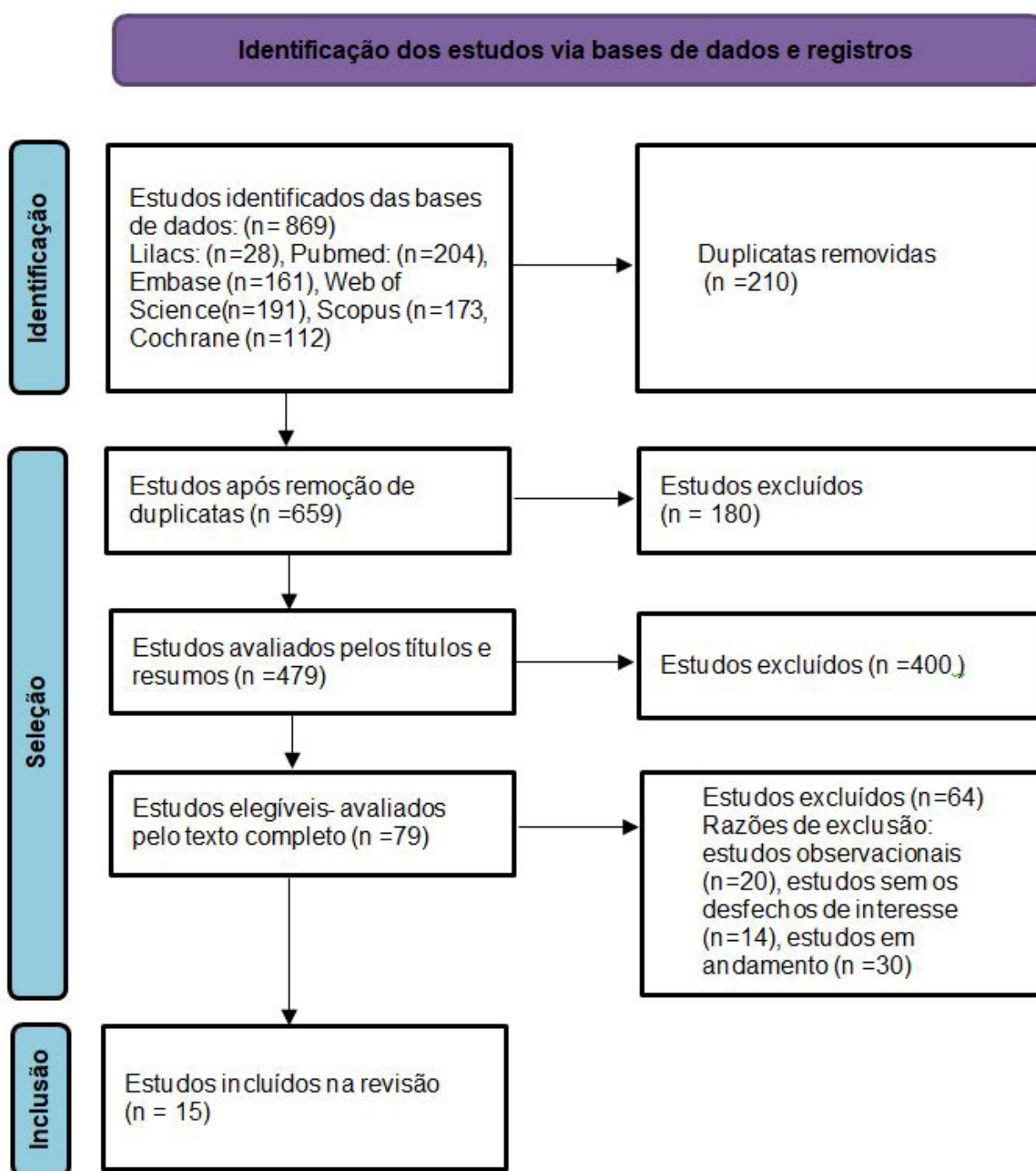


Figura 1: fluxograma dos estudos incluídos da busca realizada em 08 de junho de 2021

## Estudos incluídos

As características dos 15 estudos incluídos com 1848 participantes estão apresentadas no quadro 1.

**Quadro 1- Características dos estudos incluídos**

Autor, ano, país (estudo uni ou multicêntrico)	Período do estudo/ Duração acompanhamento	Critérios de inclusão	Número de participantes/ idade/ sexo	Comorbidades	Gravidade da doença (L,M,G)/ diagnóstico-clínico ou laboratorial	Dose e frequência da IVM	Dose e frequência do controle	Desfechos estudados
Ahmed 2020/ Bangladesh/uni	Ni / Ni	18 a 65 anos admitido nos últimos 7 dias PCR + para SARS-Cov2	38 M 34 H/ Ni	Ni	L ou M hosp./ laboratorial	G1:12 mg por 1 dia+ doxaciclina G2: 12mg/ 5 dias	Placebo	Remissão de tosse e febre em 7 dias  Falha em manter Sp O2>93  Duração hospitaliz.  Mortalidade
Babalola 2021/ Nigéria/ uni	Maio a nov 2020/ 14 dias	PCR + para SARS-Cov2, assint, leve ou mod	43 H 19 M/ Ni	HAS 9/62 DM 2/62	L ou M (45 hosp/ 17 amb)/ laboratorial	G1: 6mg cada 84hs/2sem. G2: 12mg cada84hs/2sem.	Ritonavir/ Lopinavir/ 2 sem	Tempo até negativar sars-cov2
Chaccour 2021/Espanha / uni	Julho a setemb. 2020/ 28 dias	Sintomas compatíveis com COVID-19, febre ou tosse com no máximo 72 horas + PCR +	12 H 12 M/ 19-44 anos	Sem comorb	L/ diagnóstico clínico e laboratorial	400mg, dose única	Placebo, dose única	SARS-Cov-2 detectável no dia 7 após tratamento. Carga viral e proporção de pacientes com sintomas nos dias 7,14,21; Proporção pacientes com evolução para doença grave ou morte.
Chachar 2020/ Paquistão/uni	Maio a junho 2020/ 7 dias	18 a 75 anos PCR + leve	19 H 31 M/ 41±17	Diabetes, hipertensão, obesidade, doença cardiovasc, tabagismo	L/ laboratorial	12mg (0, 12 e 36h)+ sintomáticos usuais	Apenas sintomático	Sintomáticos e assintomáticos no 7º dia
Chowdhury 2021/Bangladesh/uni	Maio a junho 2020/ 45 dias	16-80 anos RT-PCR +	84 H 26 M/ 16a80 anos	Sem comorb	L/ laboratorial	200mcg/ Kg Dose unica	HCQ	Tempo para negativação de PCR
Elgazar2020/ Egipto (Multicêntrico)	Junho a set 2020/14 dias	RT-PCR + leve, com sintomas; moderado c/ sinais de pneumonia nos exames de imagem,grave confirmados por exames clínicos e de imagem	400/ 14 a 80 anos/ ambos sexos	Diabetes Mellitus, asma, isquemia cardíaca	L, M, G/ laboratorial	L e M- 0,4 mg 2X/dia/ 1 dia seguido de 0,2 mg, 2X/dia/6 dias. Nos G mais 3 dias,	HCQ	Mortalidade por qualquer causa, progressão da doença para fase mais grave, necessidade de internação- UTI e de intubação foram excluídos, tempo de internação e recuperação dos sintomas
Hashim 2020/ Iraque (multicêntrico)	Julho a set 2020/ até a recuperação ou morte	Não mais que 3 dias de sintomas L-M; não mais que 2, casos G; não mais que 1, casos C.	140 (96 L,M, 44G) Idade: média 48,7±8,6 anos (16-86) Sexo: IVM: 53% H / 47%M Control 51% H /49%M		(L,M ambulatoriais internados)/ diagnóstico-clínico radiológico e laboratorial	IVM 0,2 mg/kg/dia/2 dias+ doxaciclina. Pacientes graves nova dose após 7 dias	Cuidados usuais	Tempo de recuperação  Porcentagem de pacientes que progredem para um estágio mais avançado da doença após pelo menos 3 dias de terapia.  Taxa de mortalidade

Krolewiecki 2020/ Argentina (multicêntrico)	Maio a set 2020/ 30 dias	18 a 69 anos, L, M até 5 dias de início, ausência de uso de drogas com potencial atividade contra SARS-CoV-2	30 IVM 15 controle/ 25H, 20M, idade IVM 42,3± 12,8, controle 38.1 ± 11.7	Obesidade graus I,II,III Diabetes Hipertensão DPOC/Asma	Leve a moderada. (3 a 5 da escala ordinal de 8 categorias OMS) / Clínico	tratamento oral por 5 dias consecutivos, 0,6 mg / kg / dia com base no arredondamento do peso basal	Placebo	Primário - Diminuição viral na secreção respiratória a partir do dia 5 pelo RT-PCR Secundário - concentração de IVM no plasma
Mahmud 2020/ Bangladesh/ unicentrico	Junho a agosto 2020/ 3 meses	PCR + dentro de 3 dias da inscrição; casos leves e moderados	400/ 18 anos ou mais, ambos sexos	Sem comorb	L e M/ Laboratorial	IVM 6 mg, 2X/dia/ 5 dias + doxiciclina	Tratamento padrão	Melhora precoce, recuperação tardia, deterioração clínica em 1 mês, PCR+ no dia 14
Medina 2021/ Colombia/ unicentrico	Julho a dez 2020/ 21 dias	leve (sintomas iniciados nos 7 dias anteriores, sem uso de ivermectina)	400 randomizados, 398 analisados/ 37 anos (29-48), 231 mulheres, 167 homens	75 obesos, 53 hipert., 15 tireop.12 DPOC, 22 diabético, 7 cardiopata	L/laboratorial	0,3 mg/ kg/dia/ 5 dias	Tratamento padrão	Resolução completa dos sintomas; deterioração clínica, óbito, hospitalização ou necessidade de oxigênio
Mohan 2020/ India/ uni	julho a setembro 2020/28 dias	>18 anos; L ou M; SpO2> 90%; sem hipotensão	125/ 111 H, 14 M Idade média: 35,3 anos	HAS = 16 DM = 11	L= 80 M= 45/ Laboratorial	Grupo 1: ivermectina 12mg dose única	Placebo	Carga viral e conversão do PCR (5 dia), PCR (3 e 7 dia); tempo para resolução dos sintomas; frequência de piora clínica; quadro clínico no dia 14; dias sem internação .
Niaee 2020/ Irã / Multi	Julho 2020/ 45 dias	> 18 anos, Sintomas clínicos sugestivos, COVID-19 leve a severa confirmada por TC ou PCR	90 H, 90 M, Idade média: 56 anos (45-67 anos)	Ni	L, M, G/ laboratorial	G1- IVM 0,2 mg/kg/dose única. G2- IVM 0,2 mg/kg/1º, 3º e 5º dia, G3- IVM 0,4 mg/kg dose única. G4- IVM 0,4, dia 1, 0,2mg/kg, 3º e 5º dia.	G1- Hidroxicloroquina 200 mg/kg/2X dia G2-Placebo	Tempo de hospitalização Tempo de recuperação dos sintomas Mortalidade
Okumus 2020/Turquia/ Multi	Maio a setembro 2020/ 10 dias	Sp O2< 90%, Achados de Covid a TC, neces. VM, disfunção aguda de órgãos	36 IVM, 21 H, 30 controle, 19 H/ IVM 58+-12 anos, contr. 66+-13 anos	Diabetes, HAS, doença coronariana ICC, DPOC, malignidade imunodeficiência	G/ Clínico laboratorial	0,2 mg / kg / dia, por 5 dias.	HCQ Favipiravir	Extubação frequência respiratória <26, SpO2 ar amb.> 90%, - PaO2 / FiO2> 300 em pacientes recebendo oxigênio, - presença de pelo menos dois dos critérios de redução de 2 pontos no SOFA
Podder 2020/ Bangladesh/ Uni	Maio 2020 a Julho 2020/ 3 meses.	RT-PCR+; Doença leve a moderada; idade>18a	62 particip; Idade: 39,16±12,07 anos; 44H e 18M	Ni	L: 50 / M: 12; diagnostico laboratorial	Dose única dia 1 randomização 0,2mg/Kg doxiciclina	Cuidado usual	Tempo p/ resolução de sintoma; tempo necessário p/resolução total (após recrutamento e após início dos sintomas); PCR negativo no 10º dia

Ravikirti 2021/ India/ Uni	Agosto a outubro 2020	(>18 anos) admitidos com Covid-19 leve a moderada (SaO <sub>2</sub> > 90% em ar ambiente, FR < 30 irpm e sem sinais de choque) sem contraindicação a IVM	112; 81 homens e 31 mulheres/ Idade 52,5 +- 14,7	39 HAS ; 40 DM ; 10 DAC ; 2 IC ; 3 DRC ; 0 AVE ; 0 DPOC ; 1 Asma ; 6 Câncer ; 18 outras	L ou M ; diagnóstico clínico e laboratorial	12mg nos dias 1 e 2 de admissão.	Placebo	teste RT-PCR negativo no dia 6 pós admissão, status de sintomas no dia 6 pós admissão (assintomático x continua sintomático), alta hospitalar no dia 10, admissão em UTI, necessidade de VM e mortalidade intra-hospitalar.
----------------------------	-----------------------	--	--	---	---	----------------------------------	---------	---

## Estudos excluídos

Foram excluídos 64 estudos pelas seguintes razões: 20 estudos eram observacionais, 14 estudos não apresentavam os desfechos de interesse e 30 estudos ainda se encontravam em andamento.

## Risco de viés nos estudos incluídos

Dos 15 estudos incluídos o risco de viés para a geração de sequência aleatória foi baixo em nove estudos, alto em quatro e incerto em dois. Para a ocultação da alocação foi baixo em oito estudos, alto em três e incerto em quatro. Para cegamento dos participantes e profissionais foi baixo em sete estudos, alto em seis e incerto em dois, e para os avaliadores de desfecho foi baixo em seis estudos, alto em três e incerto em seis. Para desfechos incompletos foi baixo em 11 estudos, alto em dois e incerto em dois. Para relato de desfecho seletivo foi baixo em oito estudos, alto em um e incerto em seis. As outras fontes de viés foram baixas em oito estudos e incertas nos outros sete. (Quadro 2)

## Quadro 2- Risco de viés dos estudos incluídos (alto, incerto e baixo)

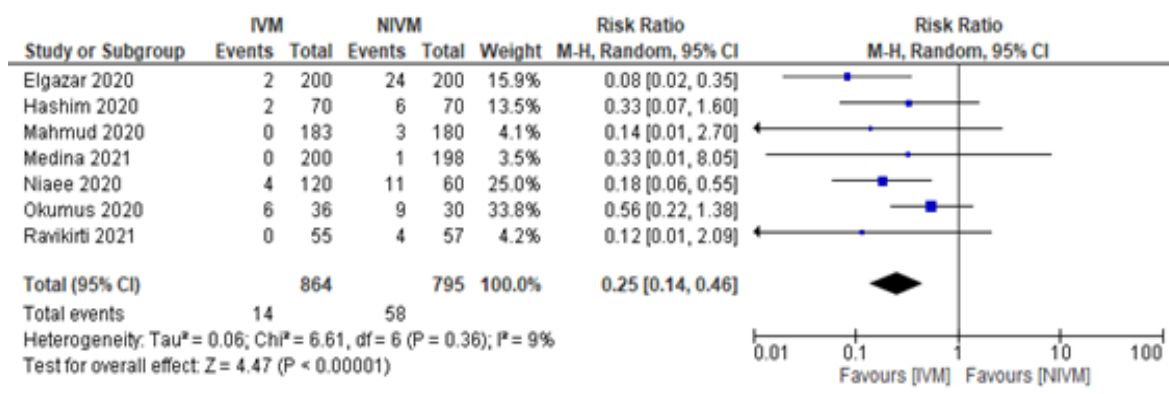
	Geração de sequência aleatória	Ocultação da alocação	Cegamento dos participantes e profissionais	Cegamento dos avaliadores de desfecho	Desfechos incompletos	Relato de desfecho seletivo	Outras fontes de viés
1- Ahmed 2020	I	I	I	I	B	A	I
2- Babalola 2021	B	B	B	B	B	I	I
3- Chaccour 2021	B	B	B	I	B	B	I
4- Chachar 2020	B	I	A	A	B	I	I
5- Chowdhury 2021	A	A	A	I	I	I	B
6- Elgazar 2020	I	I	I	I	B	I	I
7- Hashim 2020	A	A	A	A	B	B	I
8- Krolewiecki 2020	B	B	A	B	A	B	B
9- Mahmud 2020	B	B	B	B	B	B	B
10- Medina 2021	B	B	B	B	B	B	B
11- Mohan 2020	B	B	B	B	B	B	B
12- Niaee 2020	B	B	B	I	B	I	I
13- Okumus 2020	A	I	A	I	B	B	B
14- Podder 2020	A	A	A	A	A	I	B
15- Ravikirti 2021	B	B	B	B	I	B	B

Legenda: A- Alto, I- incerto, B- baixo

## Efeito das intervenções

### Desfecho Mortalidade

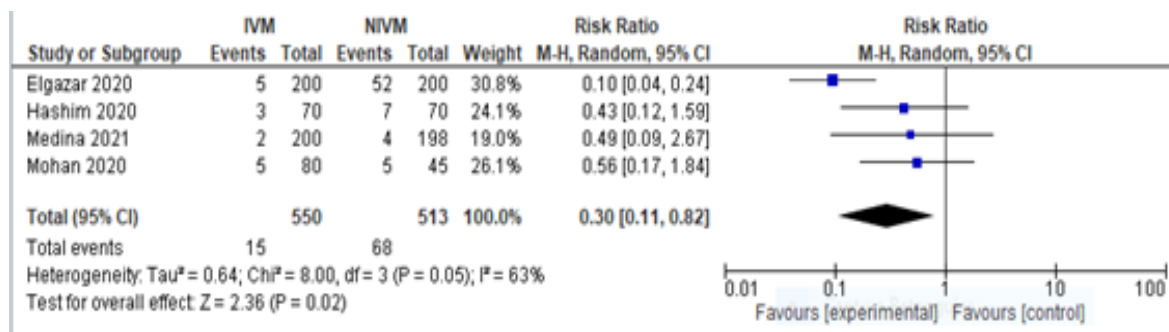
O desfecho mortalidade foi avaliado por 7 estudos, com 1659 participantes. A metanálise para esse desfecho encontra-se na figura 2



**Figura 2:** Metanálise do desfecho mortalidade. A mortalidade foi 75% maior no grupo controle, podendo variar de 54% até 86% maior (RR 0,25, IC 95% 0,14 a 0,46, I<sup>2</sup> =9%, 7 estudos, 1659 participantes).

### Progressão da doença para fase mais grave

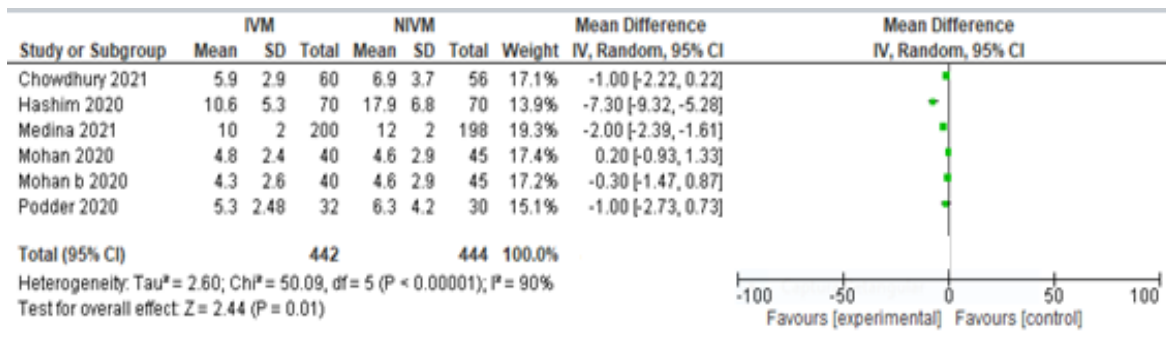
O desfecho progressão da doença para fase mais grave foi avaliado por 4 estudos, com 1063 participantes. A metanálise para esse desfecho encontra-se na figura 3.



**Figura 3:** Metanálise do desfecho progressão da doença para fase mais grave. A progressão foi 70% maior no grupo controle, podendo variar de 18 até 89% maior (RR 0,30 , IC 95% 0,11 a 0,86, I<sup>2</sup> =63%, 4 estudos, 1063 participantes).

### Tempo de recuperação dos sintomas

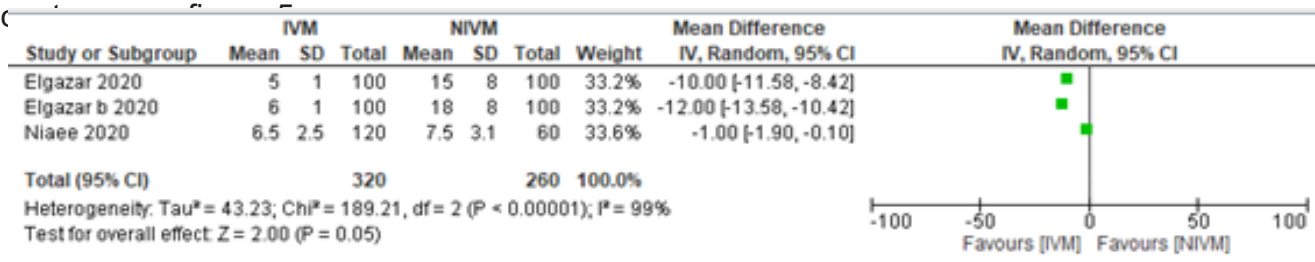
O desfecho tempo de recuperação dos sintomas foi avaliado por 5 estudos, com 841 participantes, mas um dos estudos (Mohan 2020) estudou separadamente duas dosagens de ivermectina, assim consta 2 vezes na metanálise, a segunda como Mohan b, e como foi usada a mesma comparação do controle, para não ficarem somados duas vezes esse controle, foi retirado do total de participantes encontrado na metanálise (886 - 45). O gráfico de floresta para esse desfecho encontra-se na figura 4.



**Figura 4:** Desfecho tempo de recuperação dos sintomas. Para este desfecho não foi possível realizar a metanálise devido a elevada heterogeneidade entre os estudos (90%), assim foi apresentado o gráfico de floresta com a diferença média e intervalo de confiança dos estudos individuais sem a metanálise.

### Tempo de internação

O desfecho tempo de internação foi avaliado por 2 estudos, com 580 participantes, mas um dos estudos (Elgazar 2020) estudou separadamente doença menos grave e doença mais grave, assim consta 2 vezes na metanálise, a segunda como Elgazar b. O gráfico de floresta para esse desfecho enc



**Figura 5:** Desfecho tempo de internação. Para este desfecho não foi possível realizar a metanálise devido a elevada heterogeneidade entre os estudos (99%), assim foi apresentado o gráfico de floresta com a diferença média e intervalo de confiança dos estudos individuais sem a metanálise.

Os desfechos necessidade de internação, necessidade de UTI e necessidade de intubação não foram avaliados nos estudos incluídos.

Não foi possível realizar análise de subgrupos segundo a gravidade pela carência de estudos com separação de casos leves e moderados dos casos graves.

## 1 Summary of findings

Ivermectina compared with não ivermectina for Covid 19						
Patient or population: pacientes with Covid 19						
Settings: Ambulatorial e hospitalar						
Intervention: Ivermectina						
Comparison: Qualquer tratamento sem ivermectina						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	[NIVM]	[IVM]				
Mortalidade acompanhamento (1 a 3 meses)	73 per 1000	18 per 1000 (10 to 34)	RR 0,25 (0,14 a 0,46)	1659 (7)	[Delete as appropriate] ⊕⊕⊕⊕ moderate	Rebaixado 1 nível devido ao risco de viés

**Figura 6:** Qualidade da evidência pelo sistema GRADE. A evidência do desfecho mortalidade foi considerada moderada, pois foi rebaixado um nível devido à limitação metodológica (risco de viés). Os outros fatores que podem rebaixar a evidência (Inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação) não foram encontrados. Portanto existe evidência moderada de que a ivermectina reduz a mortalidade nos pacientes acometidos pela Covid-19.

### Força da recomendação

Análise dos fatores determinantes da força da recomendação:

- 1- O problema é prioritário, pois no Brasil estão morrendo mais de 2000 pessoas por dia de Covid-19.
- 2- Foi considerado o desfecho crítico que é a mortalidade.
- 3- O balanço entre benefícios e riscos pende para o uso da ivermectina, pois a droga reduz a mortalidade e tem pouquíssimos efeitos indesejáveis.
- 4- Existe uma variação muito significativa da mortalidade entre a intervenção e controle.
- 5- A utilização de recursos favorece o uso da ivermectina, pois é uma droga muito barata quando comparada as drogas já aprovadas pela Anvisa.
- 6- Quanto à equidade, também há favorecimento da ivermectina, pois sendo uma droga de baixo custo, tanto o rico como o pobre tem condições de comprá-la.
- 7- Quanto à viabilidade também há favorecimento para a ivermectina, por ser uma droga de uso ambulatorial, tomada por via oral e é bem tolerada, diferentemente das outras drogas já citadas que necessitam de hospitalização.
- 8- Quanto a aceitabilidade que depende tanto do paciente como do prescritor, é que poderemos ter algum problema, mas não devido a aceitabilidade da droga, mas sim devido a politização, pois aqueles que apoiam um político vão para um lado, e os que apoiam outro vão para o outro lado, e a imprensa quer dar palpite em tudo.

Assim sendo a recomendação é **FORTE** para uso da ivermectina para tratamento da Covid-19.

**Por fim, de posse dos resultados passamos a escrever a discussão.**

**A Cochrane preconiza a discussão estruturada, que é composta por cinco subtítulos:** Resumo dos principais resultados, Completude e aplicabilidade da evidência, Qualidade da evidência, Potenciais vieses no processo de revisão, Acordos e desacordos com outros estudos ou revisões.

## DISCUSSÃO

### Resumo dos principais resultados

Esta revisão foi baseada em 15 estudos, com 1848 participantes sendo cinco multicêntricos e 10 unicêntricos, sendo quatro realizados em Bangladesh, dois na Índia e um em cada um dos países: Nigéria, Espanha, Paquistão, Egito, Iraque, Argentina, Colômbia, Irã e Turquia. Cinco deles utilizaram como controle um placebo, cinco usaram cuidados usuais, quatro usaram hidroxiquina e um usou antivirais. Dois dos estudos que usaram hidroxiquina também usaram antiviral e grupo com placebo. O risco de viés encontrado nos 15 estudos, somando-se os sete domínios foi baixo em 57, alto em 19 e incerto em 29. A mortalidade e progressão da doença para fase mais grave foi maior no grupo que não recebeu ivermectina. Não foi possível combinar os estudos para realizar metanálise nos desfechos tempo de recuperação dos sintomas e tempo de internação devido à alta heterogeneidade entre os estudos, e para os outros três desfechos secundários não foram encontrados dois ou mais estudos a serem combinados.

### Completude e aplicabilidade da evidência

Raramente vamos encontrar uma revisão sistemática em que não é sugerido mais estudos de boa qualidade para que a evidência fique mais robusta, e esta poderia seguir a mesma linha, mas no momento atual podemos dizer que a evidência poderia ser considerada completa devido à gravidade da doença e a segurança do medicamento. Talvez melhorasse a completude da evidência com estudos comparando dosagens e tempo de utilização da droga. Quanto à aplicabilidade, esta droga foi aplicada em população adulta, mas não é uma droga nova, está sendo redirecionada para a Covid-19, e sabemos que as crianças com mais de 15 quilogramas podem recebê-la para outras doenças, portanto a aplicabilidade é para toda população acima de 15 quilogramas, que é a recomendação da bula, e talvez mais importante ainda para as crianças, que ainda não estão sendo vacinadas, e provavelmente vai demorar muito ainda para que isso ocorra. Outro aspecto é “como ela será aplicada, em qual dosagem?”, vimos que em todos esses estudos a dosagem ficou dentro da dose habitual utilizada para outras moléstias, entre 0,2 e 0,4 mg/ kg de peso, portanto não será um tratamento nem mais oneroso e nem mais tóxico. Outro aspecto da aplicabilidade é o local da aplicação, que é ambulatorial sem necessidade de estar junto de um profissional de saúde, o que é diferente das drogas já aprovadas pela Anvisa que exigem internação, portanto a ivermectina é custo-efetiva.

## Qualidade da evidência e força da recomendação

A **qualidade da evidência** que favorece o uso da ivermectina no desfecho mortalidade avaliada pelo sistema GRADE foi considerada **moderada**. Dos cinco fatores que podem reduzir o nível de evidência para a mortalidade o único encontrado foi a limitação metodológica (risco de viés), por isso foi rebaixado um nível. Os outros fatores (Inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação) não foram encontrados, pois a heterogeneidade foi baixa (9%), não houve evidência indireta nem relacionada ao paciente e nem a intervenção, não houve grande imprecisão, pois o intervalo de confiança não foi amplo (0,14 a 0,46), e mesmo que o resultado fosse o extremo 46%, teríamos reduzido a mortalidade a 46% quando comparado ao grupo que não usou ivermectina. Assim existe evidência moderada de que a ivermectina reduz a mortalidade nos pacientes acometidos pela Covid-19.

Quanto à **força da recomendação** podemos afirmar que ela é forte, pois o problema é prioritário devido ao desfecho clínico crítico que é a mortalidade pela Covid 19 ser alto. Os benefícios da droga superam os riscos, pois a ivermectina já é usada há mais de 30 anos nessa dosagem para diversas moléstias de menor importância sem ter demonstrado efeitos colaterais graves. A variação da mortalidade entre o grupo que recebeu ivermectina e o que não recebeu foi muito significativa. Devido ao preço baixo da ivermectina, e ao alto preço dos dois tipos de tratamento já aprovadas pela Anvisa (anticorpos monoclonais e rendesivir), o SUS dispenderia muito menos recursos com a utilização da ivermectina, e sendo uma droga barata a equidade estaria garantida, pois qualquer brasileiro consegue tomar ivermectina, que custa ao redor de 20 reais a caixa com 4 comprimidos, mas pouquíssimos conseguem fazer tratamento com anticorpos monoclonais ou Rendesivir. O tratamento é viável, pois é usado em ambiente ambulatorial por via oral e é bem tolerado. Quanto a aceitabilidade podemos ter parte da população que não aceite, não devido à efeitos indesejáveis, mas devido a politização, e o papel da imprensa querendo dar palpite em tudo, quando na realidade deveria simplesmente informar sem tomar partido, pois não é esta a sua função, e nem tem capacidade para tal.

## Potenciais vieses no processo de revisão

Existem algumas limitações com esta revisão. Vários dos estudos não forneceram descrições completas dos métodos, aumentando o risco de viés. Isto nos levou a baixar a qualidade da evidência. A interpretação geral dos achados foi dificultada devido à variabilidade nos participantes, tratamento e variabilidade dos grupos comparadores. A análise de subgrupos com participantes e tratamentos semelhantes não foi possível devido à carência de estudos com características semelhantes. Alguns estudos relataram desfechos contínuos como medianas e intervalos interquartílicos, não sendo possível incluir esses dados na metanálise. Esses desfechos poderiam ser apresentados de forma narrativa, pois estes dados tendiam a favorecer a ivermectina, mas como no método não nos propusemos a fazer análise qualitativa, o favorecimento do uso da ivermectina pode estar subestimado.

## Acordos e desacordos com outros estudos ou revisões

Até o momento, seis outras revisões do uso de ivermectina para covid-19 foram publicadas, uma ainda em 2020<sup>37</sup>, e as outras em 2021<sup>38-42</sup>, três já revisadas por pares<sup>37,38,42</sup>. Em cinco delas foi

observado que a ivermectina pode reduzir o risco de morte no tratamento da covid-19, somente em uma delas que realizou a metanálise só com estudos observacionais<sup>40</sup> não houve favorecimento à ivermectina. O estranho é que nessa revisão são incluídos vários ensaios clínicos randomizados que estão também nas outras revisões, mas os autores não os incluem na metanálise. Além dessas revisões, os resultados de vários estudos observacionais controlados são consistentes com as evidências existentes e sugerem melhores resultados se tratados com ivermectina<sup>43-45</sup>. Acaba de ser publicada em 28 de junho de 2021 outra revisão sistemática<sup>46</sup> cuja metanálise para mortalidade traz nove mortes em 425 pacientes que receberam ivermectina contra 22 em 365 pacientes que não receberam. A RR foi 0,37(IC 95% 0,12 a 1,13),  $I^2= 16\%$ , como o IC da RR ultrapassa a linha de nulidade não existe favorecimento para nenhum dos grupos, mas nessa revisão ficaram faltando quatro estudos<sup>27,28,30,34</sup>, e se colocados esses estudos na metanálise teremos uma RR de 0,25 (IC 95% 0,12 a 0,49),  $I^2= 20\%$ , como o IC fica à esquerda existe favorecimento para a ivermectina.

Um estudo epidemiológico feito por dois americanos<sup>47</sup> que comparam populações que usam profilaticamente a IVM mostrou que essas populações tem uma incidência significativamente menor de COVID-19. O uso profilático de ivermectina contra infecções parasitárias é mais comum na África, e o estudo mostra que a correlação relatada é altamente significativa, tanto quando comparada entre as nações africanas bem como em um contexto mundial. Os autores sugerem que isso pode estar relacionado à capacidade da ivermectina de inibir a replicação do SARS-CoV-2, o que provavelmente leva a taxas de infecção mais baixas. No entanto, outras vias devem existir para explicar a persistência de tal efeito inibidor após os níveis séricos de ivermectina terem caído. É sugerido pelos autores que a ivermectina seja avaliada para uso profilático potencial enquanto nem todos tenham condições de ser vacinados.

Um estudo coorte feito na Argentina<sup>48</sup> com 167 pacientes com Covid-19 que receberam Ivermectina como tratamento mostrou os seguintes resultados: dos 135 com doença leve nenhum progrediu para caso mais grave e não necessitaram hospitalização, dos 32 moderados a graves, um morreu, que já tinha sido incluído em estado grave, os outros 31 sobreviveram sem piora do quadro. Nesta coorte a mortalidade foi de 0,59%, sendo que a mortalidade na Argentina era na época de 2,1%.

Outro estudo realizado na Índia<sup>49</sup> mostra os benefícios da utilização da combinação de doxiciclina e ivermectina na infecção por COVID-19 leve a moderada em termos de recuperação precoce com base no tempo de resolução dos sintomas e na duração média de internação hospitalar. A nosso ver a melhor das revisões sistemáticas até o momento foi realizada no Reino Unido por Andrew Bryant e colaboradores<sup>41</sup>, tendo como coautores três consultores em medicina baseada em evidências, entre eles se destaca Thereza Lawrie. Segundo a Equipe TrialSite publicada em 13 de março de 2021<sup>50</sup> esses pesquisadores do Reino Unido também podem ter experimentado uma forma de viés, já que estavam para serem aceitos no Lancet Respiratory Medicine, quando foram informados no último minuto que não tinham dados suficientes.

**A seguir passamos as conclusões que englobam as implicações para a prática e para a pesquisa:**

## CONCLUSÕES

A ivermectina mostrou-se efetiva no tratamento da Covid-19, reduzindo a mortalidade provocada pela doença.

### Implicações para a prática

A recomendação do uso da ivermectina no tratamento da Covid-19 para a redução da mortalidade é forte.

### Implicações para a pesquisa

Novas drogas que tenham efetividade maior que a ivermectina deveriam ser testadas para tratamento da Covid-19. No momento atual (julho de 2021) acreditamos que o uso de placebo nos ensaios clínicos para novas drogas seria antiético, desde que a ivermectina já se mostrou efetiva e isenta de efeitos colaterais graves, portanto o controle deveria ser a ivermectina. Ensaios clínicos poderiam ser realizados para determinar qual a dosagem ideal e tempo de tratamento com a ivermectina.

**E por fim são colocadas as referências bibliográficas citadas no estudo:**

### Referências

1. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
2. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv [Preprint]*. 2021 [cited 2021 Jan 27]. doi: 10.1101/2021.01.26.21250494.
3. Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal antibodies for prevention and treatment of COVID-19. *JAMA*. 2020;324(2):131-2. doi: 10.1001/jama.2020.10245.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus COVID - 19: Remdesivir para tratamento de pacientes com COVID-19 [Internet]. Brasília: Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE; 2020 [cited 2021 Jun 30]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/redemsevir-covid19-atualizacaob-1-pdf>
5. Crump A, Omura S. Ivermectin, 'wonder drug' from Japan: the human use perspective. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2011;87:13-28.
6. Mastrangelo E, Pezzullo M, De Burghgraeve T, Kaptein S, Pastorino B, Dallmeier K, et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:1884-94. doi: 10.1093/jac/dks147.
7. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin  $\alpha/\beta$ -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J*. 2012;443(3):851-6. doi: 10.1042/BJ20120150.
8. Tay MY, Fraser JE, Chan WK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res*. 2013;99(3):301-6. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.06.002.
9. Götz V, Magar L, Dornfeld D, Giese S, Pohlmann A, Höper D, et al. Influenza a viruses es-

cape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Sci Rep.* 2016;6:23138. doi: 10.1038/srep23138.

10. Varghese FS, Kaukinen P, Gläsker S, Bessalov M, Hanski L, Wennerberg K, et al. Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses. *Antiviral Res.* 2016;126:117-24. doi: 10.1016/j.antiviral.2015.12.012.

11. Atkinson SC, Audsley MD, Lieu KG, Marsh GA, Thomas DR, Heaton SM, et al. Recognition by host nuclear transport proteins drives disorder-to-order transition in Hendra virus V. *Sci Rep.* 2018;8(1):358. doi: 10.1038/s41598-017-18742-8.

12. Lv C, Liu W, Wang B, Dang R, Qiu L, Ren J, et al. Ivermectin inhibits DNA polymerase UL42 of pseudorabies virus entrance into the nucleus and proliferation of the virus in vitro and vivo. *Antiviral Res.* 2018;159:55-62. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.09.010.

13. King CR, Tessier TM, Dodge MJ, Weinberg JB, Mymryk JS. Inhibition of human adenovirus replication by the importin  $\alpha/\beta$ 1 nuclear import inhibitor ivermectin. *J Virol.* 2020;94(18):e00710-20. doi: 10.1128/JVI.00710-20.

14. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin  $\alpha/\beta$ 1 heterodimer. *Antiviral Res.* 2020;177:104760.

15. 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;178:104787.

16. 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 [editorial]. *Antiviral Res.* 2020;178:104805. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104805.

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. doi: 10.1002/cpt.1889.

18. Arévalo AP, Pagotto R, Pórfido JL, Daghero H, Segovia M, Yamasaki K, et al. Ivermectin reduces in vivo coronavirus infection in a mouse experimental model. *Sci Rep.* 2021;11(1):7132. doi: 10.1038/s41598-021-86679-0.

19. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [Internet]. Bethesda: The Cochrane Collaboration; 2011 [cited 2019 Feb 27]. Available from: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>

20. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Nat Cancer Inst.* 1959;22:719-48.

21. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ, GRADE Working Group. What is 'quality of evidence' and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008;336(7651):995-8.

22. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, 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. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.191.

23. Babalola OE, Bode CO, Ajayi AA, Alakaloko FM, Akase IE, Otrofanowei E, et al. Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double-blind, dose-response study in Lagos. *QJM.* 2021:hcab035. doi: 10.1093/qjmed/hcab035.

24. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2021;32:100720. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100720.
25. Chachar AZK, Khan KA, Asif M, Khushbakht, Khaqan A, Basri R. Effectiveness of ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 patients. *Int J Sci*. 2020;9(9):31-5.
26. Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim R, Islam J, Guo D, He S. Randomized trial of ivermectin-doxycycline and hydroxychloroquine-azithromycin therapy on Covid19. *EJMO*. 2021;5(1):63-70.
27. Elgazzar A, Eltaweel A, Youssef SA, Hany B, Hafez M, Moussa H. Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of Covid-19 pandemic. *Res Square*. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-100956/v1.
28. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating covid-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv [Preprint]*. 2020 [Posted 2020 Oct 27; cited 2021 Jun 30]. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.26.20219345v1>
29. Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, Alonso D. Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with covid-19: a pilot randomised, controlled, open label, multicentre trial. *SSRN Electron J [Preprint]*. 2020 [Posted 2020 Nov 11; cited 2021 Jun 30]. Available from: <https://ssrn.com/abstract=3714649> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3714649>
30. Mahmud R. Clinical trial of ivermectin plus doxycycline for the treatment of confirmed Covid-19 infection [Internet]. *ClinicalTrial.gov*. 2020 [cited 2021 Jan 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04523831>
31. Lopez-Medina E, Lopez P, Hurtado IC. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19 [A Randomized Controlled Trial]. *JAMA*. 2021;325(14):1426-35. doi: 10.1001/jama.2021.3071.
32. Mohan A. Randomised controlled trial of ivermectin in hospitalised patients with covid19 [Internet]. *ClinicalTrial* number CTRI/2020/06/026001 [cited 2021 Jan 10]. Available from: [http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pdf\\_generate.php?trialid=44196&EncHid=&modid=&compid=%27,%2744196det%27](http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pdf_generate.php?trialid=44196&EncHid=&modid=&compid=%27,%2744196det%27)
33. Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult covid-19 patients: A randomized multi-centre clinical trial. *Res Square [Preprint]*. 2020 [Posted 2020 Nov 24; cited 2021 Jun 30]. doi: 10.21203/rs.3.rs-109670/v1.
34. Okumus N. Ivermectin for severe covid-19 management [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 20]. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04646109. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04646109>.
35. Podder CS, Chowdhury N, Mohim IS, Haque W. Outcome of ivermectin treated mild to moderate covid-19 cases: a single-centre, open-label, randomized controlled study. *IMC J Med Sci*. 2020;14(2):002. doi: 10.3329/imcjms.v14i2.52826.
36. Ravikirti, Ranjini R, Chandrima P, Raj R, Agarwal N, Biswas B, et al. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate covid-19 – A double blind randomized placebo-controlled trial. *medRxiv [Preprint]*. 2021 [Posted 2021 Jan 9]. doi: 10.1101/2021.01.05.21249310.
37. Padhy BM, Mohanty RR, Das S, Meher BR. Therapeutic potential of ivermectin as add-on treatment in COVID 19: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23:462-9.

doi: 10.18433/jpps31457.

38. Kory P, Meduri GU, Varon J, Iglesias J, Marik PE. Review of the emerging evidence demonstrating the efficacy of ivermectin in the prophylaxis and treatment of covid-19. *Am J Ther*. 2021;28(3):e299-318. doi: 10.1097/MJT.0000000000001377.

39. Hill A, Abdulmir A, Ahmed S, Asghar A, Babalolaet OE, Basri R, et al. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. *Research Square [Preprint]*. 2021. doi:10.21203/rs.3.rs-148845/v1.

40. Castañeda-Sabogal A, Chambergo-Michilot D, Toro-Huamanchumo CJ, Silva-Rengifo C, Gonzales Z, Barboza JJ. Outcomes of ivermectin in the treatment of covid-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Preprint]*. 2021. doi: 10.1101/2021.01.26.21250420

41. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham EJ, Mitchell S, Hill SR, et al. Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis to inform clinical guidelines. *Am J Ther*. 2021 Jun 17. doi: 10.1097/MJT.0000000000001402.

42. Kow CS, Merchant HA, Mustafa ZU, Hasan SS. The association between the use of ivermectin and mortality in patients with COVID 19: a meta analysis. *Pharmacol Rep*. 2021:1–7. doi: 10.1007/s43440-021-00245-z.

43. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. 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. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.009.

44. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, Dakhil BD, AIMashhadani MM, Aljabory AM, et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on therapy in covid-19 management (pilot trial). *medRxiv [Preprint]*. 2020. doi: 10.1101/2020.07.07.20145979.

45. Khan MSI, Khan MSI, Debnath CR, Nath PN, Mahtab MA, Nabeka H, Matsuda S, Akbar SMF. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*. 2020;56(12):828-30. doi: 10.1016/j.arbres.2020.08.007.

46. Roman YM, Burela PA, Pasupuleti V, Piscocoya A, Vidal JE, Hernandez AV. Ivermectin for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. Forthcoming 2021. doi: 10.1093/cid/ciab591.

47. Hellwig MD, Maia A. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. *Int J Antimicrob Agents*. 2021;57(1):106248. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.

48. Carvallo H, Hirsch R, Farinella ME. Safety and efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against Covid 19. *medRxiv [Preprint]*. 2020 [posted 2020 Sep 15; cited 2021 Jun 30]. Available from: doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.10.20191619>

49. Spoorthi V, Sasank S. Utility of ivermectin and doxycycline combination for the treatment of SARS- CoV-2. *IAIM*. 2020;7(10):177-82.

50. Bryant A, Lawrie TA, Dowswell T, Fordham E, Mitchell S, Hill SR, et al. Meta-analysis based on 'GRADE' method: low-to-moderate evidence ivermectin can help treat COVID-19. *TrialSiteNews [Internet]*. 13 Mar 2021 [cited 2021 Jun 30]. Available from: <https://trialsitenews.com/meta-analysis-based-on-grade-method-low-to-moderate-evidence-ivermectin-can-help-treat-covid-19/>

**A melhor medicina é a preventiva, e a vacina é a melhor prevenção.**

**Mas a doença continua, pois nenhuma vacina é 100% efetiva.**

**E para a doença a melhor medicina é o tratamento precoce.**

**E no momento (julho de 2021) o melhor tratamento precoce é a ivermectina.**

## Leituras recomendadas

1. Yagisawa M, Foster P, Hanaki H, Ômura S, Global trends in clinical studies of ivermectin in COVID-19. THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS 74-1 Mar. 2021.
2. Haruo Ozaki, Presidente da Associação médica de Tóquio. Fevereiro 2021. <https://trialsitenews.com/chairman-of-the-tokyo-medical-association-household-doctors-should-prescribe-ivermectin-to-treat-covid-19/>
3. Why Does the Pandemic Seem to Be Hitting Some Countries Harder Than Others? February 22, 2021 [https://www.newyorker.com/magazine/2021/03/01/why-does-the-pandemic-seem-to-be-hitting-some-countries-harder-than-others?campaign\\_id=9&emc=edit\\_nn\\_20210307&instance\\_id=27836&nl=the-morning&regi\\_id=155842733&segment\\_id=52986&te=1&user\\_id=6ef350fd1d-6141026784364f8bd20dd2](https://www.newyorker.com/magazine/2021/03/01/why-does-the-pandemic-seem-to-be-hitting-some-countries-harder-than-others?campaign_id=9&emc=edit_nn_20210307&instance_id=27836&nl=the-morning&regi_id=155842733&segment_id=52986&te=1&user_id=6ef350fd1d-6141026784364f8bd20dd2)

Para o item 3 vou colocar a observação que fiz sobre ele (veja abaixo):

Hoje, dia 8 de março de 2021, quando li “**The morning**” do **New York Times**, que trazia esta mensagem (traduzida):

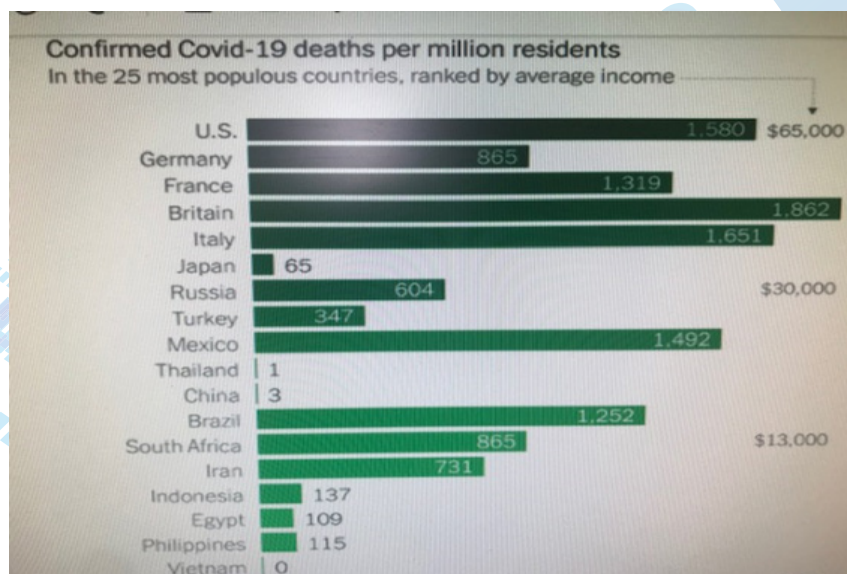
“Bom Dia. Por que o número de vítimas da Covid foi surpreendentemente baixo em grande parte da África e da Ásia?”

‘Uma novela policial epidemiológica’

É um dos maiores mistérios da Covid-19: por que o número de mortos tem sido relativamente baixo em grande parte da África e da Ásia?

Apesar de sua relativa falta de recursos, o vírus matou uma fração de pessoas nesses continentes quando comparado a Europa ou Estados Unidos:”

Veja a figura abaixo



## Lembrei-me de um artigo epidemiológico publicado recentemente por dois americanos no *International journal of antimicrobial agents*:

### **A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin**

Martin D. Hellwig a , \* , Anabela Maia b a Plymouth State University, 17 High Street, Plymouth, NH, USA b Rhode Island College, 600 Mount Pleasant Avenue, Providence, RI, USA

Este artigo compara populações que usam profilaticamente a IVM. Essas populações tem uma incidência significativamente menor de COVID-19. O uso profilático de ivermectina contra infecções parasitárias é mais comum na África, e o estudo mostra que a correlação relatada é altamente significativa, tanto quando comparada entre as nações africanas bem como em um contexto mundial. Os autores sugerem que isso pode estar relacionado à capacidade da ivermectina de inibir a replicação do SARS-CoV-2, o que provavelmente leva a taxas de infecção mais baixas. No entanto, outras vias devem existir para explicar a persistência de tal efeito inibidor após os níveis séricos de ivermectina terem caído. É sugerido pelos autores que a ivermectina seja avaliada para uso profilático potencial enquanto nem todos tenham condições de ser vacinados.

Isto nos remete a uma crônica do *The New Yorker*:

Coronavirus Chronicles

March 1, 2021 Issue

## Why Does the Pandemic Seem to Be Hitting Some Countries Harder Than Others?

*While the virus has ravaged rich nations, reported death rates in poorer ones remain relatively low. What probing this epidemiological mystery can tell us about global health.*

By Siddhartha Mukherjee

February 22, 2021 [https://www.newyorker.com/magazine/2021/03/01/why-does-the-pandemic-seem-to-be-hitting-some-countries-harder-than-others?campaign\\_id=9&emc=edit\\_nn\\_20210307&instance\\_id=27836&nl=the-morning&regi\\_id=155842733&segment\\_id=52986&te=1&user\\_id=6ef350fd1d6141026784364f8bd20dd2](https://www.newyorker.com/magazine/2021/03/01/why-does-the-pandemic-seem-to-be-hitting-some-countries-harder-than-others?campaign_id=9&emc=edit_nn_20210307&instance_id=27836&nl=the-morning&regi_id=155842733&segment_id=52986&te=1&user_id=6ef350fd1d6141026784364f8bd20dd2)

◆ Nessa crônica são sugeridas varias hipóteses para essa diferença:

1-Baixa expectativa de vida nesses países- bastante razoável, pois os países que tem população mais jovem vão ter menor mortalidade, mas se compararmos a expectativa de vida da Índia e México que são muito parecidas vamos ver que a mortalidade no México é dez vezes maior que na Índia.

2-Subnotificação- também razoável, pois as mortes por todas as causas aumentaram, mas análise na Índia mostrou que o aumento das mortes foi de pessoas jovens, na zona rural e homens. Citação da crônica: **“Na Índia, por exemplo, as principais cidades mantêm estatísticas sobre a mortalidade geral - independentemente da causa - e aumentou menos do que em muitos países mais ricos . Os dados sugerem que Delhi e Mumbai têm “uma taxa de mortalidade de Covid muito mais baixa do**

*que nos EUA”, disse-me o Dr. Prabhat Jha, que dirige o Centro de Pesquisa em Saúde Global do Hospital St. Michael’s em Toronto.”*

3-Memória imune- células T teriam reatividade cruzada que dariam proteção contra o covid 19, citam inclusive uma ilha da Itália que teve uma grave infecção no passado, e que todos foram protegidos do covid 19, enquanto a mortalidade pela doença era altíssima em toda Itália .

4-Baixa carga viral- citam que nesses países pobres e quentes a ventilação é mais ao ar livre, e assim ao contrário das aglomerações, os acometidos receberiam uma menor carga viral.

Portanto varias podem ser as causas dessa diferença de severidade da doença entre países ricos e pobres, mas uma coisa é certa, não podemos mudar os itens 1, 2 e 3, mas o 4 podemos: “ A Ivermectina sabidamente diminui a replicação viral, portanto se toda a população do estado de São Paulo tomasse a droga hoje talvez até conseguíssemos evitar o fechamento de todo o comércio”.

E aqui está uma frase sabia desta crônica:

*Acima de tudo, o que é necessário é humildade em face de um corpo de evidências em evolução complexa. A pandemia pode muito bem derivar ou mudar para algo que desafia nossos melhores esforços para modelá-la e caracterizá-la. Como Patrick Walker, do Imperial College London, enfatizou: “Novas cepas irão mudar o número e a infecciosidade ainda mais”.*

*“E infelizmente em nosso amado Brasil os senadores que não estudaram e não sabem nada da doença acham que sabem tudo, podem ditar regras com toda pompa. Quem se exalta será humilhado e quem se humilha será exaltado”.*



A LEITURA RECOMENDADA NUMERO 1, COMO É BASTANTE LONGA EU TRADUZI AS PARTES QUE MAIS INTERESSAM:

## **Global trends in clinical studies of ivermectin in COVID-19** (Tendências globais em estudos clínicos da ivermectina em Covid-19)

Morimasa Yagisawa, Ph.D.1,2, Patrick J. Foster, M.D.2,  
Hideaki Hanaki, Ph.D.1 and Satoshi Ōmura, Ph.D.1

Este artigo de revisão foi escrito por japoneses da Kitasato University e Keio University, dentre eles o premio Nobel de medicina de 2015 Satoshi Ōmura. Começa contando toda a história da pandemia com datas precisas do aparecimento desde Wuhan na China até se expandir para todo o mundo. Comenta dos agentes terapêuticos e das principais vacinas para Covid 19, fala sobre o uso "off-label" (uso para outro propósito daquele da bula) que é comum e já aconteceu com varias drogas, e faz um apanhado histórico do que está acontecendo com a ivermectina, que procurei sintetizar aqui. Todos os números entre parênteses são os números das 167 referências que podem ser encontradas no final do artigo. Grifei em amarelo as frases que achei importantes, e para aqueles que quiserem ler no celular a digitação esta em vermelho. Além disso, deixei em negrito as frases mais intrigantes.

### **Desenvolvimento de ensaios clínicos em todo o mundo**

**A publicação dos resultados do primeiro ensaio clínico de ivermectina para COVID-19 no mundo foi um estudo observacional conduzido em quatro hospitais relacionados no sul da Flórida, EUA. A taxa de mortalidade de 173 pacientes no grupo ivermectina foi de 15,0%, que foi significativamente ( $p < 0,03$ ) inferior a 25,2% de 107 pacientes no grupo controle.** Este resultado foi publicado como uma pré-impressão do medRxiv em 6 de junho de 2020, mas seu valor não foi reconhecido na época porque ainda não havia sido revisado por pares. Após revisão por pares, **foi publicado na prestigiosa revista Chest no dia 13 de outubro.**

Desde então, vários ensaios clínicos foram realizados em vários países ao redor do mundo. Em 30 de janeiro de 2021, um total de 91 ensaios (4 foram retirados) em 27 países foram registrados nesses locais de registro. Existem 43 estudos na fase 3 e 27 estudos na fase 2, junto com 17 estudos observacionais. Isso inclui 80 estudos conduzidos para fins terapêuticos e 11 com o propósito de prevenir o aparecimento de doenças em contatos próximos e profissionais de saúde.

Além disso, **até o dia 27 de fevereiro, os resultados de 42 ensaios clínicos, incluindo aproximadamente 15.000 pacientes (estudos registrados e não registrados) foram submetidos a uma meta-análise após a exclusão de fatores de viéses. Verificou-se que 83% mostraram melhorias com o tratamento precoce, 51% melhoraram durante o tratamento em estágio final e houve uma taxa de prevenção de início de 89% observada.** Isso confirma a utilidade da ivermectina. **Como é uma meta-análise baseada em 42 estudos, estima-se que a probabilidade desse julgamento abrangente estar errado é tão baixa quanto 1 em 4 trilhões.** Além disso, **duas metanálises separadas também mostraram a utilidade da ivermectina e suas conclusões foram apresentadas à OMS e ao FDA dos EUA com um pedido de expansão da indicação de ivermectina no tratamento de COVID-19.**

Até 20 de abril de 2020, havia 605 ensaios clínicos em 557 indivíduos registrados no site para CO-

VID-19. Entre as listagens estavam as seguintes: 79 ensaios com medicamentos antimaláricos hidroxiclороquina e cloroquina, 9 ensaios com o medicamento antirreumático tocilizumabe, 5 ensaios com o medicamento anti-influenza favipiravir, 4 ensaios com a combinação anti-AIDS lopinavir / ritonavir, 9 ensaios do remdesivir, medicamento anti-Ebola para febre hemorrágica, em desenvolvimento pela Gilead, 9 ensaios do interferon  $\beta$ 1 do fármaco anti-polisclerose, e outros. No momento (20/4/2020), o assunto desta revisão, 4 ensaios clínicos de ivermectina foram registrados: um da Universidade de Bagdá no Iraque em um estudo(46) para investigar o efeito da adição de ivermectina a uma combinação de hidroxiclороquina e azitromicina, e três estudos por Tanta University, no Egito, para investigar o efeito da ivermectina em combinação com três medicamentos diferentes. Nunca se imaginou que mais de 50 outros ensaios também aconteceriam.

### **Busca por agentes terapêuticos e permissão para uso de emergência**

A Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos anunciou no dia 28 de março de 2020 que o reaproveitamento de dois medicamentos seria realizado. A cloroquina e a hidroxiclороquina deveriam ser disponibilizadas para uso no tratamento e prevenção do COVID-19. Isso foi conseguido pela concessão de permissão especial sob um processo de Autorização de Uso de Emergência (EUA) (47) com base no sistema de resposta a emergências sob a autoridade do Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS) dos EUA. No mesmo dia, o número cumulativo de pessoas infectadas nos Estados Unidos excedeu o da China e da Itália e foi o mais alto do mundo. O uso do sistema EUA foi elogiado. Em seguida, nos Estados Unidos, também com base nos EUA, remdesivir(48) no dia 1º de maio, plasma do paciente convalescente(49) no dia 23 de agosto, bamlanivimabe, um anticorpo monoclonal desenvolvido conjuntamente por Eli Lilly e Abcellera Biologics no Canadá em 9 de novembro(50), e um coquetel de anticorpos(51) desenvolvido pela Regeneron em 21 de novembro, todos foram disponibilizados para possível uso no tratamento de COVID-19. No entanto, o processo de EUA não leva em consideração ou exige materiais para provar eficácia e segurança. Devido a influências políticas e econômicas, tais investigações não são conduzidas antes da permissão de uso ser concedida.

Conseqüentemente, tornou-se mais tarde evidente que alguns dos medicamentos autorizados ao abrigo dos EUA nem sempre produziram os efeitos clínicos esperados. Para hidroxiclороquina e cloroquina, o FDA anunciou o cancelamento da EUA em um comunicado à imprensa em 15 de junho, menos de três meses após a EUA ter sido inicialmente emitida. Verificou-se que hidroxiclороquina e cloroquina, o fármaco combinado lopinavir / ritonavir, tocilizumabe e interferon  $\beta$ 1 têm eficácia limitada como agentes terapêuticos para COVID-19, com base nos resultados de um ensaio clínico em grande escala denominado ensaio Solidariedade(52) feito pela OMS. Embora houvesse relatos anteriores de resultados de testes negativos em relação aos efeitos de anticorpos monoclonais e plasma de pacientes convalescentes, foi relatado recentemente que resultados positivos foram obtidos em outros estudos em grande escala.

Embora a dexametasona não esteja incluída nos EUA, seu uso é recomendado pelas Diretrizes de Tratamento COVID-19 do NIH(53) e pela Infectious Diseases Society of America (IDSA) (54). A razão pela qual a dexametasona não foi designada como parte dos EUA é que ela é uma droga que já foi aprovada pelo FDA, e é considerada que o tratamento da inflamação pulmonar em pacientes gravemente enfermos com COVID-19 já é permitido como um “uso off label”. Explica-se, ainda,

que esse medicamento é amplamente utilizado como medicamento genérico há muito tempo e foi julgado que nenhuma empresa farmacêutica realiza os complicados procedimentos de aplicação necessários para ampliar a indicação do medicamento para COVID-19. A hidroxicloroquina também tem sido usada clinicamente por um longo período de tempo e existem muitas formulações genéricas disponíveis. Se também tivesse sido administrado como uma droga de “utilização off label”, em uma abordagem semelhante à usada com a dexametasona, a situação que resultou na revogação da designação EUA poderia ter sido evitada. Há críticas de que a hidroxicloroquina está sendo tratada de forma diferente devido à confusão das circunstâncias de emergência em torno da pandemia.

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (NCT04280705) com remdesivir foi conduzido pelo Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT-1) Study Group. Foi organizado em 60 instalações em 10 países. O resultado final foi publicado(55) e afirmou que o período médio de recuperação foi de 10 dias em 541 indivíduos no grupo remdesivir e 15 dias em 521 indivíduos no grupo de controle. Isso indica que o remdesivir foi significativamente superior ( $p < 0,001$ ) em seus efeitos desejados.

Como consequência, o FDA mudou o tratamento do remdesivir de EUA-designado para um medicamento oficialmente aprovado(56). Deve-se observar aqui que a designação da EUA é válida apenas sob o sistema de resposta de emergência emitido pelo HHS, e os medicamentos designados da EUA não podem ser usados novamente em circunstâncias normais, uma vez que a situação de emergência designada deixe de existir.

### **Ensaio clínico com ivermectina para COVID-19**

**Ivermectina, que foi aprovada pelo FDA como droga antiparasitária inibe o crescimento do vírus SARS-CoV-2 em cultura de células (Caly et al. of Royal Melbourne Hospital). Antiviral Research on the 3rd of April 2020.** Um dos co-autores do artigo, Wagstaff, da Universidade de Monash, é o virologista que descobriu(73) em 2012 que a ivermectina inibe especificamente a enzima importina  $\alpha / \beta$ , que é envolvida no processo de translocação para o núcleo da célula para a replicação do vírus HIV e dengue. É óbvio que eles estudaram a ação da ivermectina no mesmo vírus de RNA, SARS-CoV-2, e inibição do crescimento de SARS-CoV-2 comprovada com precisão pela ivermectina. A partir daí iniciaram-se os estudos clínicos com a IVM ao redor do mundo. Mas pelos estudos in vitro, a concentração da IVM foi de 15 a 30 vezes maior do que aquela que se consegue no plasma pelo uso de 0,2mg/kg, que é a dosagem normal usada na clínica. Foi argumentado (79) que a ação antiviral da ivermectina in vivo deve não apenas suprimir a replicação viral, mas que o envolvimento das funções de defesa do hospedeiro deve também ser considerado.

Os ensaios clínicos: tendências em ensaios clínicos globais registrados no US ClinicalTrials.gov são informações extremamente valiosas; após o primeiro registro pela Universidade de Bagdá no Iraque em 13 de abril, havia três universidades no Egito, uma na Índia e duas nos Estados Unidos. Foi reconhecido nestes protocolos de ensaios clínicos iniciados por médicos que itens objetivos são definidos para avaliação de desfechos, como redução da mortalidade, menor tempo de permanência na unidade de terapia intensiva, menor tempo de internação hospitalar e eliminação do vírus. Esses itens podem ser expressos quantitativamente. Como tal, o viés pode ser evitado e evidências do mundo real podem ser obtidas.

**Quando as condições pandêmicas pioraram rapidamente, havia uso ilegal e abuso de ivermectina**

na América do Sul. Foi negociado no mercado negro e as pessoas foram mesmo tomando preparações de ivermectina comercializadas apenas para uso animal. Portanto, o FDA dos EUA emitiu um aviso(80) sobre o perigo da utilização de preparações veterinárias.

A Kitasato University, com base no julgamento de que é necessário examinar o efeito clínico da ivermectina para prevenir a disseminação do COVID-19, solicitou à Merck & Co., Inc. que conduzisse ensaios clínicos de ivermectina para COVID-19 no Japão. Esta empresa tem prioridade para enviar uma inscrição para uma ampliação das indicações da ivermectina, uma vez que lhe foi conferida a aprovação original para a fabricação e comercialização da ivermectina. No entanto, a empresa afirmou não ter intenção de realizar esses ensaios clínicos. Como resultado, a Kitasato University decidiu realizar um ensaio clínico, cuja decisão foi publicada(81) no dia 12 de maio. Seguindo a decisão de iniciar os ensaios clínicos no Japão, a situação dos ensaios clínicos no exterior foi extensivamente investigada. Foi então descoberto, de forma algo surpreendente, que 14 ensaios já estavam registrados no ClinicalTrials.gov até 25 de maio. Entre eles, com exceção de dois ensaios nos Estados Unidos, todos os estudos foram conduzidos em países em desenvolvimento com um grande número de pacientes pobres. Também foi entendido que o uso de ivermectina, um medicamento barato para tratar COVID-19 poderia potencialmente render benefícios significativamente grandes. No entanto, olhando atentamente para os protocolos dos ensaios nesses países em desenvolvimento, todos eles são iniciados por médicos, e não por laboratórios, sendo comum a falta de fundos. Mesmo que os pacientes-alvo pudessem ser randomizados, o cegamento completo não seria possível devido à falta de mão de obra. Existem fortes tendências para não empregar métodos que envolvam vários testes de PCR caros. Julgamentos foram feitos para utilizar métodos de baixo custo, como mudanças na demanda de oxigênio e o número de dias necessários para melhorar os sintomas. No caso de desenvolvimento de um novo medicamento conduzido por uma empresa farmacêutica, o custo dos ensaios clínicos pode ser recuperado do lucro das vendas do novo medicamento após a comercialização. Portanto, mesmo que seja uma investigação cara e trabalhosa, ela é ativamente adotada. No entanto, em ensaios iniciados por médicos, não é possível esperar a recuperação dos custos, assim os testes são realizados da maneira mais barata possível. Embora os resultados desses estudos possam parecer, à primeira vista, de baixa qualidade e tendenciosos, os médicos envolvidos nesses estudos estão preocupados em evitar vieses e precisam entender a atitude de avaliar seriamente a eficácia e a segurança de um medicamento em estudo. Deve ser apreciado que eles estão realmente se esforçando para tratar e prevenir o aparecimento de COVID-19 em pacientes, sem fins lucrativos.

Como já mencionado acima em relação à visão do FDA sobre o uso clínico de dexametasona para COVID-19, o uso de medicamentos existentes, como a ivermectina, para doenças diferentes das indicações aprovadas na prática clínica é permitido como uso off-label. Como muitos médicos estão bem familiarizados com as respostas clínicas (evidências do mundo real) e entendem a possibilidade real do uso off-label, eles naturalmente desejam que a aprovação seja concedida para uma determinada doença. No entanto, uma lei pública específica que exige que os reguladores considerem medidas para uso off-label foi promulgada nos Estados Unidos em 2016. Nesta Lei (82,83) denominada 21st Century Cures Act. Public Law que exige que um Novo projeto clínico seja elaborado para justificar as evidências do mundo real. Posteriormente, as “evidências do mundo real” obtidas a partir de tais ensaios podem ser destinadas a “repropôr” os medicamentos existentes. Esta estipulação adverte que não se deve desconsiderar avaliações ou revisões que aderem à medicina

**baseada em evidências (MBE) que integra a experiência clínica. Infelizmente, a lei não foi aplicada devido à mudança de governo nos Estados Unidos e agora é tarde demais devido à pandemia de COVID-19.** Caso contrário, teria sido a prova mais adequada do seu significado legislativo.

### **Desenvolvimento de ensaios clínicos em todo o mundo**

Muitos ensaios clínicos iniciados por médicos estão sendo conduzidos sem registro nos sites oficiais de registro. **Os primeiros resultados de ensaios clínicos para ivermectina foram relatados em um estudo de coorte retrospectivo conduzido em quatro hospitais relacionados por Rajter e colegas no Broward Health Medical Center no sul da Flórida, EUA.** Foi relatado em um preprint medRxiv em 9 de junho e, após revisão por pares, foi publicado(84) sem quaisquer alterações online **em 13 de outubro na prestigiosa revista Chest.** O assunto do estudo foi uma comparação da mortalidade entre um grupo de 173 pacientes que recebeu ivermectina e um grupo controle de 107 recebendo apenas tratamento convencional (sem receber ivermectina). A taxa de mortalidade do grupo ivermectina foi de 15,0%, significativamente diferente de 25,2% do grupo controle ( $p=0,03$ ). As melhorias foram notáveis em casos graves; a mortalidade de 38,8% em 49 pacientes tratados com ivermectina foi significativamente diferente ( $p=0,001$ ) daquela de 80,7% em 26 pacientes sem tratamento com ivermectina.

A pesquisa dos estudos em andamento foi feita nas fontes mais importante de registros de estudos, o site US ClinicalTrials.gov e o banco de dados da OMS (International Clinical Trial Registry Platform: ICTRP) listando ensaios registrados em todo o mundo. Surpreendentemente, o ICTRP já havia registrado 11 estudos (5 na Índia, 2 no Irã, 2 na Espanha, 1 na Bulgária e 1 na Nigéria), e 7 desses estudos já haviam iniciado o recrutamento de pacientes. Desde então, o número de registros para ambos os sites de registro foi 5 em maio, 18 em junho, 7 em Julho, 12 em agosto, 5 em setembro, 3 em outubro, 5 em novembro, 5 em dezembro e 8 em janeiro de 2021. De acordo com o total até 30 de janeiro, são 57 estudos de 21 países (2 estudos foram cancelados) no site ClinicalTrials.gov e 36 estudos de 6 países no ICTRP. No total, 91 estudos de 27 países foram registrados. Existem 15 estudos na Índia: 10 estão em ensaios clínicos de fase 2 ou fase 3 e 5 são estudos observacionais. 12 desses estudos são para fins de tratamento e os outros 3 são para fins de prevenção da doença na equipe médica e familiares que entraram em contato com pacientes com COVID-19. O segundo maior número foi no Egito com 12, seguido pelo Irã com 10, Brasil com 7, e Argentina com 5 estudos.

### **Pesquisa e análise de resultados de ensaios clínicos globais**

No final de outubro de 2020, 44 estudos foram registrados no site ClinicalTrials.gov, e 31 estudos foram registrados com o ICTRP da OMS. No entanto, apenas 10 estudos concluíram o número planejado de casos, e apenas 7 estudos realmente publicaram seus resultados. Isso foi menos de 10% do total de estudos, tornando prematuro desenhar conclusões a partir desses dados publicados. Além disso, havia a necessidade de coletar os resultados de estudos clínicos não registrados. Durante este período, Andy Crump, autor de um artigo de revisão (86) discutindo os vários efeitos

de ivermectina diferente de ações antiparasitárias, encaminhou um rascunho do manuscrito de Juan Chamie. O artigo de Chamie descreveu a distribuição de ivermectina no Peru e o número de pacientes COVID-19 e mortes que mostram a situação real em relação ao uso generalizado de ivermectina na América do Sul. Em seguida, David Scheim, que propôs a hipótese (87) de que a ivermectina suprime formação de trombo periférico, suprimindo a reação de hemaglutinação do vírus SARS-CoV-2, nos contactou com sua proposta de colaborar com um grupo que considera as indicações clínicas de ivermectina para COVID-19 nos Estados Unidos.

### **Atividades da Aliança FLCCC**

Nos Estados Unidos, a EUA foi concedida para cloroquina e hidroxicloroquina no dia 28 de Março. Dez médicos na área de medicina de atendimento de emergência, incluindo Paul Marik, do Leste Virginia Medical School (EVMS) na Virgínia, estabeleceu o Frontline Covid-19 Critical Care Alliance (FLCCC) (88) no dia 5 de março. **O objetivo deste grupo era tratar pacientes COVID-19 com inflamação pulmonar pela administração de metilprednisolona por via intravenosa, vitamina C em alta dose por via intravenosa, vitamina B1 e heparina de baixo peso molecular sob um protocolo chamado "MATH+"**. Com foco nos excelentes resultados do estudo clínico da ivermectina por Rajter et al. no sul da Flórida, **o FLCCC investigou e analisou o progresso dos estudos clínicos da ivermectina sendo conduzida em vários países ao redor do mundo(89)**. Foi julgado que a administração de ivermectina por si só foi suficientemente eficaz para o tratamento ambulatorial e a prevenção do aparecimento em contatos próximos. **Com base nessa decisão, o FLCCC estabeleceu um novo protocolo(90) chamado "I-MASK+" no dia 31 de outubro**. Combina uma única dose oral de ivermectina com o uso de uma máscara para prevenir a propagação da infecção. **Foi relatado (91) que a ivermectina tem o potencial para resolver a pandemia COVID-19 em todo o mundo.**

**O presidente da FLCCC, Pierre Kory, foi convocado (92) como testemunha da Segurança Interna e Comissão de Assuntos Governamentais do Senado dos Estados Unidos** no dia 8 de dezembro. Naquela época, ele explicou os resultados dos ensaios globais de ivermectina na prevenção e tratamento COVID-19, e solicitados uma expansão inicial das indicações de ivermectina para tratar COVID-19 nos Estados Unidos. **Em particular, Kory reclamou que a ivermectina estava listada na Diretriz de Tratamento COVID-19 (93) estabelecida pelo NIH em 27 de agosto. No entanto, a recomendação foi negativa (contra usar)**. A influência do NIH é tão forte nos Estados Unidos que os médicos não poderiam nem mesmo realizar o uso off-label de ivermectina com base na apresentação clínica de um paciente individual ou com base na opinião do médico.

**Foi insistido que a situação fosse corrigida pelo NIH. Para conseguir essa mudança, Pierre Kory e Paul Marik da FLCCC, junto com Andrew Hill, que representa a Equipe do Projeto Ivermectina (IIPT), reuniu-se com o Comitê de Diretrizes do NIH em 6 de janeiro de 2021 para discutir as diretrizes sobre ivermectina. Eles explicaram os resultados dos estudos clínicos globais para COVID-19 e recomendaram que o julgamento "contra" o uso off-label seja encerrado. Como resultado de exames intensivos subsequentes, o NIH anunciou sua revisão das diretrizes no dia 14 de janeiro. De acordo com a revisão (94), a recomendação anterior da "recomenda contra o uso de ivermectina para o tratamento" de COVID-19, foi revisado para uma descrição neutra de "há dados insuficientes . . . . . recomendar a favor ou contra o uso de ivermectina para o tratamento". Após esta revisão, o FLCCC anunciou(95) no dia 15 de janeiro que a ivermectina era "atualizada" nas diretrizes do NIH sob o título "Ivermectina agora é uma das opções de tratamento para médi-**

**cos e prescritores”**. Além disso, em resposta ao fato de que a declaração de revisão das diretrizes emitidas pelo NIH em 14 de janeiro continham muitos mal-entendidos factuais, uma declaração pública(96) foi emitida em 18 de janeiro. **O NIH publicou as diretrizes do tratamento do COVID-19 atualizadas no dia 11 de fevereiro, com a seção sobre a ivermectina reescrita em detalhes. A revisão também incluiu os resultados dos ensaios clínicos usados para revisar as diretrizes.** O movimento recente da **Infectious Diseases Society of America (IDSA) é contrária de tal revisão pelo NIH**. Sua primeira diretriz (97) emitida em 27 de abril de 2020 não menciona ivermectina. No entanto, uma nova recomendação sobre o uso de ivermectina (criada no dia 29 de Janeiro de 2021) foi adicionado à edição revisada (98) publicada em 5 de fevereiro (Versão 3.8.0). Existem 19 recomendações. O item 18 é destinado a pacientes internados em estado crítico e o item 19 destina-se a pacientes ambulatoriais. **Em suas descrições, o Comitê IDSA se opõe ao uso de ivermectina fora dos ensaios clínicos, afirmando que se trata de “Recomendações condicionais” de “muito baixa certeza de evidência”. Esta afirmação não foi corrigida na versão mais recente (versão 3.10.0) emitido em 18 de fevereiro, e é inconsistente com a revisão das diretrizes do NIH.**

Tradicionalmente, o NIH e a IDSA coordenam o diagnóstico e tratamento de doenças infecciosas e métodos de avaliação clínica de medicamentos anti-infecciosos. Os dois também costumam desenvolver suas respectivas atividades com base em uma abordagem comum. **É confuso mostrar diferentes diretrizes entre o NIH (a organização administrativa governamental de pesquisa) e o IDSA (uma sociedade acadêmica especializada).** Na verdade, **a recente publicação das diretrizes da IDSA após a revisão das diretrizes pelo NIH, poderia ser considerada uma negação fundamental dos esforços do NIH e, assim, contribuir para um estado de maior confusão.** Dados os problemas que ocorrem quando os médicos clínicos não administram ivermectina de acordo com a IDSA é necessário revisar urgentemente essas diretrizes de acordo com as diretrizes do NIH.

Além disso, a FLCCC Alliance resume e publica os resultados da pesquisa e análise de ensaios clínicos de ivermectina para COVID-19 realizados em todo o mundo. O primeiro resumo foi publicado no dia 22 de dezembro de 2020. Seu conteúdo foi atualizado em tempo hábil com o acréscimo de mais informações(99) em 11 de janeiro de 2021. Uma vez que este documento resume a situação mundial de uma forma muito clara e forma concisa, uma parte é apresentada na Tabela 3.

**Table 3. The excerpt of the “Summary of the clinical trials evidence for ivermectin in COVID-19” presented by the FLCCC Alliance as of the 11<sup>th</sup> of January 2021**

as of the 11<sup>th</sup> of January 2021

**Properties of Ivermectin**

- 1) Ivermectin inhibits the replication of many viruses, including SARS-CoV-2, influenza, and others;
- 2) Ivermectin has potent anti-inflammatory properties with multiple mechanisms of inhibition;
- 3) Ivermectin diminishes viral load and protects against organ damage in animal models;
- 4) Ivermectin prevents transmission of COVID-19 when taken either pre- or post-exposure;
- 5) Ivermectin hastens recovery and decreases hospitalization and mortality in patients with COVID-19;
- 6) Ivermectin leads to far lower case-fatality rates in regions with widespread use.

**Evidence Base Supporting the Efficacy of Ivermectin in COVID-19**

Controlled trials studying the prevention of COVID-19 (8 trials completed)

- \* 3 RCTs with large statistically significant reductions in transmission rates, a total of 774 patients
- \* 5 OCTs with large statistically significant reductions in transmission rates, a total of 2,052 patients

Controlled trials in the treatment of both early and hospitalized COVID-19 patients (19 trials completed)

- \* 5 RCTs with large, significant reductions in time to recovery or hospital length of stay, a total of 774 patients
- \* 1 RCT with a large, statistically significant reduction in rate of deterioration/hospitalization, total of 363 patients
- \* 2 RCTs with significant decreases in viral load, days of anosmia, cough, or time to recovery, a total of 85 patients
- \* 3 RCTs with large, significant reductions in mortality, a total of 695 patients
- \* 3 OCTs with large, statistically significant reductions in mortality, a total of 1,688 patients

[ RCTs = randomized controlled trials, OCTs = observational controlled trials). Every clinical trial shows a benefit, with RCTs and OCTs reporting the same direction and magnitude; nearly all are statistically significant. ]

**Number of Studies and Patients Among the Existing Clinical Trials of Ivermectin in COVID-19**

- \* 27 controlled trials, including a total of 6,612 patients have been completed using well-matched control groups
- \* 16 trials, including over 2,500 patients, are prospective, randomized, controlled studies
- \* 11 of the 27 trials have been published in peer-reviewed journals, 3,900 patients, remainder are in pre-print

Com base nos resultados em um total de 6.612 pacientes participantes em 27 ensaios clínicos (8 para fins profiláticos e 19 para fins terapêuticos), a ivermectina foi útil para prevenir o desenvolvimento da doença em pacientes expostos a COVID-19, acelerar a recuperação do paciente, reduzir a necessidade de hospitalização e reduzir a mortalidade, encorajando o clínico a usar a ivermectina para COVID-19. Com base nos resultados de tais ensaios clínicos acumulados, a FLCCC Alliance publicou uma carta(100) solicitando uma reconsideração do protocolo para os ensaios clínicos com ivermectina publicado pela Universidade de Oxford em 23 de janeiro. A carta argumenta que dar placebos a um grupo controle de pacientes em ensaios que já fazem uso de medicamentos off-label existentes não garante a vida e saúde dos pacientes dos ensaios clínicos. Esses tipos de estudos violariam o fundamental princípio da Convenção de Helsinque. A ivermectina é um medicamento off-label e já se mostrou eficaz em vários ensaios clínicos para COVID-19. Deve ser considerado como uma parte do tratamento padrão. O desenho do estudo é um estudo comparativo controlado por placebo. Em vez de usando um placebo, a solicitação foi feita para mudar o cenário ético e comparar o momento, a dose, ou duração do tratamento com ivermectina em COVID-19.

**Meta-análise de resultados de ensaios clínicos**

Durante esta pandemia COVID-19, uma grande mudança ocorreu nos campos da medicina e a pesquisa em ciências naturais em termos das práticas usuais de divulgação de informações. Isto é, agora é necessário publicar os resultados obtidos o mais rápido possível. A publicação on line, ou

publicação eletrônica, é uma forma de antecipar o artigo para leitura. Revistas especializadas que foram publicadas apenas online sem publicação impressa também eram amplamente utilizadas e a publicação de resultados de pesquisas estava se tornando cada vez mais diversa. Até o momento, um ano se passou desde que a pandemia COVID-19 foi declarada. Por exemplo, uma pesquisa bibliográfica para COVID-19 e SARS-CoV-2 no PubMed resultará em mais de 100.000 acessos. E muitos deles são relatórios preliminares antes da revisão por pares - chamados de preprints. As mudanças rápidas como o desenvolvimento de vacinas, o surgimento de vírus mutantes, o surgimento e a saída de drogas, etc., são resultados de pesquisas que não podem esperar para serem publicados no tradicional formato de impressão. O próprio processo de revisão por pares leva vários meses para ser concluído. Em muitos casos, os resultados da pesquisa são inevitavelmente publicados na forma de pré-impressões e, em seguida, revisados por pares, então eles permanecerão como um tratado oficial.

**A maioria dos resultados dos ensaios clínicos de ivermectina para COVID-19 foi publicada como preprints.** Cerca de 20 deles foram reconhecidos como tratados oficiais após revisão por pares. As vezes, o conteúdo da publicação não é alterado em nada de seus preprints, exceto por algumas atualizações. O argumento levantado pelas autoridades regulatórias de que as publicações pré-impressas nem sempre fornecem evidências suficientes não é correto. Na verdade, alguns tratados que foram revisados por pares com antecedência e publicados posteriormente na impressão foram retirados em uma data posterior.

Por fim, deve-se lembrar que há uma diferença no método de publicação de um estudo para efeito de publicação antecipada; a certeza das evidências deve ser julgada por meio da avaliação abrangente do protocolo descrito no estudo, bem como da análise dos resultados. **Depois de pesquisar, organizar e analisar cuidadosamente os resultados dos ensaios clínicos de ivermectina para COVID-19 anunciados em tais preprints, uma conta do Twitter chamada “ @ CovidAnalysis” foi criada na web em 26 de novembro de 2020.** Na primeira edição deste site, meta-análises de 19 ensaios clínicos (incluindo 8 ensaios clínicos randomizados) foram exibidas em gráficos de barras e gráficos de floresta. Eles servem como fontes visuais de dados muito poderosas. Neste site, novos resultados de estudos estão sendo adicionados, um a um, de pesquisadores de todo o mundo. Dessa forma, a meta-análise está sendo repetida e crescendo ao mesmo tempo. Por exemplo, a segunda edição foi atualizada para uma meta-análise de 22 ensaios em 4 de dezembro. Na sexta edição, em 16 de dezembro, ele foi atualizado para uma meta-análise de 26 estudos. A quantidade de informações disponíveis neste site é enorme. Os profissionais médicos que tentam usar ivermectina clinicamente para COVID-19 estão colaborando juntos para construir um grande banco de dados em tempo real. **As informações no site chegaram à 37ª edição(101) em 27 de fevereiro de 2021. Nessa época, a meta-análise foi realizada em 14.906 pacientes em 42 estudos clínicos (incluindo 21 ensaios clínicos randomizados com 2.869 pacientes). Ele relatou melhorias de 83% no tratamento precoce, 51% no tratamento tardio e 89% na prevenção do início da doença. Com base nos resultados desses 42 ensaios, concluiu-se que a probabilidade deste julgamento sobre o desempenho clínico superior da ivermectina ser falso é estimado ser 1 em 4 trilhões.**

Enquanto isso, no IIPT (International Ivermectin Project Team), representado por um consultor da OMS, Andrew Hill, do Departamento de Farmacologia da Universidade de Liverpool, os resultados

de 18 ensaios clínicos conduzidos por 40 membros de 13 países (em sua própria organização de ensaios clínicos, totalizando 2.282 indivíduos) foram meta-analisados(102).

O laudo foi emitido somente após a repetição do exame de todos os itens a serem analisados, bem como dos métodos de análise a serem utilizados. **Na meta-análise de seis desses ensaios randomizados (de pacientes moderados a graves), a taxa de mortalidade de 14/650 (2,1%) no grupo de ivermectina foi significativamente menor ( $p=0,0002$ ) do que a taxa de mortalidade de 57 / 597 (9,5%) no grupo controle.** Também confirmou excelente melhora clínica com ivermectina, mostrando menor tempo de internação. De acordo com uma carta pessoal de Hill, o IIPT realiza reuniões regulares com o objetivo de acumular mais dados. Os dados foram adicionados para cerca de 4.000 casos de seis ensaios clínicos no dia 5 de fevereiro, e aproximadamente 2.200 casos adicionais são esperados até o início de março. Prevê-se que dados adicionais de ensaios clínicos para cerca de 5.000 casos serão adicionados até abril. **Entre os países / regiões de origem desses dados, há dez países em desenvolvimento e três países desenvolvidos (Reino Unido, França e Espanha). Nos países desenvolvidos, os ensaios clínicos de vacinas e novos antivirais criados por ciência e tecnologia avançada estão sendo conduzidos e não há empresas / organizações que visem ampliar as indicações para o reaproveitamento do medicamento existente ivermectina. Nos países em desenvolvimento, entretanto, estudos entusiasmados sobre a ivermectina estão sendo conduzidos. Se a ivermectina, que é um medicamento barato e facilmente disponível, puder lidar com o COVID-19, terá enormes implicações para as possíveis opções de tratamento disponíveis para as comunidades mais pobres desses países.**

Quando os resultados de tal meta-análise foram obtidos e comparados com as informações dos ensaios clínicos coletadas até agora, os resultados da meta-análise por especialistas mais detalhados foram publicados(103).

**Teressa Lawrie da The Evidence-Based Medicine Consultancy Ltd (EBMC), uma consultora de estatística médica do Reino Unido e consultora de análise de dados da OMS, fornece uma meta-análise profissional em apoio às recomendações do FLCCC. Com base no exame detalhado de 15 dos 27 ensaios clínicos cobertos pelo FLCCC (consistindo em 6 com viés baixo e 9 com viés moderado), ela relatou os resultados da meta-análise.** Os resultados utilizam gráficos de floresta sobre mortalidade, melhora dos sintomas, exacerbação dos sintomas, período necessário para recuperação, período até que a PCR se torne negativa, tempo de internação hospitalar, necessidade de admissão na UTI ou uso de ventilador e efeitos colaterais graves. **Concluiu-se que o grupo ivermectina foi superior em todos os parâmetros analisados, exceto para efeitos colaterais.** No entanto, sua conclusão foi diferente daquela do comitê do NIH, que realizou uma avaliação usando os mesmos resultados dos estudos.

### **Resultados de ensaios clínicos registrados**

No final de janeiro de 2021, havia 55 estudos clínicos registrados no ClinicalTrials.gov (com 2 excluídos) e 36 outros estudos clínicos registrados no site da OMS de um total de 91 estudos clínicos. **Dentre esses estudos clínicos registrados, 21 estudos já foram concluídos e os resultados de 18 foram publicados (Tabela 4).** A ordem de publicação na tabela é a data de registro, e o conteúdo do estudo, as categorias de julgamento e os resultados do estudo são descritos resumidamente. Observa-se que a maioria dos 18 estudos (104 - 121) foi implementada em países em desenvolvimento. Essas são áreas onde tem havido muita dificuldade com as contramedidas COVID-19.

Devido aos tamanhos pequenos, alguns estudos foram concluídos em curtos períodos de tempo.

**Table 4. Summary of the results of the registered clinical trials**

Registration No.	Main author	Country	Study	Study period	Outcome	Ivermectin group	Control group	Significance
NCT04343092	Gorial FI	Iraq	Phase 1	4/18 – 6/1	Hospital stay	7.62±2.75 (16)	13.22±5.90 (70)	p=0.00005
NCT04381884	Krolewiecki A	Argentina	RCT Phase 2	5/18 – 9/29	Viral eliminate	72% (30)	42% (15)	p=0.004
NCT04390022	Chacour C	Spain	RCT Phase 2	7/31 – 10/9	Symptoms	$\bar{x}$ =72 days (12)	$\bar{x}$ =158 days (12)	p<0.001
NCT04392713	Bukhari KHS	Pakistan	RCT	3/15 – 6/15	Viral eliminate	37/41 (90.2%)	20/45 (44.4%)	p=0.001
NCT04399746	Epitita Hernandez G	Mexico	Pilot study	5/15 – 6/10	Symptoms	0/28 (0.0%)	7/7 (100%)	
NCT04422561	Shouman WM	Egypt	RCT Phase 3	5/31 – 7/27	Prophylaxis	15/203 (7.4%)	58/101 (58.4%)	p<0.001
NCT04425850	Carvalho HE	Argentina	Observational	6/1 – 8/10	Prophylaxis	0/131 (0.0%)	11/98 (11.2%)	p<0.0001
NCT04425863	Carvalho HE	Argentina	Observational	5/1 – 8/30	Mortality	1/167 (0.59%)	National av 2.1%	
NCT04434144	Chowdhury AT	Bangladesh	Observational	5/2 – 6/5	Symptoms	41/60 (68.3%)	30/56 (53.57%)	
NCT04446429	Cadegiani FA	Brazil	RCT	6/2 – 12/11	Hospitalization	0/110 (0.0%)	27/137 (19.7%)	p<0.001
NCT04523831	Mahmud R	Bangladesh	RCT Phase-3	6/1 – 9/10	Symptoms	111/183 (60.7%)	80/180 (44.4%)	p<0.03
NCT04591600	Hashim HA	Iraq	RCT Phase-2	6/1 – 10/19	Symptoms	3/70 (4.28%)	7/70 (10.0%)	p<0.05
NCT04646109	Okumus N	Turkey	RCT Phase-3	5/11 – 9/2	Symptoms	14/30 (46.7%)	11/30 (36.7%)	p<0.43
NCT04668469	Elgazzar A	Egypt	RCT RCT	6/8 – 10/30	Symptoms Prophylaxis	193/200 (96.5%) 2/100 (2.0%)	124/200 (62.0%) 10/100 (10.0%)	p<0.001 p<0.05
IRCT20200408046987N1	Niaee MS	Iran	RCT Phase-3	6/1 – 7/15	Mortality	4/120 (3.3%)	11/60 (18.3%)	p<0.001
IRCT2011122400856N3	Rezaei M	Iran	RCT Phase-3	5/21 – 8/22	Symptoms	4.1 days (51)	5.2 days (52)	p=0.018
ISRCTN40302986	Babalola OE	Nigeria	RCT Phase-3	4/23 – 10/6	Viral eliminate	5.33 days (42)	9.15 days (20)	p<0.01
CTR1/2020/06/020001	Mohan A	India	RCT Phase-3	6/25 –	Hospitalization	2/40 (5.0%)	6/45 (13.3%)	p=0.27

RCT: randomized clinical trials, figure in brackets: number of patients, av: average

No entanto, pode-se dizer que o desejo sincero de concluir os estudos o mais rápido possível também confirma a eficácia da ivermectina em impulsionar o progresso de tais estudos. **Dos 18 estudos na tabela, 13 mostraram que o grupo de teste de ivermectina foi significativamente superior ao grupo de controle em termos de categorias de julgamento.** Há preocupações de que a escala dos julgamentos, a presença ou ausência de mascaramento e as categorias de julgamento sejam tendenciosas. No entanto, nas condições de pandemia de doenças agudas como COVID-19, onde a diferença entre a rápida deterioração e melhora da condição do paciente é clara, e as diferenças do grupo de controle também são claras, é improvável que haja um viés visto em ensaios clínicos de medicamentos para doenças crônicas normais. **Quanto à preocupação com o “viés de publicação” (geralmente descrito como apenas resultados positivos sendo relatados e resultados negativos sendo ocultados), não é um cenário provável. Todos os estudos clínicos incluídos mostrados na Tabela 4 são estudos clínicos iniciados pelo médico. Nenhum desses estudos são estudos voltados para a empresa em que haja obrigação de relatar para a organização que arca com o custo do ensaio. Além disso, alguns desses testes também incluem implicações de segurança nacional para o país em questão. Portanto, o viés de publicação associado é improvável.** Em particular, para ensaios clínicos registrados em ClinicalTrials.gov nos Estados Unidos, deve-se levar em consideração que um relatório de resultados (122) é necessário.

#### Estudos clínicos não registrados e distribuição em massa de ivermectina

O primeiro estudo clínico de ivermectina em COVID-19 em todo o mundo foi uma análise retrospectiva de Rajter et al. no sul da Flórida, EUA. Foi uma investigação observacional com o resultado de que a administração de ivermectina se correlaciona com uma redução da mortalidade hospitalar devido ao COVID-19. Quando essas descobertas se espalharam na web como um preprint do medRxiv no início de abril de 2020, muitos estudos clínicos foram conduzidos em instituições médicas em todo o mundo, para confirmar os efeitos terapêuticos e preventivos da ivermectina. Após a publicação de uma extensa revisão da atividade antiviral da ivermectina (123,124) e um comentário sobre sua aplicação clínica(125) para COVID-19, muitas instalações médicas em todo o mundo iniciaram estudos clínicos sob aprovação de comitês de ética institucional ou regional. Os estudos

clínicos que não estão registrados nos locais oficiais de registro de ensaios clínicos estão agora sendo amplamente conduzidos e os resultados(126- 132) relatados. No Peru, os resultados dos estudos in vitro de Caly et al. e os resultados clínicos de Rajter et al. foram altamente avaliados. Consequentemente, foi decidido no dia 8 de maio emitir diretrizes de tratamento para a administração de dois medicamentos, hidroxicloroquina e ivermectina, em pacientes leves, e três medicamentos, hidroxicloroquina, azitromicina e ivermectina, em pacientes moderados e gravemente enfermos com COVID-19. **De acordo com um estudo detalhado(133) realizado por Chamie-Quintero et al., O Peru distribuiu ao público embalagens contendo ivermectina e outros medicamentos. Na região de Lima, onde a distribuição das embalagens foi retardada, foi constatado que a infecção a taxa de COVID-19 e a taxa de mortalidade foram significativamente maiores em comparação com as outras oito regiões onde os pacotes foram distribuídos anteriormente.** No Peru, o Ministério da Defesa, o Exército, a Marinha, a Força Aérea e a Polícia distribuíram ivermectina em massa por meio de uma operação contra o COVID-19 denominada “Mega-Operação Tayta (MOT)”. Esses esforços resultaram em uma redução de mortes em todo o país de 14 para 1. No entanto, esse número começou a aumentar após a interrupção da distribuição devido a uma mudança de governo em novembro. Continuou a aumentar rapidamente em 13 vezes a partir de 1 de dezembro. Espera-se que esta tendência continue a aumentar no futuro (comunicação pessoal de David Scheim) (134). Na Bolívia, país vizinho do Peru, a ivermectina para 350 mil pessoas foi distribuída gratuitamente a partir do dia 12 de maio. O Paraguai impôs restrições à venda de ivermectina. Na Colômbia, os defensores buscaram decisões políticas para prevenir o abuso de ivermectina. É relatado que a ivermectina também é distribuída no Brasil a critério dos governos locais, embora não em todo o país.

No site de meta-análise “@ CovidAnalysis” acima mencionado na web, o mapa-múndi mostrando os países que utilizavam a ivermectina foi exibido na página de resumo (de sua 26ª edição) em 5 de fevereiro de 2021. Ele indica os países onde a ivermectina está sendo aplicada contra a COVID-19. Ele ilustra os países e fornece informações sobre cada um deles. Na versão de 27 de fevereiro, o Japão foi incluído na categoria de “ALGUMAS REGIÕES” que usam. Foi incluído com base em um anúncio do Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar do Japão em 16 de junho de 2020. Esse anúncio, em um documento de orientação em inglês(135), afirmou que a ivermectina, que está disponível como um tratamento para a escabiose no Japão, pode ser usada off-label para COVID-19 no tratamento clínico de pacientes com COVID-19.

No entanto, uma vez que sua indicação ainda não foi aprovada, foi descrito que ela deve ser usada somente após cuidadosa consideração por médicos e pacientes. **No Japão, em junho de 2020, as autoridades regulatórias já aprovaram o uso off-label de ivermectina para COVID-19.** Aceleraremos os testes clínicos no Japão para obter indicações ampliadas o mais rápido possível. A Tabela 5 resume as distinções e as condições de uso da ivermectina para cada país. A ivermectina é usada no tratamento ou prevenção de COVID-19 em 24 países ao redor do mundo. Já foi aprovado para uso nacional em 14 países e há um acúmulo de resultados de estudos clínicos conduzidos para cada um desses países. O número de países também vem aumentando desde o início de 2021.

**A ivermectina já foi fornecida gratuitamente para áreas endêmicas de duas doenças desde 1987. O “Programa de Doação de Mectizan; MDP” (em cooperação com a OMS) distribuiu(136) ivermectina para prevenir o aparecimento de cegueira dos rios e filariose linfática. 300 a 400 milhões de doses são distribuídas anualmente para aproximadamente 70 países / regiões. Um total de 3,7 bilhões de**

doses foram amplamente distribuídas ao longo de 30 anos. Muito poucos efeitos colaterais graves foram observados, e é considerado um medicamento cuja segurança foi suficientemente confirmada.

**Table 5. Global ivermectin adoption for COVID-19 (as of the 26<sup>th</sup> of February 2021)**  
<https://ivmmeta.com>

Country	State	Condition	Data on
Argentina	mixed usage		Jan 26, 2021
Bangladesh	country-wide adoption		
Belize	country-wide adoption	used for serious cases	Dec 18, 2020
Bolivia	country-wide adoption		
Brazil	used in some regions		Jan 26, 2021
Bulgaria	country-wide adoption		
Czech	country-wide adoption	use in hospitalized patients	Mar 3, 2021
Dominican Rep.	country-wide adoption		Sep 30, 2020
Egypt	country-wide adoption		Nov 30, 2020
Guatemala	country-wide adoption		Jan 23, 2021
Honduras	country-wide adoption		Apr 23, 2020
India	used in many regions	used in many states	
Iran	used in some regions	Manufacturing own ivermectin	
Japan	used in some regions	*1 & *2 see footnote	Feb 13, 2021
Lebanon	country-wide adoption		Jan 27, 2021
Mexico	used in some regions		Dec 29, 2020
Nicaragua	country-wide adoption		Jan 15, 2021
North Macedonia	mixed usage		Jan 15, 2021
Panama	country-wide adoption		
Peru	country-wide adoption		May 8, 2020
Slovakia	mixed usage	only late treatment	Jan 27, 2021
South Africa	used in some regions	must apply approval to use	Jan 27, 2021
USA	used in some regions		Oct 31, 2020
Venezuela	country-wide adoption		
Zimbabwe	country-wide adoption		Jan 28, 2021

Used in 25 countries: 15 country-wide, 1 many regions, 6 some regions, 3 mixed usage

\*1: Nikkei News (Feb 9, 2021)

\*2: Clinical Management of Patients with COVID-19: A guide for front-line healthcare workers

Version 2.1 <https://www.mhlw.go.jp/content/000646531.pdf> on June 16, 2020

on page 26: Off-label use of drugs available in Japan:

other drugs (no clinical trials in Japan) ; ivermectin (anthelmintic; indication: scabies)

A comparação de 19 países que participam do Programa Africano de Controle da Oncocercose (APOC) com 35 países que não participam dele produziu resultados interessantes. Verificou-se que os países participantes do APOC(137) têm uma taxa de morbidade COVID-19 8% menor e uma taxa de mortalidade 28% menor do que a dos países não participantes do APOC. Na África, foi relatada a incidência da doença COVID-19 por 100.000 habitantes em países que usam ivermectina para quimioterapia preventiva (PCT)(138). A taxa é significativamente mais baixa ( $p=0,017$ ) do que em países que não têm PCT. “Mectizan®” é o nome comercial do comprimido de ivermectina usado no programa de distribuição.

O comprimido “Stromectol®” da Merck é usado para o tratamento de nematóides fecais e sarna nos Estados Unidos e no Japão. Para tratamentos de animais, comprimidos, pomadas, líquidos e injeções sob o nome comercial “Ivomec®” são usados para prevenir danos causados por doenças causadas por parasitas e insetos.

Passaram-se mais de 30 anos desde a sua colocação no mercado e também são utilizados produtos genéricos. Na situação em que a ivermectina é distribuída para prevenir a propagação da infecção COVID-19 na América do Sul, a ivermectina ilegal entrou no mercado negro. Isso inclui a ivermectina na forma de injeção, que é usada em altas concentrações para o gado. É relatado que as preparações contêm 0,27% ou 1,0% e que o polietilenoglicol é usado como material de base para tais injeções subcutâneas de uso veterinário. Nos Estados Unidos, houve preocupação com a ocorrência de efeitos colaterais ao se tomar tais injeções de uso veterinário em vez de preparações orais. O FDA emitiu uma carta de advertência urgente (80) afirmando que “Preparações de

**ivermectina para animais não deve ser tomada”, mas informações detalhadas sobre o histórico do aviso não foram fornecidas. Consequentemente, o aviso do FDA espalhou falsamente a impressão de que o uso da ivermectina era proibido no COVID-19, causando mais confusão.**

Uma expansão interessante da aplicação clínica de ivermectina também pode ser observada na prevenção e tratamento de COVID-19 em instituições de longa permanência para idosos. Nessas instalações, os residentes e a equipe muitas vezes podem ser obrigados a tomar ivermectina em resposta a surtos de sarna. **Na França(139), a prevalência de COVID-19 em instalações que utilizam ivermectina para tais fins é significativamente menor quando comparada com a de instalações onde a ivermectina não é administrada.**

### **A ivermectina não é adequada para o tratamento da COVID-19?**

Imediatamente após o artigo de Caly ser publicado online, o Mectizan Expert Committee, que administra o MDP, emitiu uma declaração (140) de que **a concentração necessária para suprimir o vírus SARSCoV-2 mostrado nos experimentos in vitro era muito alta quando comparada à obtida pela dose aprovada pelo FDA.** Quando uma dose tão alta é administrada para obter tal concentração no corpo, existem preocupações de que efeitos colaterais graves ocorram. Foi apontado que, uma vez que este foi um achado tão fundamental, **por si só foi suficiente para justificar a ineficácia do uso de ivermectina contra COVID-19.**

A opinião da Merck persistiu e tanto o NIH quanto a IDSA afirmaram que é o componente fundamental que compõe a opinião divergente para o uso de ivermectina contra COVID-19. A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), que é o braço da OMS nas Américas, também citou(78) a mesma declaração e se opôs ao uso de ivermectina para COVID-19. A declaração da OPAS também enfatizou que a ivermectina não está incluída no Solidarity Trial(52), um estudo de avaliação de medicamentos reutilizáveis para COVID-19 conduzido pela OMS. O efeito clínico da ivermectina na COVID-19 é manifestado, conforme descrito em uma declaração subsequente do FLCCC, não apenas pela supressão da replicação do SARS-CoV-2, mas também pelos efeitos na ligação do vírus à célula hospedeira, bem como efeitos nas próprias respostas inflamatórias do hospedeiro. Este argumento de que se baseia em um mecanismo tão complexo não é levado em consideração, e permanece o argumento de que é apenas sobre a farmacocinética / farmacodinâmica (PK / PD) da ivermectina. Também **foi afirmado que, considerando o propósito das atividades do MDP, se a ivermectina for usada em grandes quantidades contra COVID-19 como um “ uso off-label”, o mercado ficaria rapidamente sem ivermectina. A OMS chegou a emitir um alerta(141) de que o estoque atual do medicamento ivermectina pode não permanecer adequado para pacientes com nematóides fecais e escabiose (as indicações originais para ivermectina) se o medicamento for usado para outros fins.** Além disso, dada a indicação do uso de ivermectina para sarna, o ácaro que causa a escabiose também pode se tornar mais resistente à ivermectina após exposição prolongada a baixas concentrações da droga. Portanto, o uso de ivermectina no COVID-19 deve ser mantido apenas para uso contra o ácaro da sarna e não para contribuir potencialmente para um aumento da resistência do organismo causador no ambiente.

**No entanto, foi levantada a questão de saber se é eticamente correto se opor, por tais razões, ao uso de ivermectina contra COVID-19.** Já existem dezenas de resultados de ensaios clínicos acumulados até o momento que demonstram que a ivermectina é eficaz contra COVID-19. Centenas de milhares de pessoas em todo o mundo estão sendo infectadas e milhares continuam morrendo

todos os dias. O debate sobre se a ivermectina não é adequada para o tratamento com COVID-19 sempre foi abordado no webinar do FLCCC todas as quartas-feiras às 19 horas. (Horário padrão da Costa Leste dos EUA). Também foi discutido na conferência British Ivermectin Recommendation Development (BIRD), organizada por Lawrie do EBMC na tarde do dia 20 de fevereiro (World Standard Time), com a presença de mais de 70 pesquisadores de ivermectina de todo o mundo. As conclusões do BIRD também foram submetidas à OMS após um resumo das opiniões de todos os participantes.

A Declaração da Merck e a FLCCC Alliance Response Worldwide, um total de 91 estudos, 80 para tratamento e 11 para prevenção do início em contatos próximos, estão sendo conduzidos em 27 países, 74 estão sendo realizados na forma de fases usuais de ensaios clínicos e 17 na forma de estudos observacionais. Olhando para o conteúdo desses ensaios, a maioria deles são ensaios clínicos iniciados por médicos em nível de instituição médica, e apenas um sendo conduzido por uma empresa na França e nos Estados Unidos.

**A primeira empresa aprovada a fabricar e vender ivermectina foi a Merck & Co. nos Estados Unidos. Se esta empresa tivesse conduzido um ensaio clínico para confirmar a eficácia e segurança da ivermectina para a recente pandemia de COVID-19, poderia ter sido feito em um período de tempo muito curto. Então, uma quantidade necessária e suficiente de estudos poderia ter sido conduzida com um grande número de casos, consultas e colaborações com reguladores - o NIH, CDC e o FDA - realizadas sem problemas, e uma Autorização de Uso de Emergência (EUA) poderia ter sido emitida muito antes da hidroxicloroquina e do remdesivir.** Se isso tivesse acontecido, especula-se que o uso clínico generalizado de ivermectina nos Estados Unidos poderia ter evitado um grande número de casos afetados e fatais.

**Contrariamente a tais especulações, a Merck & Co. divulgou uma declaração da empresa(142) datada de 4 de fevereiro de 2021 afirmando que “Os cientistas da empresa continuam a examinar cuidadosamente os resultados de todos os estudos disponíveis e emergentes de ivermectina para o tratamento da COVID-19 para evidências de eficácia e segurança. É importante notar que, até o momento, nossa análise identificou: (1) Nenhuma base científica para um efeito terapêutico potencial contra COVID-19 de estudos pré-clínicos; (2) Nenhuma evidência significativa para atividade clínica ou eficácia clínica em pacientes com doença COVID-19; e (3) A falta de dados de segurança na maioria dos estudos.”** Esta declaração da Merck cita a bula do Stromectol®, um produto que a empresa vende, e descreve detalhes das indicações do produto e os eventos adversos conhecidos. Pode ser compreensível que a Merck tenha emitido esta declaração com a intenção de isentar a empresa de ser responsabilizada por qualquer eventos adversos causados pelo uso off-label do produto para o tratamento ou prevenção de COVID-19. Para esse propósito, a declaração da Merck (em relação aos três itens descritos acima) não teria causado nenhuma controvérsia extra sem uma descrição da eficácia e segurança da ivermectina para COVID-19. No entanto, criou uma grande discussão entre os cientistas envolvidos nos estudos clínicos da COVID-19, gerando polêmica sobre a postura da gestão da empresa.

**A FLCCC Alliance emitiu uma declaração oficial(143) no dia 7 de fevereiro abordando os três itens apresentados pela Merck. Essas declarações são significativamente diferentes dos resultados da ivermectina em termos de eficácia e segurança relatadas por vários grupos de especialistas em todo o mundo, incluindo uma meta-análise da literatura científica mais recente. Nesta controvérsia, o lado da FLCCC Alliance refutou as alegações da Merck citando artigos recentemente publicados**

de oito grupos em todo o mundo (cinco dos quais foram publicados em 2021 e dois em novembro e dezembro de 2020), opiniões oficiais publicadas(94) pelo NIH em 14 de janeiro e 16 outros jornais. **No entanto, a Merck não forneceu nenhuma base científica para apoiar os três itens reivindicados em sua declaração. Como consequência, o debate ficou em silêncio.** Em relação à eficácia do COVID-19, pode-se argumentar que há uma discordância em torno da escala dos ensaios individuais citados como suporte científico e que as avaliações do conteúdo dos estudos são diferentes. **No entanto, com relação à segurança da ivermectina, a própria Merck anunciou em sua página de relações públicas que ocorreram muito poucos eventos adversos graves no MDP em um período de mais de 30 anos.** Assim, foram levantados pontos contraditórios quanto ao motivo pelo qual existem preocupações sobre a segurança limitada no uso de ivermectina para COVID-19. **Além disso, em relação à questão de que não há base científica para o efeito terapêutico potencial no COVID-19 a partir de estudos pré-clínicos, muitas evidências são mostradas nos seis artigos(144 - 150) de pesquisa fundamental apresentados pela FLCCC Alliance.** Além disso, 13 artigos sobre eficácia clínica e segurança também discute o mecanismo de ação da ivermectina, que é a base da eficácia clínica. Portanto, é natural que haja críticas de que a afirmação da Merck seja mal compreendida; é devido à falta de uma busca suficiente dos documentos existentes sobre o tema. **Por outro lado, existem muitas opiniões em torno da declaração da Merck de que a ivermectina compete com o desenvolvimento do MK-4482 (EIDD-2801). Este pode ter sido o motivo pelo qual foi eliminado. MK-4482 é um análogo de nucleosídeo que suprime a replicação do vírus SARS-CoV-2 como o remdesivir. Enquanto o remdesivir é um medicamento injetável, o MK-4482 é um pró-fármaco absorvível por via oral, capaz de tratar pacientes com doenças leves em tratamento ambulatorial ou em suas casas.** Se um medicamento com tais características venha a ser usado clinicamente, seria possível o controle da pandemia de COVID-19. Isso também resultaria em expectativas ainda maiores. Se a nova droga e a ivermectina forem usadas para tratar COVID-19, os humanos em todo o mundo ficarão livres do medo da COVID-19. **A ivermectina não deve ser considerada concorrente do novo medicamento.** Para responder aos contra-argumentos publicados pela FLCCC Alliance, é necessário que a Merck deva fornecer evidências sólidas e justificar educadamente as declarações da empresa. As decisões de não conduzir estudos clínicos para expandir a indicação da ivermectina para COVID-19 são aceitáveis como uma política de gestão corporativa. No entanto, não é eticamente permissível se houver a intenção de interferir no processo. Em uma pandemia que afeta mais de 100 milhões de pessoas em todo o mundo e mata mais de 2,4 milhões de pessoas, muitos profissionais médicos em todo o mundo estão estudando com entusiasmo a ivermectina como uma droga terapêutica promissora para COVID-19. **No final de sua declaração oficial, a Aliança FLCCC citou as palavras do filho do fundador da Merck, George W. Merck em 1950, que “A medicina é para o povo. Não é para lucro”.**

### **Conflito sobre dados clínicos para ivermectina**

Em circunstâncias normais, de acordo com a intenção da promulgação (82,83) do “21st Century Cures Act (Lei Pública 114-255)” promulgada nos Estados Unidos em dezembro de 2016, a expansão das indicações para medicamentos aprovados, como a ivermectina, deve ser realizada de maneira específica. Especificamente, sob um “desenho de ensaio clínico inovador (Seção 3021)” estabelecido para refletir rapidamente as “evidências do mundo real; RWE (Seção 3022)” sendo reconhecido em um ambiente clínico. Se a inovadora Merck tivesse realizado um projeto de ensaio

clínico inovador que poderia avaliar o RWE do medicamento, as coisas poderiam ter acontecido de forma diferente. **Se um estudo tivesse sido construído com base nas evidências acumuladas nos 91 ensaios clínicos registrados, conforme discutido anteriormente neste relatório, e o FDA acompanhou e aprovou uma indicação ampliada para o tratamento e prevenção de COVID-19, isso poderia ter evitado o COVID-19 de se espalhar para 8% da população dos Estados Unidos. Isso também poderia ter evitado a tragédia da morte de centenas de milhares de pessoas.**

É uma situação muito infeliz que foi causada pelo fato de que novos conceitos em métodos de avaliação de medicamentos adequados para o século 21 não foram realizados ou implementados. As formas antiquadas de regulamentação e conceitos de drogas ainda não foram quebradas e as consequências foram graves.

A fim de garantir a segurança e eficácia dos medicamentos, os reguladores dedicaram tempo suficiente e deliberaram minuciosamente sobre uma grande quantidade de materiais baseados em evidências em um sistema de exame completo e abrangente. Ele estipula os alvos de indicação e métodos de indicação para o uso clínico da droga. Ele também reconhece e enfatiza o precedente padrão. Em tempos normais (ou tempos de paz), não são tantas as pessoas que discordam das ideias e práticas de tais reguladores na revisão de novos medicamentos para doenças notórias para as quais já existam terapêuticas. No entanto, no momento atual de uma pandemia mundial de COVID-19, há fortes opiniões de que é impossível fornecer prontamente agentes terapêuticos eficazes e seguros com uma abordagem de exame e filosofia tão desatualizadas. **Os conceitos regulatórios tradicionais que muitos dos revisores continuam a seguir não estão mantendo o ritmo adequado com a ciência e as práticas modernas e não são capazes de acomodar o RWE em rápido desenvolvimento.**

**Agências reguladoras afirmam que “não há evidências suficientes para aceitá-la”, mas o nível de segurança da ivermectina já foi alcançado por meio do MDP que concede mais de 3 bilhões de doses a indivíduos há mais de 30 anos. Eles argumentam que não há evidências claras ou suficientes e que a garantia de segurança quando usada com pacientes COVID-19 é inadequada. Esta é uma situação em que a ética deve ser questionada sobre se é permitido proibir pacientes cujas vidas possam ser salvas pela administração de ivermectina apenas porque a segurança absoluta não é garantida. É necessário declarar uma razão legítima para justificar porque há hesitação em usar um já efetivamente confirmado medicamento como a ivermectina (com base em RWE) em pacientes com COVID-19 que poderiam até mesmo esperar a cura com seu uso. Os reguladores argumentam que os dados existentes sobre a eficácia da ivermectina para COVID-19 são tendenciosos em seus planos de estudo e métodos e são insuficientes para determinar a validade. Uma meta-análise de 14.906 pacientes nos 42 ensaios clínicos(101) descritos acima mostrou eficácia suficiente da ivermectina, com uma chance de 1 em 4 trilhões de a conclusão ser um erro. No entanto, ainda é considerada evidência insuficiente.** Os ensaios clínicos randomizados são considerados importantes pelos reguladores. **Existem 21 ensaios que empregam 2.869 pacientes de 42 estudos. Se os reguladores argumentarem que estudos dessa magnitude são inadequados para permitir o uso clínico de ivermectina em COVID-19, explicações legítimas e convincentes para tais julgamentos devem ser necessárias.**

A meta-análise de 15 estudos clínicos por Lawrie(103) do Reino Unido (que é um consultor para en-

saios clínicos da OMS) e de 18 estudos clínicos(102) conduzidos por Hill (que também é consultor da OMS) em colaboração com 40 pesquisadores de 13 países afirmaram a eficácia da ivermectina para COVID-19, após uma análise completa do viés de crenças (que a ivermectina foi eficaz ou que o placebo foi ineficaz). No entanto, os resultados de tal meta-análise são classificados como “dados insuficientes” e “certeza muito baixa” pelos painéis do NIH e do Comitê de Diretrizes de Avaliação Clínica do IDSA. Solicita-se que o comitê da OMS responda às recomendações feitas pela equipe BIRD(151) submetidas no final de fevereiro. Além disso, as recomendações também foram enviadas ao NIH e ao CDC, e será observado se há uma diferença na correspondência entre os dois. Além disso, no dia 19 de fevereiro, o Grupo de Trabalho da OMS estava ouvindo os resultados de uma pesquisa sobre a rápida redução no excesso de mortalidade e o rápido aumento após a descontinuação da distribuição em massa da ivermectina no Peru(134). Também há muito interesse em como a OMS lida com essas evidências do mundo real em tempo real.

### **O ensaio clínico doméstico (no Japão) de ivermectina para COVID-19**

Kitasato University estabeleceu(152) o “COVID-19 Countermeasures Kitasato Project” com o propósito de descoberta de agentes terapêuticos para COVID-19 em resposta à alteração do “Ato sobre medidas especiais para influenza pandêmica e New Infectious Diseases Preparedness and Response” in Japan. Como os resultados clínicos(84) no sul da Flórida, EUA mencionados acima, foram excelentes e foi considerado necessário obter a aprovação da ivermectina como uma indicação para COVID-19, decidiu-se conduzir um ensaio clínico de fase 2 iniciado por médico. No Japão, MSD Co. Ltd., uma subsidiária da Merck & Co., Inc. dos Estados Unidos, é a única fabricante e distribuidora de ivermectina. A empresa comercializa comprimidos de 3 mg, sob o nome comercial de “Stromectol®”, desde 2002 para o tratamento de uma doença rara, a estrombiloidíase. A venda de Stromectol® foi transferida para a Maruho Co., Ltd. em abril de 2006, e uma indicação adicional para sarna foi aprovada em agosto do mesmo ano. A MSD Co., Ltd. pode ter sido a melhor entidade para conduzir o ensaio clínico de fase 2 com o objetivo de expandir a indicação de ivermectina para COVID-19. No entanto, foi relatado que a Merck & Co., Inc. dos Estados Unidos não tinha intenção de conduzir ensaios clínicos com o objetivo de expandir novas indicações para ivermectina. Também deve ser notado que a ivermectina também é vendida há mais de 30 anos com vários produtos genéricos disponíveis no mercado. Naquela época, a empresa também estava desenvolvendo dois tipos de vacinas (V590 e V591) e dois agentes terapêuticos (MK-4482 e MK-7110) contra COVID-19. Portanto, na fase 2 clínica iniciada pela Kitasato University, “Stromectol®” usado para o ensaio foi adquirido da Maruho Co., Ltd., e o custo do ensaio clínico é coberto pelo financiamento de pesquisa levantado por doações coletadas pelo “COVID-19 Contramedida Kitasato Project” . Um fundo para “Ivermectina para COVID-19 (Pesquisador Principal: Kunihiro Yamaoka) ” pela Agência Japonesa de Pesquisa e Desenvolvimento Médico (AMED) adotou uma convocação aberta para participantes do “Programa de Pesquisa em Doenças Infecciosas Emergentes e Reemergentes; Desenvolvimento de drogas terapêuticas para novo coronavírus (COVID-19)”. Ao contrário dos ensaios clínicos conduzidos por empresas farmacêuticas, mesmo que o ensaio clínico seja bem-sucedido e a indicação ampliada, não há benefício a ser obtido com os resultados. Como tal, a recuperação dos custos dos ensaios clínicos não é levada em consideração. Portanto, este é um ensaio clínico de alto interesse público que visa aliviar a dor e o sofrimento dos pacientes e salvar vidas humanas em meio à devastadora pandemia de COVID-19. No ensaio

clínico doméstico iniciado por médicos pela Universidade de Kitasato, o projeto foi reescrito várias vezes em consulta com as autoridades regulatórias com o objetivo de garantir que o protocolo foi criado perfeitamente. Depois de finalizar o protocolo, ele foi registrado(153) no Registro de Ensaio Clínicos do Japão (jRCT) em 16 de setembro de 2020. Este registro nacional foi automaticamente registrado no site de registro de ensaios clínicos da OMS (ICTRP). No entanto, foi necessário registrar-se separadamente em ClinicalTrials.gov, e o registro foi aceito e listado (154) em 11 de janeiro de 2021. Inicialmente, pretendia-se incluir 240 casos até ao final de dezembro de 2020, mas não foi possível recolher o número de sujeitos participantes. Mesmo que o período tivesse sido estendido por 3 meses, o progresso ainda não teria sido um processo tranquilo. Para o avanço dos ensaios clínicos, de acordo com a “Portaria Ministerial sobre Padrões para Realização de Ensaio Clínicos de Produtos Farmacêuticos denominada Portaria Ministerial do GCP”(155), é necessário explicar o objetivo do ensaio clínico aos sujeitos participantes e obter seu consentimento .

No entanto, os regulamentos são definidos atualmente com o pressuposto de que o estudo é um estudo clínico orientado para a empresa. Conseqüentemente, os regulamentos são muito complicados para permitir ensaios clínicos iniciados por médicos e é extremamente difícil obter participantes. As instruções utilizadas para obter o consentimento dos sujeitos possuem pelo menos 18 itens que devem ser incluídos. Explicações tão complexas, como parte de um ensaio clínico voltado para a empresa, quando dadas a pessoas não familiarizadas com o processo não permitem um processo de consentimento tranquilo. Portanto, é difícil atingir o número planejado de participantes. Em suma, o progresso de tais ensaios clínicos é extremamente lento devido à insuficiência de fundos e à falta de recursos humanos necessários para realizá-los. Com relação à expansão das indicações de compostos para novas doenças, parece que uma ampla discussão e consideração são necessárias.

Por outro lado, os ensaios clínicos de medicamentos anti-infecciosos no Japão também exigem rigor para serem conduzidos. Portanto, os sujeitos a serem incluídos em tais ensaios clínicos são limitados a pacientes internados em instituições médicas que conduzem os ensaios clínicos. No entanto, em relação ao COVID-19, o número de pacientes afetados está aumentando rapidamente, o período de tratamento é longo, há uma grande possibilidade de que os sintomas piorem e o número de pacientes aceitos é limitado devido à carga pesada atual das instituições médicas. Apenas pacientes muito doentes e graves (incluindo gravemente enfermos) são elegíveis para hospitalização e tratamento no Japão. É inerentemente construído no sistema no Japão que os pacientes levemente enfermos, para os quais é importante prevenir a exacerbação dos sintomas por meio de manejo e tratamento adequados, não possam receber tratamento hospitalar. De acordo com a comunicação administrativa do Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar (MHLW), as pessoas com doenças leves devem ser tratadas em casa ou em instalações de tratamento de acomodação, sem serem hospitalizadas em instituições médicas. Este sistema de resposta é gerenciado por governos locais, como prefeituras. Os resultados de vários ensaios clínicos no exterior confirmaram que a ivermectina suprime o agravamento dos sintomas em pacientes leves e moderadamente enfermos, encurta o período de recuperação e previne o aparecimento da doença naqueles que estão em contato com pacientes afetados. Foi considerado necessário incluir pacientes moderadamente enfermos em ensaios clínicos no Japão também. De acordo com a notificação(156) da Sede de Contramedidas do MHLW, datada de 2 de fevereiro, tornou-se possível administrar agentes

terapêuticos para pacientes moderadamente enfermos que estão sendo tratados em casa ou em instalações de acomodação. É esperado que esta medida de mitigação irá melhorar ainda mais o progresso final dos ensaios clínicos atrasados e permitir a preparação de dados sobre a eficácia da ivermectina necessários para expandir sua indicação para COVID-19 o mais rápido possível.

Na Comissão de Orçamento da Câmara dos Deputados do Japão, no dia 17 de fevereiro, foi feita uma proposta sobre a ivermectina, que deve ser eficaz como medicamento terapêutico para o COVID-19. A proposta afirmava que a ivermectina “deve ser respaldada ao máximo em ensaios clínicos para que pudesse ser aprovada o mais rápido possível pelo governo”. **O Ministro da Saúde, Trabalho e Bem-Estar respondeu ainda: “Já pode ser usado para uso off-label. Também existe uma maneira de fazer isso em uma instituição médica e em casa”. Em seguida, o primeiro-ministro do Japão mencionou que acha que o medicamento é muito importante para o Japão e que fará o possível para ajudar a melhorar a situação.** Devemos continuar observando os tipos de medidas que o departamento encarregado dos ensaios clínicos da ivermectina no MHLW continuará a tomar ou a criar no futuro.

A prática de “esforço máximo” não deve ser um exame de longo prazo baseado em conceitos regulatórios convencionais. A situação atual é uma questão que exige um reexame das atitudes padrão dos funcionários administrativos em circunstâncias de emergência.

**Por outro lado, os problemas mais sérios em sobreviventes de COVID-19 são sequelas(157) denominadas sequelas pós-agudas de SARS-CoV-2 (PASC) ou COVID crônica (síndrome COVID crônica).**

Esta condição se assemelha a fadiga (semelhante à síndrome da fadiga crônica), distúrbios do sono, dores de cabeça, trombose, distúrbios do paladar, distúrbios olfatórios, palpitações, dores nas articulações, queda de cabelo, dispneia, dores no peito, perda de apetite, diarreia, vômito, lesão vascular, enfarte do miocárdio, AVC, etc. Uma variedade de sequelas é frequentemente observada não só em pacientes idosos, mas também em pacientes jovens. A natureza desse processo, de certa forma, se assemelha ao envenenamento crônico por chumbo em jovens, que pode impactar negativamente as vidas dos jovens que sofrem até a idade adulta - afetando até a memória - tornando difícil viver normalmente. Segundo relatório do NIH dos Estados Unidos, 30% dos casos se manifestam com sequelas que duram 9 meses. **Se a administração precoce de ivermectina suprime a progressão dos sintomas em pacientes com COVID-19 e permite a recuperação precoce, é possível prevenir os danos físicos causados por tais sequelas. Isso poderia potencialmente contribuir para uma melhora no prognóstico esperado nesta população de pacientes.**

Mesmo para jovens que estão lutando ou sobreviveram à infecção por COVID-19, reduzir o risco de tais sequelas será de grande benefício.

## Conclusão

**A concentração efetiva de ivermectina contra SARS-CoV-2 em um experimento in vitro(72) por Caly et al. é tão alta quanto 2 µM; na prática clínica, é necessário administrar dezenas de vezes a dose normal para obter essa concentração no sangue.** Portanto, há opiniões do IDSA(98) e outros de que o efeito terapêutico do COVID-19 não pode ser esperado com a administração da dose normal de ivermectina. **No entanto, na prática médica real, existem muitos relatórios de estudos que demonstram que a administra-**

**ção de uma dose normal realmente mostra uma resposta clínica.** Em 27 de fevereiro de 2021, os resultados de 42 estudos clínicos em todo o mundo foram submetidos a metanálise e concluíram(101) que a ivermectina é eficaz no tratamento e prevenção de COVID-19. **No Reino Unido, uma recomendação baseada em consenso por 75 profissionais de saúde de 17 países ao redor do mundo foi realizada e enviada à OMS para encorajar ainda mais a publicação de diretrizes para o uso de ivermectina no tratamento e prevenção de COVID-19.** Devemos considerar por que essa discrepância está ocorrendo.

A primeira consideração deve ser focada na definição da sensibilidade da infecção SARSCoV-2 para sistemas experimentais in vitro.

Dependendo das células de teste, carga viral, composição do meio e condições de cultura, o sistema experimental in vitro pode ser configurado de diferentes maneiras. **Portanto, o artigo de Caly et al. simplesmente indicou que a ivermectina tem atividade anti-SARS-CoV-2 in vitro - nem mais, nem menos. Extrapolar os resultados para avaliar os efeitos clínicos é um salto muito grande.**

Existem experimentos de infecção in vivo que podem ser usados para conectar experimentos in vitro a estudos clínicos. Em um experimento de infecção in vivo(158) conduzido no Instituto Pasteur na França, eles empregaram a anormalidade olfatória em hamsters como um índice, junto com a dosagem, a fim de determinar a dose equivalente que seria necessária em humanos. Foi confirmado que a quantidade de vírus SARS-CoV-2 não mudou entre os grupos administrados com ivermectina e o controle. No entanto, **uma diminuição significativa na proporção de IL-6 / IL-10 no pulmão foi observada no grupo ivermectina. Foi sugerido que a ivermectina pode ser eficaz no COVID-19, agindo para regular as reações inflamatórias do hospedeiro.** Conforme mostrado na Fig. 1, a ivermectina tem uma estrutura de macrolídeo.

Como outros compostos macrolídeos, é conhecido por exibir ações extremamente amplas e diversas(159), a regulação da resposta inflamatória do hospedeiro é um desses diversos efeitos.

As reações biológicas dos compostos macrolídeos têm se mostrado extremamente diversificadas. Embora algumas tenham sido elucidadas, é difícil estimar quantas outras ações ainda não foram elucidadas.

Embora os resultados dos ensaios clínicos tenham sido e continuem a ser acumulados mostrando que a ivermectina é eficaz no tratamento e prevenção de COVID-19, os achados in vitro básicos que podem explicar razoavelmente sua eficácia ainda não foram obtidos. Considera-se que uma grande variedade de atividades biológicas exibidas pelos compostos macrolídeos, em vários estágios poderia servir para exercer uma ação / efeito geral e mais abrangente.

Embora deva ser mais elucidado por estudos futuros, a eficácia clínica pode ser determinada pela investigação de qualquer um dos seguintes parâmetros: (1) atividade antiviral, (2) inibição da relação entre o vírus e a célula hospedeira; e (3) ações relacionadas à regulação das reações do hospedeiro. É necessário provar que outros efeitos estão sendo exercidos, e parece que tais investigações poderiam ser tópicos de pesquisa adequados para pesquisadores básicos, pesquisadores farmacológicos, e pesquisado-

res clínicos para colaborar e elucidar.

**Quando a eficácia da ivermectina para a pandemia de COVID-19 for aceita com a cooperação de pesquisadores em todo o mundo e seu uso clínico for alcançado em escala global, poderá ser um grande benefício para a humanidade. Pode até ser comparável aos benefícios obtidos com a descoberta da penicilina - considerada uma das maiores descobertas do século XX.** Aqui, mais um uso para ivermectina, que foi descrita como “milagre” ou droga “maravilha”(166) está sendo adicionado. A história tem demonstrado que a existência de tais compostos derivados de produtos naturais com efeitos tão diversos é extremamente rara.

**No entanto, a fim de transmitir para a posteridade o fato de que a ivermectina se tornou amplamente usada para controlar a pandemia COVID-19, apenas uma ação simples é necessária: a adição de apenas uma palavra, “COVID-19”, ao 9º item (dos 11 listados) na categoria “Antiviral” na seção “Ivermectina: O Futuro” do registro da Palestra do Nobel(167) intitulado “Esplêndido Presente da Terra”.**



ISBN: 978-65-86433-42-5

CDL

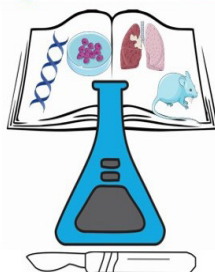


9 786586 433425



Programa de Pós-Graduação em Medicina  
Mestrado Profissional Associado à Residência Médica  
FMB - UNESP

*Cirurgia & Medicina Translacional*



unesp

unesp