







USO DE IVERMECTINA NA COVID-19 (PROFILAXIA E/OU TRATAMENTO)

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

Elaboração: julho de 2021.

Autoria: Associação Médica Brasileira, Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Participantes: Alexandre Naime, Hélio Bacha e Suzana Tanni.

Grupo MBE AMB: Wanderley Marques Bernardo.









ÍNDICE

SEÇÃO	PÁGINA
QUESTÃO CLÍNICA	03
MÉTODO	03
RESULTADOS	04
CONCLUSÃO	05
REFERÊNCIAS	06
ANEXOS	09









QUESTÕES CLÍNICAS

Em pacientes sem diagnóstico de COVID-19, mas submetidos a ambientes com possibilidade de contágio, o uso de Ivermectina evita o adoecimento? Em pacientes com diagnóstico de COVID-19 (leve), o uso de Ivermectina reduz a hospitalização ou a mortalidade, e não aumenta o risco de eventos adversos?

MÉTODO

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA OS ESTUDOS A SEREM INCLUÍDOS

PICO

Paciente: sem COVID-19 confirmado por PCR (profilaxia) ou com COVID-19 leve

(tratamento)

Intervenção: Ivermectina (não associada)

Comparação: Tratamento padrão ou placebo

Outcome: hospitalização (enfermaria ou UTI), mortalidade e eventos adversos

Desenho de estudo: Ensaios clínicos randomizados (ECR) fase 3 e Revisões sistemáticas de ECR fase 3 atendendo ao PICO.

Sem limites de período consultado, de idioma ou de disponibilidade de texto completo.

BASES CONSULTADAS COM AS RESPECTIVAS ESTRATÉGIAS

Medline e EMBASE

#1 = COVID OR COV OR CORONAVIRUS OR SARS

#2 = IVERMECTIN

#3 = #1 AND #2 = 188

#4 = #3 AND Random* = 36

Central Cochrane e Clinical Trials

COVID AND Ivermectin









DADOS EXTRAÍDOS

Serão extraídos dos trabalhos os dados referentes à autoria, ano de publicação, descrição dos pacientes, das intervenções (Ivermectina e comparação), dos desfechos e do tempo de seguimento.

RISCO DE VIESES E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

O risco de vieses será avaliado por meio dos itens do Rob 2¹, acrescidos de outros elementos fundamentais, e expresso em muito grave, grave ou não grave. A qualidade da evidência será extrapolada a partir do risco de vieses obtido do(s) estudo(s) - se não houver meta-análise - utilizando a terminologia GRADE² em muito baixa, baixa e elevada, e por meio do software GRADEpro² (se houver meta-análise) em muito baixa, baixa, moderada e elevada.

ANÁLISE E SÍNTESE DOS DESFECHOS

Os desfechos quando categóricos serão expressos por grupo (Ivermectina e comparação) e por meio do número de eventos e do risco calculado (%) para cada grupo (divisão do número de eventos pelo total de pacientes em cada grupo). Caso a diferença do risco (DR) entre os grupos seja significativa (confiança de 95%) esta será expressa acompanhada do Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) e do Número Necessário para tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH).

Se houver mais de um estudo incluído com desfechos comuns estes serão agregados por meio da meta-análise utilizando-se o software RevMan 5.4³.

RESULTADOS

Foram recuperados 188, 31, 99 e 65 estudos na base Medline, Embase, Central Cochrane e Clinical Trials.gov, respectivamente. Eliminando-se as duplicatas e atendendo aos critérios de elegibilidade foram selecionados 11 estudos para que seus textos completos fossem acessados, dos quais se exclui 10 trabalhos⁴⁻¹³ (motivos de exclusão na Tabela 1 – planilha Inclusão/Exclusão motivos). Então, disponível para sustentar esta avaliação atendendo aos critérios de elegibilidade adotados há um ensaio randomizado¹⁴. Não foram









selecionados estudos (atendendo aos critérios de elegibilidade) que permitissem analisar o uso de Ivermectina profilaticamente em pacientes sem doença.

Este estudo testou o uso de Ivermectina na dose de 300 μg/kg por 5 dias (N: 238), em comparação ao placebo com regime de uso semelhante (N: 238). Os pacientes estudados eram de COVID-19 leve (domiciliar ou hospitalizado), com aparecimento de sintomas nos últimos 7 dias. Os desfechos analisados foram morte, hospitalização e eventos adversos em 3 semanas (Tabela 1 – planilha descrição dos estudos).

O risco de vieses foi considerado grave devido a ausência de desfechos intermediários primários ou secundários apropriados (desfechos relevantes por meio apenas de análise post-hoc) e ausência de análise por intenção de tratamento. A qualidade da evidência extrapolada do risco de vieses considerada é baixa.

Os resultados relativos aos desfechos na comparação de Ivermectina e placebo não apresentaram diferenças na hospitalização [DR de 0.84% (IC95% -4.25 a +5.93)], na mortalidade [DR de -0.42% (IC95% -1.24 a +0.40)] e nos eventos adversos [DR de -2.94% (IC95% -11.44 a 5.55). Não foi realizada meta-análise por apenas um estudo ser incluído.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA (CONCLUSÃO)

Não há evidência consistente disponível que suporte o uso de Ivermectina, seja em pacientes sob risco de COVID-19 ou em pacientes com doença leve. Não há diferença no risco de hospitalização, na mortalidade ou de eventos adversos quando comparado com o uso de placebo. A qualidade da evidência disponível é baixa.

RECOMENDAÇÃO

O uso de Ivermectina na profilaxia de COVID-19 ou no tratamento de pacientes com COVID-19 leve não é recomendado.









REFERÊNCIAS

- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: I4898.
- GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.
- 3. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020.
- 4. Bartoszko JJ, Siemieniuk RAC, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Ge L, Han MA, Sadeghirad B, Agarwal A, Agoritsas T, Chu DK, Couban R, Darzi AJ, Devji T, Ghadimi M, Honarmand K, Izcovich A, Khamis A, Lamontagne F, Loeb M, Marcucci M, McLeod SL, Motaghi S, Murthy S, Mustafa RA, Neary JD, Pardo-Hernandez H, Rada G, Rochwerg B, Switzer C, Tendal B, Thabane L, Vandvik PO, Vernooij RWM, Viteri-García A, Wang Y, Yao L, Ye Z, Guyatt GH, Brignardello-Petersen R. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2021 Apr 26;373:n949. doi: 10.1136/bmj.n949. PMID: 33903131; PMCID: PMC8073806.
- 5. Elalfy H, Besheer T, El-Mesery A, El-Gilany AH, Soliman MA, Alhawarey A, Alegezy M, Elhadidy T, Hewidy AA, Zaghloul H, Neamatallah MAM, Raafat D, El- Emshaty WM, Abo El Kheir NY, El-Bendary M. Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. J Med Virol. 2021 May;93(5):3176-3183. doi: 10.1002/jmv.26880. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33590901; PMCID: PMC8014583.
- 6. Galan LEB, Santos NMD, Asato MS, Araújo JV, de Lima Moreira A, Araújo AMM, Paiva ADP, Portella DGS, Marques FSS, Silva GMA, de Sousa Resende J, Tizolim MR, Santos PL, Buttenbender SF, de Andrade SB, Carbonell RCC, Da Rocha JG, de Souza RGS, da Fonseca AJ. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. Pathog Glob Health. 2021 Mar 8:1-8. doi: 10.1080/20477724.2021.1890887. Epub ahead of print. PMID: 33682640; PMCID: PMC7938655.









- 7. Babalola OE, Bode CO, Ajayi AA, Alakaloko FM, Akase IE, Otrofanowei E, Salu OB, Adeyemo WL, Ademuyiwa AO, Omilabu S. Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double-blind, dose-response study in Lagos. QJM. 2021 Feb 18:hcab035. doi: 10.1093/qjmed/hcab035. Epub ahead of print. PMID: 33599247; PMCID: PMC7928689.
- 8. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P, Richardson MA, Rodríguez-Mateos M, Jordán-Iborra C, Brew J, Carmona-Torre F, Giráldez M, Laso E, Gabaldón-Figueira JC, Dobaño C, Moncunill G, Yuste JR, Del Pozo JL, Rabinovich NR, Schöning V, Hammann F, Reina G, Sadaba B, Fernández-Alonso M. 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 Feb;32:100720. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100720. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33495752; PMCID: PMC7816625.
- Pott-Junior H, Bastos Paoliello MM, Miguel AQC, da Cunha AF, de Melo Freire CC, Neves FF, da Silva de Avó LR, Roscani MG, Dos Santos SS, Chachá SGF. Use of ivermectin in the treatment of Covid-19: A pilot trial. Toxicol Rep. 2021;8:505-510. doi: 10.1016/j.toxrep.2021.03.003. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33723507; PMCID: PMC7942165.
- 10. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, Hossain MS, Clemens JD, Sumiya MK, Phru CS, Rahman M, Zaman K, Somani J, Yasmin R, Hasnat MA, Kabir A, Aziz AB, Khan WA. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. Int J Infect Dis. 2021 Feb;103:214-216. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.191. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33278625; PMCID: PMC7709596.
- 11. Shoumann WM, Hegazy AA, Nafae RM, Ragab MI, Samra SR, Ibrahim DA, et al. Use of Ivermectin as a Potential Chemoprophylaxis for COVID-19 in Egypt: A Randomised Clinical Trial. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2021 Feb, Vol-15(2): OC27-OC32.
- Mahmud R, 2020. Clinical Trial of Ivermectin Plus Doxycycline for the Treatment of Confirmed Covid-19 Infection. NCT04523831 - Study Results – Disponível em: ClinicalTrials.gov.
- 13. Sars-CoV-2/COVID-19 Ivermectin. Navarra-ISGlobal Trial (SAINT). NCT04390022 Study Results Disponível em: ClinicalTrials.gov









14. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, Díazgranados JA, Oñate JM, Chavarriaga H, Herrera S, Parra B, Libreros G, Jaramillo R, Avendaño AC, Toro DF, Torres M, Lesmes MC, Rios CA, Caicedo I. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Apr 13;325(14):1426-1435. doi: 10.1001/jama.2021.3071. PMID: 33662102; PMCID: PMC7934083.

ANEXOS

TABELA 1 - IVERMECTIN MEDLINE SELECIONADOS

PMID	Title	First Author	Journal/Boo k	Publication Year	DOI	INCLUÍDO/EXCLUÍDO (MOTIVO)
33903131	Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis	Bartoszko JJ	ВМЈ	2021	10.1136/bmj.n949	EXCLUÍDO: NETWORK META- ANALYSIS
33662102	Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial	López-Medina E	JAMA	2021	10.1001/jama.2021.3071	INCLUÍDO: IVERMECTIN vs PLACEBO
33590901	Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19	Elalfy H	J Med Virol	2021	10.1002/jmv.26880	EXCLUÍDO: ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO
33682640	Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection	Galan LEB	Pathog Glob Health	2021	10.1080/20477724.2021.1890887	EXCLUÍDO: ENSAIO CLÍNICO FASE II
33599247	Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double-blind, dose-response study in Lagos	Babalola OE	QJM	2021	10.1093/qjmed/hcabo35	EXCLUÍDO: CONTROLE INADEQUADO (LOPINAVIR)
33495752	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	Chaccour C	EClinicalMedi cine	2021	10.1016/j.eclinm.2020.100720	EXCLUÍDO: DESFECHO INTERMEDIÁRIO (VIRAL LOAD)
33723507	Use of ivermectin in the treatment of Covid-19: A pilot trial	Pott-Junior H	Toxicol Rep	2021	10.1016/j.toxrep.2021.03.003	EXCLUÍDO: ENSAIO CLÍNICO FASE II

PMID	Title	First Author	Journal/Boo k	Publication Year	DOI	INCLUÍDO/EXCLUÍDO (MOTIVO)
33278625	A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness	Ahmed S	Int J Infect Dis	2021	10.1016/j.ijid.2020.11.191	EXCLUÍDO: DESFECHO INTERMEDIÁRIO (DURAÇÃO DA DOENÇA)
EMBASE	Use of Ivermectin as a Potential Chemoprophylaxis for COVID-19 in Egypt: A Randomised Clinical Trial		J Clin Diag Research	2021	10.7860/JCDR/2021/46795.14529	EXCLUÍDO: PACIENTES ASSINTOMÁTICOS SEM TESTE DE PCR NA INCLUSÃO
Clinical Trial	Clinical Trial of Ivermectin Plus Doxycycline for the Treatment of Confirmed Covid-19 Infection	Mahmud R	Clinical Trials. gov	2020	NCT04523831	EXCLUÍDO: ASSOCIAÇÃO (DOXICICLINA)
Clinical Trial	Sars-CoV-2/COVID-19 Ivermectin Navarra-ISGlobal Trial (SAINT)	BIGH	Clinical Trials. gov	2020	NCT04390022	EXCLUÍDO: DESFECHO INTERMEDIÁRIO (SINTOMAS, VIRAL LOAD)

TABELA 1 - DESCRIÇÃO ESTUDO INCLUÍDO

ESTUDO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	COMPARAÇÃO	DESFECHO	TEMPO SEGUIMENTO
López-Medina E 2021	Pacientes COVID leve (domiciliar ou hospitalar). Sintomas dentro de 7 dias (N: 476)	Ivermectin 300 μg/kg por 5 dias (N: 238)	Placebo (N: 238)	Hospitalização. Morte. (N: 238)	21

IVERMECTIN - RISCO DE VIESES

ESTUDO	RANDOMIZAÇÃO	ALOCAÇÃO VENDADA	DUPLO CEGO	AVALIADOR CEGO	PERDAS/MIGRAÇÕES	CARACTERÍSTICAS PROGNÓSTICAS	DESFECHOS APROPRIADOS	ANÁLISE POR INTENÇÃO DE TRATAMENTO	CÁLCULO AMOSTRAL	INTERRUPÇÃO PRECOCE
López-										
Medina E										
2021										

RESULTADOS

ESTUDO	NÚMERO DE PACIENTES (AIT)		HOSPITAL número eve	•	MOI número ev		EVENTOS ADVERSOS número eventos (%)		
	IVERMECTIN	PLACEBO	IVERMECTIN PLACEBO		IVERMECTIN	PLACEBO	IVERMECTIN	PLACEBO	
López-Medina E 2021	238	238	22 (9%)	20 (8%)	O	1 (0,4%)	154 (64%)	161 (67%)	