

Ivermectina e COVID-19: o que é que se passa?

Série | COVID-19 e estratégia de resposta

ISGlobal Barcelona
Institute for
Global Health

Autoria: Carlos Chaccour, Assistant Research Professor e Diretor Científico do projeto BOHEMIA da ISGlobal, e médico investigador da Clínica Universidade de Navarra

[Este documento faz parte de uma série de notas de debate que abordam perguntas fundamentais sobre a crise da COVID-19 e as correspondentes estratégias de resposta. Os trabalhos foram elaborados com base na melhor informação científica disponível, e poderão ser atualizados à medida que esta evolua.]

19 de março de 2021

Foto: Kate Holt / Sightsavers (Saúde Oftalmológica Comunitária). Distribuição comunitária de ivermectina para a oncocercose na Nigéria.

A ivermectina é um **medicamento antiparasitário** com um **amplo espectro** de eficácia. Foi originalmente desenvolvido pela **Merck**, que decidiu doá-lo para o tratamento e controlo da oncocercose e filariose linfática através do **programa de doação de Mectizan**. Neste contexto, foram distribuídos mais de **4 mil milhões de tratamentos** nos últimos 30 anos (ver *Gráfico 1*). A ivermectina está também autorizada para o tratamento da estrogiloidíase e da sarna nalguns países¹.

A sua ampla utilização permitiu que a ivermectina fosse estudada extensivamente e, como muitos outros fármacos, provou ter uma eficácia parcial contra alvos **para além da sua indicação primária**. Sabe-se que a ivermectina inibe a replicação de vários vírus de ARN, entre eles o da **dengue, sobre o qual há alguns resultados recentes**².

No entanto, na **resposta à pandemia** da COVID 19, a ivermectina também serviu para ilustrar os riscos que acarretam os **debates precipitados e sem fundamento científico**. Este documento oferece um relato deste episódio e extrai algumas lições que poderiam ser úteis no futuro ●

¹ Mais detalhes sobre a história da ivermectina em [Preguntas y respuestas sobre la ivermectina y COVID-19](#). Carlos Chaccour, ISGlobal, atualizado em dezembro de 2020.

² Mais detalhes sobre as propriedades antivirais da ivermectina em [Preguntas y respuestas sobre la ivermectina y COVID-19](#). Carlos Chaccour, ISGlobal, atualizado em dezembro de 2020.

1. A origem: duas reações opostas baseadas em dados limitados

“Os dados *in vitro* juntamente com um preprint (artigo não revisto pelos pares), que foi posteriormente retratado, bem como a experiência local com o fármaco, levaram a que vários países da América Latina incluíssem a ivermectina nas diretrizes nacionais para a gestão da COVID-19.”

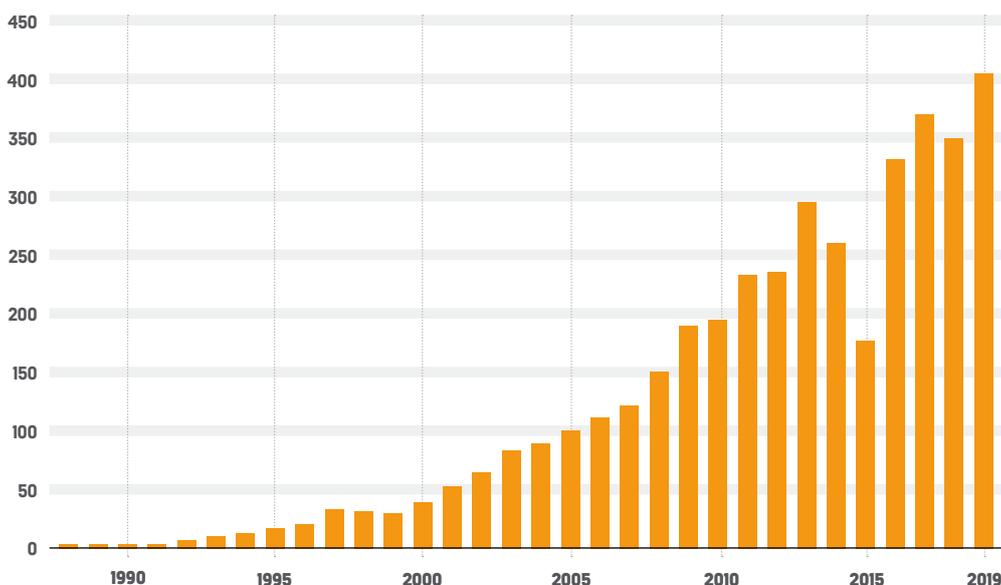
Em abril de 2020, Caly et al. publicaram os resultados de experiências *in vitro* que demonstravam que a ivermectina inibe a replicação do SARS-CoV-2 em concentrações relativamente elevadas. Isto causou duas reações opostas entre a comunidade científica, as autoridades de saúde e o público em geral, sem muitas provas que apoiem nenhuma delas:

- **Excluir completamente a ivermectina.** por um lado, **muitos cientistas rejeitaram completamente a ivermectina** como um potencial tratamento da COVID-19, baseando se na modelização farmacocinética (uma técnica que prevê a quantidade de fármaco que atingirá determinados tecidos ou fluidos) e nas doses necessárias para atingir concentrações antivirais do fármaco (de acordo com os resultados de Caly) nos pulmões³.

- **A promoção e a utilização generalizada:** por outro lado, os dados *in vitro* juntamente com um *preprint* (artigo não revisto pelos pares), que foi posteriormente retratado, bem como a experiência local com o fármaco, levaram a que **vários países da América Latina** incluíssem a ivermectina nas diretrizes nacionais para a gestão da COVID-19: em maio de 2020, no Peru e na Bolívia, em junho, em certas zonas do Brasil, e em julho, na Venezuela⁴.

Gráfico 1. Tratamentos aprovados pelo programa de doação de Mectizan 1988 (em milhões).

Desde que o programa começou em 1988, doaram-se mais de 4000 milhões de tratamentos para a eliminação da “cegueira dos rios” [oncocercose] e da filariose linfática.



Fonte: **Mectizan Donation Program. 2019 Annual Highlights.**

³ Algumas das razões pelas quais era importante realizar ensaios com um medicamento seguro para uma doença sem tratamento específico foram dadas em [Perguntas y respuestas sobre la ivermectina y COVID-19](#). Carlos Chaccour, ISGlobal, atualizado em dezembro de 2020.

⁴ Ver mais detalhes sobre as primeiras aprovações de países da América Latina em [Ivermectina y COVID-19: cómo una base de datos dudosa dio forma a la respuesta de varios países latinoamericanos a la pandemia](#). Carlos Chaccour, ISGlobal, atualizado em junho de 2020.

2. Ensaios terminados e em curso

“Os ensaios com ivermectina resultaram numa matriz muito heterogénea da qual dificilmente se extraem conclusões. Além disso, apenas uma fração dos estudos registados tornou públicos os seus resultados, sendo possível existir um viés de publicação.”

Desde 2020, registaram-se, pelo menos, 60 ensaios com ivermectina para a COVID-19 em ClinicalTrials.gov, dos quais 19 foram concluídos até à data. Estes estudos são **heterogéneos** em vários aspetos:

- Foram testadas diferentes **indicações potenciais** (profilaxia, “tratamento precoce” e “tratamento tardio”).
- Portanto, o **momento de início do tratamento** foi diferente (pré-exposição, pós exposição, após infeção confirmada ou após doença grave confirmada).
- Foram utilizadas **doses diferentes** (desde 150 mcg/kg de dose única até 1200 mcg/kg durante cinco dias consecutivos)
- A **conceção do estudo** inclui séries de casos, estudos de controlo de casos, en-

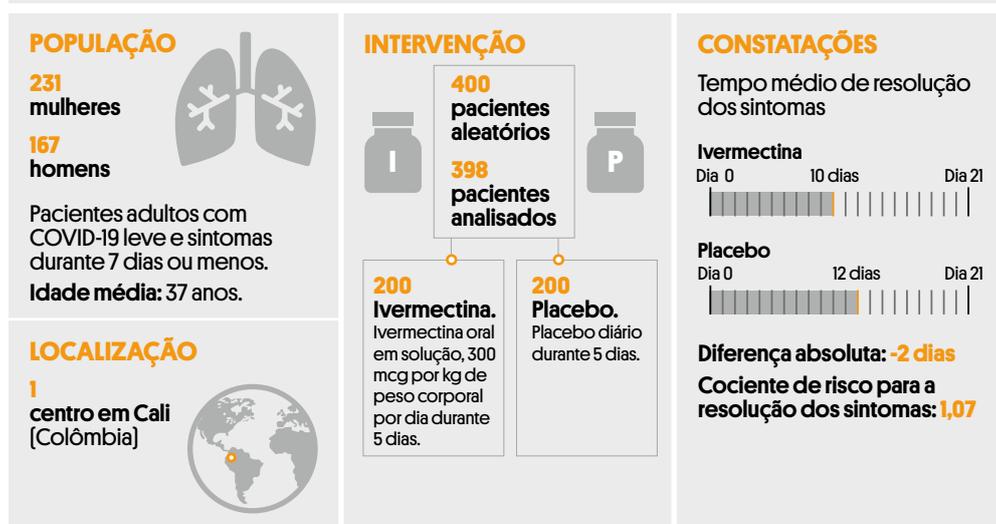
saio não aleatórios e aleatórios, todos com diferentes estratégias de aleatorização e cegamento, bem como comparadores e medidas de resultados variáveis.

Isto resultou numa matriz muito heterogénea da qual **dificilmente se extraem conclusões**. Além disso, apenas uma fração dos estudos registados tornou públicos os seus resultados, e é possível que haja um viés de publicação (um fenómeno em que apenas os resultados positivos são tornados públicos, enquanto os negativos não são divulgados), como sugerem os resultados aparentemente negativos de um grande ensaio recente na Colômbia ●

Gráfico 2. Estudo publicado em JAMA sobre o efeito da ivermectina na resolução dos sintomas de pacientes com COVID-19 leve.

*Os dados acabam de ser tornados públicos e ainda não foram submetidos à revisão pelos pares posterior à publicação.

Este ensaio aleatório constatou que a duração dos sintomas não era significativamente diferente entre pacientes que receberam ivermectina durante 5 dias comparando com os que receberam placebo. Os resultados não apoiam a utilização da ivermectina para tratar a COVID-19 leve.



Fonte: Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Publicado online a 4 de março de 2021.

3. Dados emergentes

“Os resultados de diversos ensaios apontam para um efeito potencial que merece ser confirmado antes de se enveredar por uma utilização clínica ou de saúde pública generalizada.”

Contudo, os resultados de diversos ensaios apontam para um **efeito potencial** que merece ser confirmado antes de se enveredar por uma utilização clínica ou de saúde pública generalizada. Alguns dos **ensaios-chave** são:

a) Efeito da ivermectina no tempo para a resolução dos sintomas entre os adultos com COVID-19 leve

A publicação mais recente é o relatório (ver *Gráfico 2*) de um grande ensaio que avalia o efeito da ivermectina nos sintomas de pacientes com **COVID-19 leve**, cujos **resultados não apoiam a sua utilização**. Os dados acabam de ser tornados públicos e ainda não foram sujeitos a uma revisão por pares pós-publicação.

b) Ensaio clínico de ivermectina mais doxiciclina para o tratamento da infecção confirmada por COVID-19

Um ensaio duplo-cego, aleatório, controlado por placebo com **400 pacientes**. Este estudo encontrou um **benefício clínico** em pacientes ambulatoriais e hospitalizados com **COVID-19 leve a moderada**.

c) Efeito antiviral de altas doses de ivermectina em adultos com COVID-19. Um ensaio-piloto aleatório, controlado, de rótulo aberto e multicêntrico

Um ensaio-piloto aleatorizado e controlado com **45 pacientes**. Este estudo encontrou uma **correlação** entre os níveis de ivermectina no sangue de pacientes com COVID-19 e a taxa de **decomposição viral**.

d) O efeito do tratamento precoce com ivermectina sobre a carga viral, sintomas e resposta humoral em pacientes com COVID-19 não grave: um ensaio clínico-piloto, duplo-cego, controlado por placebo e aleatorizado

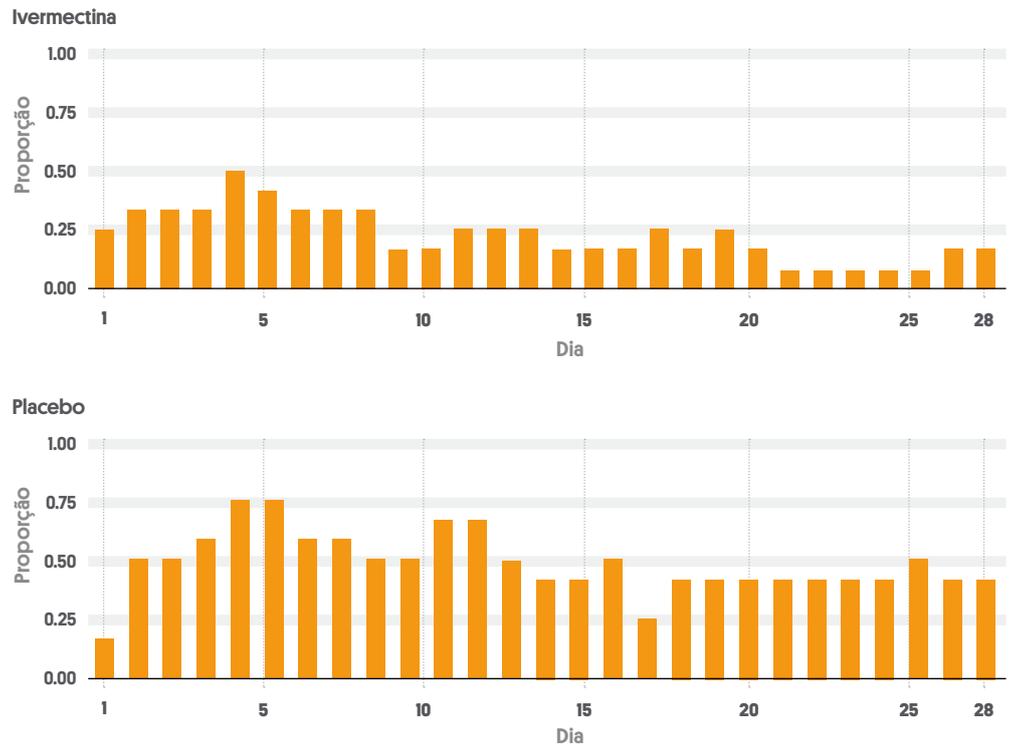
Ensaio próprio da ISGlobal conduzido em parceria com a Clínica Universidade de Navarra: SAINT. Ensaio-piloto, duplo-cego e controlado com placebo com **24 pacientes**. Este estudo revelou que uma dose única de 400 mcg/kg administrada nas 72 horas seguintes à **febre** ou à **tosse** tinha um **impacto potencial na carga viral**, na taxa de decomposição viral, nos sintomas (concretamente, anosmia), bem como nos títulos de anticorpos dos doentes tratados (ver *Gráfico 3*).

e) Eficácia da ivermectina contra a COVID-19 no hamster dourado sírio

Trata-se de um elegante estudo conduzido pelo Instituto Pasteur, que mostra a **redução da anosmia** (perda olfativa) **em hamsters** tratados com uma dose única de 400, 200 ou 100 mcg/kg de ivermectina na infecção por SARS-CoV-2 ●

Gráfico 3. Efeito do tratamento precoce com ivermectina sobre a perda do olfato em pacientes com COVID-19 não grave. Ensaio SAINT.

Proporção diária de indivíduos que sofreram anosmia/hiposmia [perda completa ou parcial do olfato] durante um seguimento de 28 dias.



Fonte: [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. The Lancet. 19 de janeiro de 2021.](#)

4. Revisões e compilações de provas (algumas delas contestadas)

“Vários grupos levaram a cabo revisões das provas a partir de dados publicados e não publicados. Isto conduziu a mensagens opostas que causam confusão no público em geral, alimentam teorias da conspiração e dão lugar, por vezes, a recomendações e declarações contraditórias.”

Vários grupos levaram a cabo revisões das provas a partir de dados publicados e não publicados. Isto conduziu a **mensagens opostas** que causam **confusão** no público em geral, alimentam teorias da conspiração e dão lugar, por vezes, a recomendações e declarações contraditórias quer por parte das autoridades políticas e sanitárias dos países, quer por parte de organizações internacionais.

A Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC) desempenhou um papel fundamental no início de uma segunda vaga de interesse internacional na ivermectina e na COVID-19. Este grupo de médicos de primeira linha e de cuidados intensivos **resumiu as provas disponíveis** para o tratamento ou profilaxia da COVID-19 com ivermectina, e criou os seus próprios **protocolos clínicos**.

Esta revisão, no entanto, apresenta **vários problemas potenciais**, uma vez que contém **dados muito heterogêneos**, alguns dos quais com **elevado risco de enviesamento**. Isto inclui os estudos ecológicos, a chamada “evidência do mundo real”. Estes **estudos ecológicos** avaliam a relação da dinâmica da COVID-19 a nível populacional com o nível de utilização da ivermectina nas referidas populações. Este tipo de análise está **sujeito à influência de outros fatores** que ocorrem ao mesmo tempo (confinamento, máscaras, qualidade dos cuidados hospitalares) e, por conseguinte, pode conduzir a graves equívocos. O **testemunho do Dr. Pierre Kory** no Senado dos EUA, a 8 de dezembro de 2020, foi amplamente divulgado, o que causou um renovado interesse global sobre a potencial utilização de ivermectina na COVID-19.

É de notar que a FLCCC afirma não só que as provas atuais são suficientes para a implantação da ivermectina em grande escala, mas também que a realização de mais investigações sobre este tópico não seria ética, dadas as provas “esma-

gadoras” da sua eficácia. Estas parecem ser **afirmações exageradas** dada a heterogeneidade dos dados, bem como as dúvidas existentes sobre a qualidade das provas analisadas, considerando que citaram o estudo com **dados aparentemente fraudulentos** da Surgisphere acerca da ivermectina em versões anteriores dos seus protocolos de gestão da COVID-19. A revisão tinha sido provisoriamente aceite pela Frontiers in Pharmacology, mas foi **retirada** após terem sido levantadas questões sobre a integridade do manuscrito, o que motivou uma **declaração daquele meio de comunicação** sobre o assunto.

Semeou-se ainda **mais confusão** sobre a questão, dado que estão em curso **várias meta análises**, por vezes com resultados conflituosos. Uma delas foi encomendada pela Unitaid ao Dr. Andrew Hill, investigador visitante do Departamento de Farmacologia da Universidade de Liverpool. Uma vez que a Unitaid depende da Organização Mundial da Saúde (OMS), vários meios de comunicação social afirmaram que a OMS/Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) tinha, na verdade, encarregado a **meta-análise de Hill** e, consequentemente, recomendado a utilização da ivermectina. Esta afirmação encontrou um forte eco na comunicação social, obrigando a OPAS a **OPAS a esclarecer** a questão.

Está, de facto, em curso uma **meta-análise liderada pela OMS** sobre este tema, tal como se declara **nesta** conferência de imprensa, datada de 15 de fevereiro de 2020. O estudo **avaliará a certeza e os riscos** com base em múltiplos estudos, alguns com um tamanho de amostra pequeno. A metodologia é a mesma utilizada para todas as diretrizes clínicas implementadas produzidas até à data. Foi mencionado um prazo de 4-6 semanas **nesta** conferência de imprensa. Foram também publicadas **outras meta-análises independentes** com diferentes níveis de qualidade e resultados diversos.

Ao longo deste período, defensores e detratores têm conduzido **debates acalorados** nas redes sociais e ampliado a discussão, por vezes com **ataques** vis e até mesmo **ameaças** aos que apontam

para a necessidade de provas adequadas (entre os quais se inclui a própria equipa da ISGlobal) ●

5. Últimos desenvolvimentos

“Nos últimos meses vários países incluíram o fármaco nas diretrizes terapêuticas nacionais. Este é o verdadeiro problema que a comunidade internacional enfrenta atualmente: implementações no terreno sem orientações claras sobre doses ou regimes, conhecimento real e sólido da eficácia ou, o que é mais preocupante, da segurança para esta indicação em particular.”

Desde que a **segunda vaga de interesse sobre a ivermectina e a COVID-19** foi desencadeada pela FLCCC, em dezembro de 2020, vários países incluíram o fármaco nas diretrizes terapêuticas nacionais. Este é o **verdadeiro problema** que a comunidade internacional enfrenta atualmente: implementações no terreno sem orientações claras sobre doses ou regimes, conhecimento real e sólido da eficácia ou, o que é mais preocupante, da segurança para esta indicação em particular. As **aprovações ou recomendações mais recentes** incluem a Eslováquia (27 de Janeiro de 2021), África do Sul (27 de Janeiro de 2021), Zimbabué (28 de Janeiro de 2021) e República Checa (anúncio do Primeiro Ministro a 2 de Março de 2021).

Estas novas aprovações desencadearam uma segunda vaga de **declarações de organizações internacionais** e, inclusive, do fabricante original da ivermectina, a Merck. O Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos EUA atualizou a sua declaração sobre a utilização de ivermectina no sentido de que “**não existem dados suficientes** para recomendar nem desaconselhar a utilização da ivermectina no tratamento da COVID-19”. Esta é uma **declaração equilibrada** que reflete adequadamente o estado atual das provas. A Administração de Medicamentos e Alimentos dos EUA (**FDA**) já publicou uma carta e perguntas frequentes sobre a utilização da ivermectina para a COVID-19 (nomeadamente, formulações veterinárias) em 2020. No entanto, o **uso indevido de formulações veterinárias** de ivermectina continua, dadas as notícias de um aumento das chamadas para os centros de controlo de venenos relacionadas com o fármaco.

O fabricante original da ivermectina, **Merck**, emitiu uma declaração mencionando a **falta de base científica** para a sua utilização no tratamento da COVID-19, e levantando preocupações quanto à **escassez de dados de segurança** em muitos dos ensaios. O **Programa de Doação de Mectizan**, responsável pela distribuição de ivermectina a centenas de milhões de pessoas todos os anos para o controlo da “cegueira dos rios” e da filariose linfática, também lembrou aos países parceiros que o produto doado deve ser utilizado exclusivamente para estas Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN).

Algumas das **consequências esperadas** deste aumento da procura sem uma orientação clara sobre indicação, dosagem ou regimes estão a começar a aparecer. O mais preocupante é a circulação de formulações de baixa qualidade na África do Sul que incluem **substâncias não declaradas e potencialmente perigosas**, tais como benzodiazepinas, agentes antiplaquetários e mesmo anticonvulsivos. O mesmo relatório também adverte para a **especulação**, com algumas formulações vendidas a 1000 ZAR (68 dólares), muito acima do preço habitual. A experiência com antimaláricos ensina-nos que quando os medicamentos anti-infecciosos se tornam muito rentáveis, as formulações falsificadas não demoram a entrar no mercado. A questão no caso da ivermectina é se existem ou não **contrafações** já em circulação ●

6. Lições para o debate sobre a COVID-19

“São necessários rigor científico e uma mente aberta para uma avaliação racional dos dados disponíveis, emergentes e ainda por chegar.”

Há dados que sugerem um papel potencial da ivermectina na gestão da COVID-19, mas **não há dados definitivos** sobre a segurança ou a eficácia desta indicação, nem sobre as doses/regimes necessários. São necessários rigor científico e uma mente aberta para **uma avaliação racional dos dados** disponíveis, emergentes e ainda por chegar. A ivermectina é um medicamento que salva a vida de milhões de pessoas afetadas pelas DTN em todo o mundo todos os anos; embora a sua potencial utilização como tratamento para a COVID-19 seja altamente desejável, podem ocorrer consequências negativas inesperadas com aprovações, recomendações ou implementação mal orientadas.

As **lições aprendidas** incluem:

- Há uma necessidade de rigor científico na avaliação de potenciais estratégias emergentes com base em fármacos contra a COVID-19.
- Ao mesmo tempo, existe a necessidade de uma mente aberta e de **humildade**, uma vez que a ciência de boa qualidade não precisa de vir de países com rendimentos elevados.
- O debate sobre um determinado tópico só pode começar quando houver **provas adequadas**. Qualquer coisa que aconteça antes é apenas **polarização** ou, inclusive, **politização**, e não serve realmente para fazer avançar o campo.
- Os defensores e opositores das **redes sociais** podem criar mais **ruído** do que conhecimento, e contribuir para ações prematuras ou uniformizadas por parte dos decisores políticos ou do público em geral.
- As primeiras orientações dos principais **líderes de opinião, financiadores e autoridades de saúde** poderiam ajudar a estabelecer sistemas e protocolos homogêneos para testar novas intervenções •

PARA SABER MAIS:

- Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, and Rabinovich N R (2020). Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 102, 6, 1156-1157. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0271>. Consultado a 12 de março de 2021.
- Preguntas y respuestas sobre la ivermectina y COVID-19. Carlos Chaccour, ISGlobal, atualizado em dezembro de 2020.
- Ivermectina y COVID-19: cómo una base de datos dudosa dio forma a la respuesta de varios países latinoamericanos a la pandemia. Carlos Chaccour, ISGlobal, atualizado em junho de 2020.
- Un ensayo clínico proporciona resultados alentadores sobre el uso de la ivermectina para reducir la transmisión viral en pacientes con COVID-19 leve. Clínica Universidad de Navarra. 19 de janeiro de 2021.
- López-Medina E et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Publicado *online* a 4 de março de 2021. doi:10.1001/jama.2021.3071
- A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. *BMJ* 2021;372:n526. 2 de março de 2021. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n526>
- Chaccour C y Vilasanjuan R. Infodemia: ¿Cómo ha afectado la epidemia de desinformación a la respuesta frente a la COVID-19? ISGlobal. Série COVID-19 e estratégia de resposta. 22 de setembro de 2020.