

ASSOCIAÇÃO ENTRE IVERMECTINA E COVID-19

Tonya Azevedo Duarte

Professora da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Apesar dos esforços e sucesso da vacinação contra a COVID-19 (doença do coronavírus 2019), é possível que a pandemia persista devido ao surgimento de variantes emergentes. Nesse contexto, muitos medicamentos disponíveis e de baixo custo, incluindo a ivermectina (IVM), têm sido avaliados contra COVID-19.

Pertencente ao grupo das avermectinas e metabólito de *Streptomyces avermitilis*, a IVM atua na membrana celular de invertebrados. Estudos *in vitro* têm demonstrado o efeito inibitório da IVM sobre a replicação viral, via redução da interação com a célula hospedeira. O efeito antiviral da IVM foi testado *in vitro* contra vários vírus RNA, como o vírus da Dengue, da Febre Amarela e também contra o SARS-CoV-2 (coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave). No entanto, a dose antiviral em cultura de células é 50 vezes maior que a dose máxima segura para pacientes. Em seres humanos, alta dose de IVM pode provocar efeitos graves, como diminuição da visão, danos hepáticos e renais. Assim, surgem preocupações sobre a dose eficaz e tolerabilidade de IVM para tratar ou prevenir a infecção por SARS-CoV-2.

Considerações teóricas, desinformação, automedicação e ampla disponibilidade popularizaram o uso de IVM contra a COVID-19 em vários cantos do mundo, sendo inclusive chamada de “droga milagrosa da COVID-19”. Entretanto, houve relatos de hospitalização após a ocorrência de efeitos graves após o uso indevido e indiscriminado da IVM.

Como as evidências atuais sobre a eficácia e segurança da IVM para prevenir ou tratar a COVID-19 ainda são discutíveis e há risco de eventos adversos graves, a necessidade de síntese de evidências torna-se imperativa.

Este estudo desenvolveu uma revisão sistemática e analisou as evidências da eficácia de IVM sobre a redução de desfechos críticos da COVID-19, como progressão para doença grave por necessidade de ventilação mecânica ou óbito.

A pesquisa foi conduzida em bases bibliográficas (PubMed/MEDLINE e SCIELO) e formatada por dois descritores (COVID-19 e ivermectin) e dois filtro (Clinical Trial e Randomized Controlled Trial - RCT).

Foram recuperadas 14 publicações. De acordo com os critérios de inclusão e exclusão, oito artigos foram avaliados para o desfecho de COVID-19 grave (CG) e 12 artigos para o desfecho de óbito (OB) (Fig. 1).

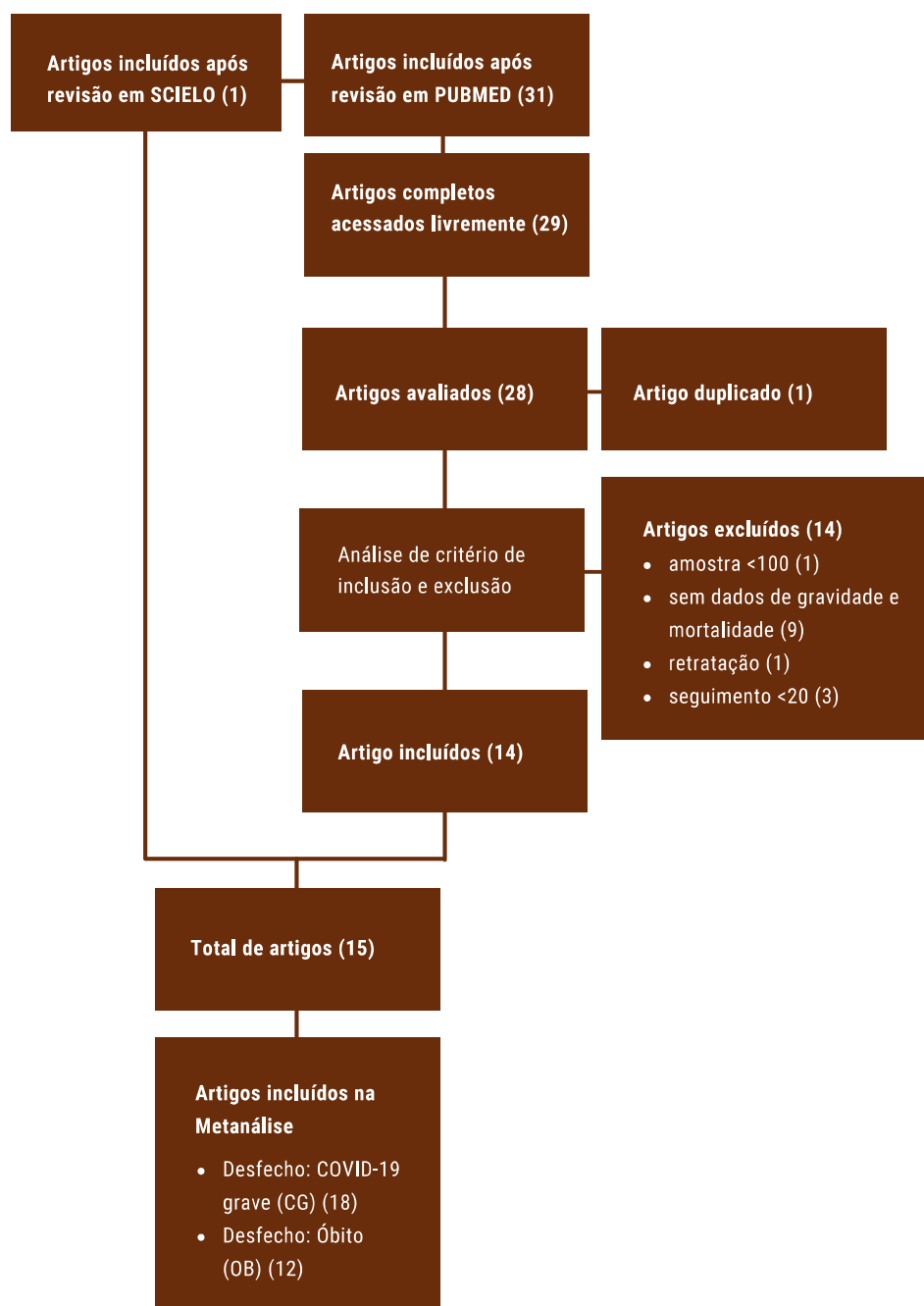


Figura 1: Fluxograma das fases da revisão sistemática.

Um RCT foi conduzido na África, sete RCT foram conduzidos na Ásia e seis conduzidos nas Américas, incluindo Brasil. Alguns estudos usaram placebo em comparação com IVM. A idade média geral de idade entre os participantes dos RCT foi de 46 anos. As características detalhadas de cada estudo são fornecidas na Tabela 1.

PAÍS	ESTUDO	GRUPO IVM1	GRUPO CONTROLE	IDADE MÉDIA DOS PARTICIPANTES (anos)
Egito	Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. Abd-Elsalam et al. J Med Virol. 2021.	IVM (12mg/3d)	POP2	42
EUA	Randomized trial of metformin, ivermectin, and fluvoxamine for COVID-19. Bramante et al. N Engl J Med. 2022	IVM (0,5mg/kg/3d) + metformina	fluvoxamina + metformina	46
Brasil	Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. Galan et al. Pathog Glob Health. 2021	IVM (14mg/3d)	Hidroxiclroquina ou cloroquina	53
Malásia	Efficacy of ivermectin treatment on disease progression among adults with mild to moderate COVID-19 and comorbidities: the I-tech randomized clinical trial. Lim et al. JAMA 2022	IVM (0.4mg/kg/5d)	POP	63
Colômbia	Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. López-Medina et al. JAMA. 2021	IVM (0.3mg/kg/5d)	Placebo	37
Bangladesh	Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. Mahmud et al. J Int Med Res. 2021	IVM (12mg/5d) + doxiciclina	Placebo	40
Iran	Efficacy of single-dose and double-dose ivermectin early treatment in preventing progression to hospitalization in mild COVID-19: A multi-arm, parallel-group randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Mirahmadzadeh et al. Respirology. 2022	IVM (12mg/2d)	Placebo	39
Índia	Single-dose oral ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): A single-center randomized, placebo-controlled trial. Mohan et al. J Infect Chemother. 2021	IVM (24mg)	Placebo	35
EUA	Effect of ivermectin vs placebo on time to sustained recovery in outpatients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. Naggie et al. JAMA. 2022	IVM (0.4mg/kg/3d)	Placebo	48
Turquia	Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients Okumuş et al. BMC Infect Dis 2021	IVM (0.2mg/kg/5d)	POP	62
Índia	Evaluation of ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19: a double-blind randomized placebo-controlled trial in eastern India. Ravikirti et al. J Pharm Ravi Kirti Sci. 2021	IVM (12mg/2d)	Placebo	53
Brasil	Effect of early treatment with ivermectin among patients with COVID-19. Reis et al. N Engl J Med 2022	IVM (0.4mg/kg/3d)	POP	49

Singapura	Positive impact of oral hydroxychloroquine and povidone-iodine throat spray for COVID-19 prophylaxis: An open-label randomized trial. Seet et al. Int J Infect Dis. 2021	IVM (0.2mg/kg)	POP	33
Argentina	Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Vallejos et al. BMC Infect Dis. 2021	IVM (12-24mg/2d)	Placebo	43

Tabela 1: Características dos RCT incluídos na metanálise. Ivermetina. Protocolo padrão local de tratamento da COVID-10

Um RCT foi conduzido na África, sete RCT foram conduzidos na Ásia e seis conduzidos nas Américas, incluindo Brasil. Alguns estudos usaram placebo em comparação com IVM. A idade média geral de idade entre os participantes dos RCT foi de 46 anos. As características detalhadas de cada estudo são fornecidas na Tabela 1.

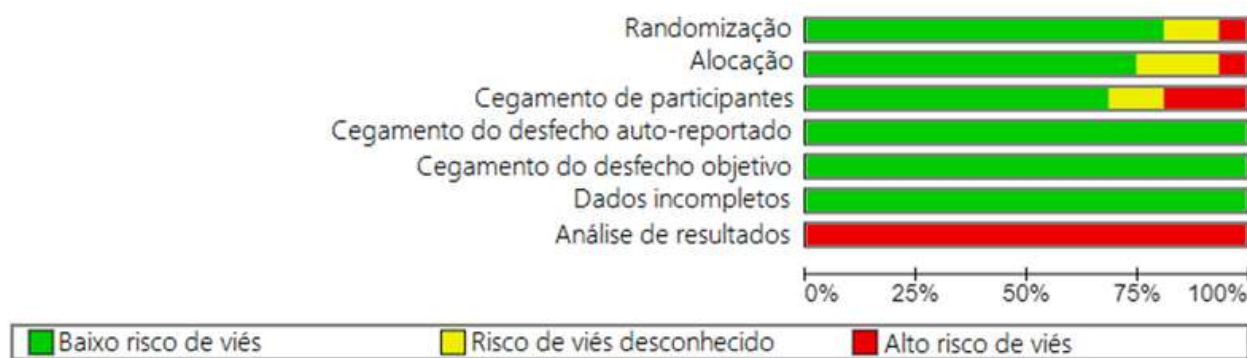
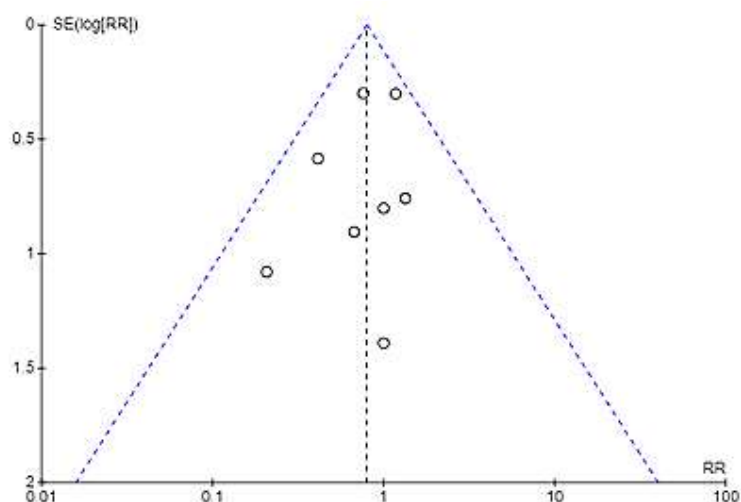


Figura 2: Resumo do risco de viés para cada estudo incluído.

Houve evidências de viés de publicação com base na inspeção do gráfico de funil, em ambos os desfechos avaliados (Figura 3A e 3B).

3A



3B

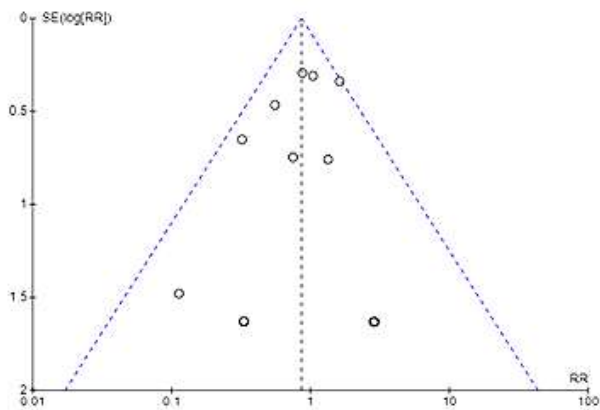


Figura 3: Gráfico de funil para avaliação de vies de publicação. A COVID-19 grave; B Óbito.

Um total de oito RCT, incluindo 3.114 pacientes com COVID-19, 121 relataram COVID-19 grave por demanda de ventilação mecânica. A análise constatou que a IMM não teve efeito significativo sobre a redução na progressão para doença grave (p 0.21) (Fig. 4).

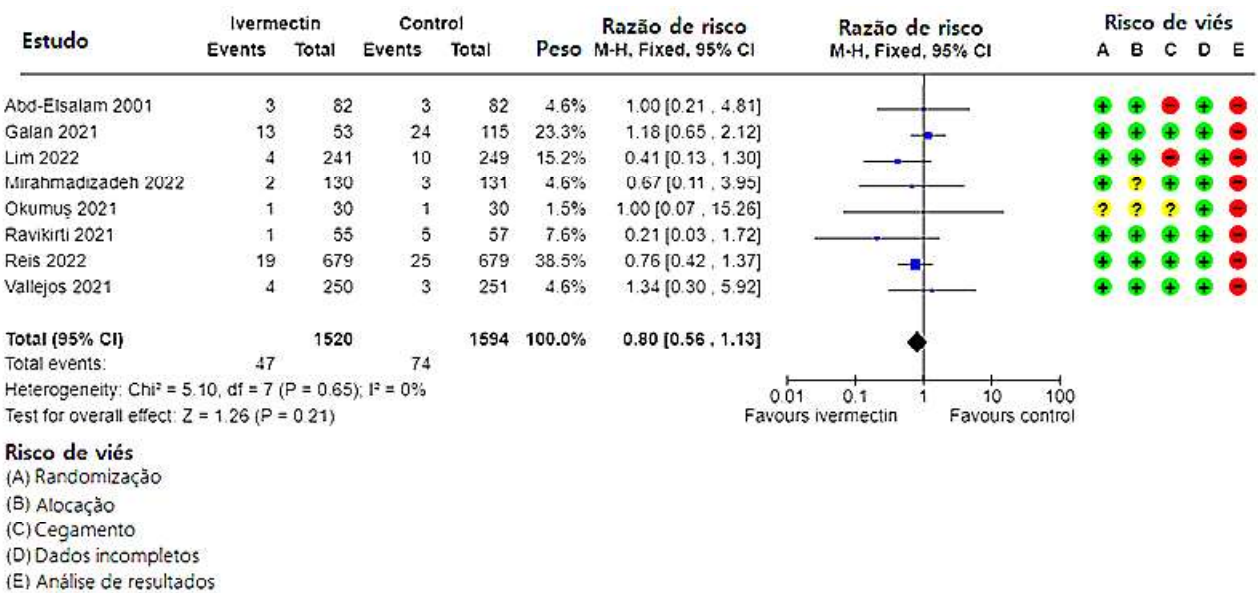


Figura 4: Risco de demanda por ventilação mecânica em pacientes tratados com IVM em comparação aos controles. CI, intervalo de confiança; RR, razão de risco.

Um total de 12 RCT, incluindo 6.276 pacientes com COVID-19, relataram uma taxa de mortalidade em seus estudos. A razão de risco (RR) combinado foi 0.86 (95% CI 0.64 a 1.28). A análise constatou que a IMM não teve efeito significativo sobre a mortalidade (p 0.32). Não há certeza se IMM reduz mortalidade em pacientes com COVID-19 em comparação com o controle (Fig. 5).

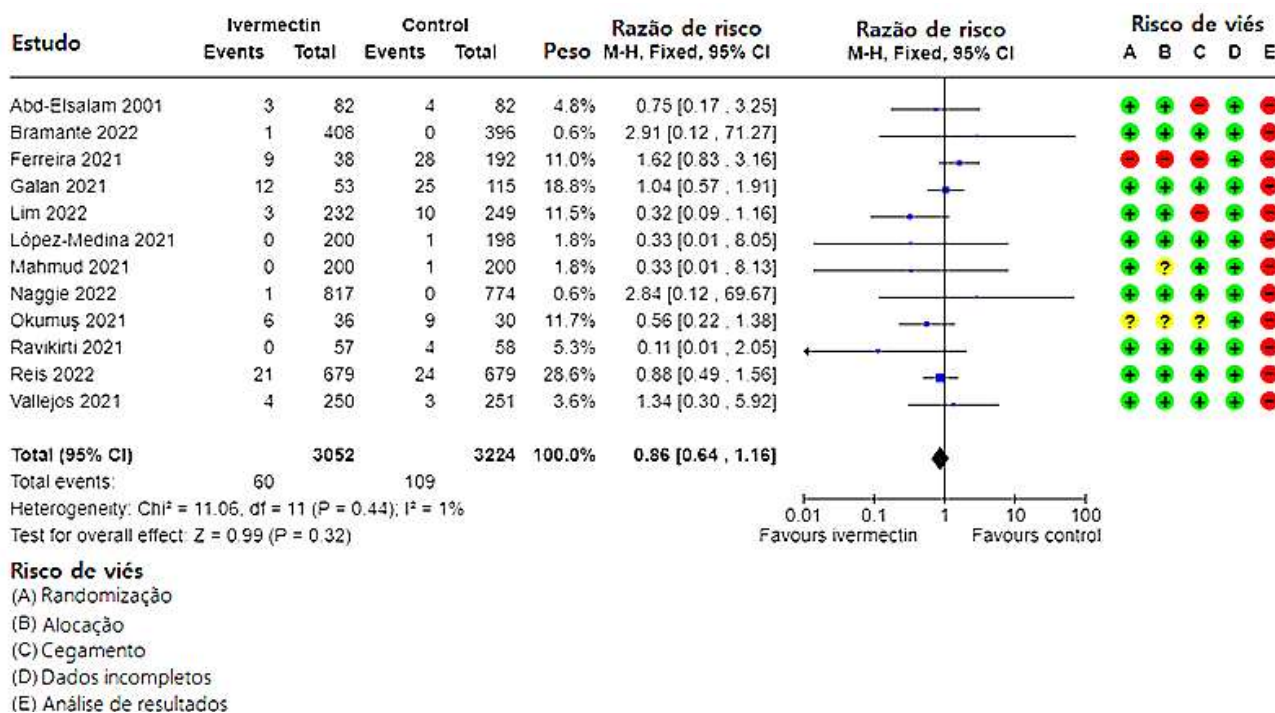


Figura 5: Risco de mortalidade em pacientes tratados com IVM em comparação aos controles. CI, intervalo de confiança; RR, razão de risco.

Este trabalho mostra que a IVM não tem efeito significativo em ambos os desfechos avaliados. Até o momento, as evidências sugerem que a IVM não reduz o risco de mortalidade nem o risco de necessidade de ventilação mecânica, sendo, portanto, insuficientes para promover recomendação do uso de IVM para COVID-19.