



**DIRETORIA DE ATENÇÃO A SAÚDE
GERÊNCIA DE INTEGRAÇÃO ASSISTENCIAL
DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA
COMISSÃO DE FARMÁCIA E TERAPÊUTICA**

**PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO SOBRE O USO DE IVERMECTINA NO
TRATAMENTO E NA PROFILAXIA DE COVID-19**

Ediane Arimatéa Silva
Jardel Corrêa de Oliveira
Rodrigo D'Agostini Derech
Donavan de Souza Lúcio
Larissa de Freitas Queiroz
Marina Dutra Soncini

1. Introdução

O mundo assistiu no último semestre o surgimento e a propagação de uma nova doença infectocontagiosa, COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, também chamado de novo coronavírus. Além de se espalhar rapidamente, atingindo um grande contingente populacional, essa enfermidade trouxe sobrecarga aos sistemas de saúde e um grande número de mortos. No dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a existência de uma pandemia, alertando sobre a necessidade de se tomar medidas para conter a circulação do vírus. (1)

O Brasil vem apresentado um número crescente de casos de COVID-19, figurando entre os países mais atingidos pela pandemia. De acordo com os dados divulgados pelo Ministério da Saúde no dia 21 de julho de 2020, já houve a confirmação de 2.159.654 casos da doença, com 81.487 óbitos e uma taxa de letalidade de 3,8%. (2)

A falta de um tratamento específico para o vírus tem impulsionado vários estudos, procurando demonstrar algum medicamento que seja eficaz para tratar a doença. Entre eles, ivermectina passou a ser avaliada por demonstrar ação antiviral in vitro. (3)

De acordo com a bula registrada no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ivermectina é indicada para tratamento de infecções, como strongiloidíase, oncocercose, filariose, ascaridíase, pediculose e escabiose. (4)

Portanto, não há registro desse medicamento na ANVISA para COVID-19, sendo que a lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, estabelece no seu artigo

19-T que “são vedados, em todas as esferas de gestão do SUS: I - o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento, produto e procedimento clínico ou cirúrgico experimental, ou de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA; II - a dispensação, o pagamento, o ressarcimento ou o reembolso de medicamento e produto, nacional ou importado, sem registro na ANVISA”. (5)

Sobre esse assunto, a ANVISA emitiu uma notícia sobre a eficácia e segurança do uso de ivermectina para COVID-19:

“Diante das notícias veiculadas sobre medicamentos que contêm ivermectina para o tratamento da Covid-19, a ANVISA esclarece:

Inicialmente, é preciso deixar claro que não existem estudos conclusivos que comprovem o uso desse medicamento para o tratamento da Covid-19, bem como não existem estudos que refutem esse uso. Até o momento, não existem medicamentos aprovados para prevenção ou tratamento da Covid-19 no Brasil. Nesse sentido, as indicações aprovadas para a ivermectina são aquelas constantes da bula do medicamento. Cabe ressaltar que o uso do medicamento para indicações não previstas na bula é de escolha e responsabilidade do médico prescritor.”(6)

O FDA publicou uma carta às partes interessadas desencorajando o uso de ivermectina, argumentando que mais testes são necessários para avaliar segurança e eficácia em humanos para prevenção ou tratamento de coronavírus, e esclarece, em seu site, que não há autorização para uso com esse fim. (7), (8).

No Brasil, médicos e pesquisadores têm defendido diferentes pontos de vista, com argumentos contrários e favoráveis ao uso desse medicamento para prevenção e/ou tratamento de COVID-19. O documento “Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19”, emitido pelo Ministério da Saúde, não cita ivermectina como parte do tratamento precoce. (9) No entanto, várias cidades de Santa Catarina estão adquirindo o antiparasitário para dispensação como medida de profilaxia ou tratamento precoce para coronavírus. (10) Nesse contexto, é importante ressaltar o artigo 113 do código de ética médica, que menciona que é vedado “divulgar, fora do meio científico, processo de tratamento ou descoberta cujo valor ainda não esteja expressamente reconhecido cientificamente por órgão competente”.(11)

Ressalta-se que, quando se buscam novos tratamentos, sempre se deve partir do princípio de que eles podem não funcionar ou causar algum dano,

cabendo como ônus da prova demonstrar que eles têm eficácia e segurança. O que se tem visto, motivado pelo medo diante da atual pandemia, é uma inversão desses valores. Em razão da premissa de poder salvar vidas, assume-se que tratamentos são efetivos e seguros antes mesmo de demonstrá-lo de forma cientificamente aceitável, o que pode implicar em grave risco para a saúde da população.

Diante dessas questões, a Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica (CFT) da Secretaria Municipal de Saúde de Florianópolis elaborou este parecer com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de ivermectina no tratamento de COVID-19.

2. Métodos

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com busca por artigos publicados até 08 de julho de 2020, sem restrição de idioma. A pergunta de pesquisa foi definida por meio do modelo PICO:

- População: pessoas com COVID-19
- Intervenção: ivermectina
- Comparador: placebo ou nenhum tratamento
- Desfechos: mortalidade, necessidade de UTI/respirador/ventilação mecânica, necessidade de internação, tempo de permanência na UTI, tempo de internação, melhora dos sintomas clínicos, profilaxia, clearance viral (negativação da PCR), melhora dos achados radiológicos e efeitos adversos.

Cabe destacar que diante da inexistência de um tratamento específico sabidamente eficaz e seguro para COVID-19, a comparação deve se dar com placebo ou nenhum tratamento. Estudos comparando diferentes doses, regimes de tratamento ou mesmo diferentes fármacos só deveriam ser concebidos a partir da demonstração de que algum medicamento tem eficácia contra a doença.

Incluíram-se estudos primários, como ensaios clínicos controlados e randomizados ou estudos observacionais (coortes ou casos-controle).

Os critérios de exclusão foram o uso de ivermectina para outras condições de saúde que não COVID-19, outras intervenções ou comparadores e outros tipos de estudo, como estudos transversais, *in vitro*, cartas ao editor, editoriais e comentários.

Foram utilizados os descritores Decs e Mesh para definir a estratégia de busca, que foi a mesma utilizada em todas as fontes:

("Ivermectin") and ("COVID-19" or "2019 novel coronavirus disease" or "COVID19" or "COVID-19 pandemic" or "SARS-CoV-2 infection" or "COVID-19

virus disease" or "2019 novel coronavirus infection" or "2019-nCoV infection" or "coronavirus disease 2019" or "coronavirus disease-19" or "2019-nCoV disease" or "COVID-19 virus infection" or Coronavirus or Coronaviruses)

Foi realizada pesquisa no Pubmed, com os filtros “Clinical Trial” e “Observational Study”, no TripDataBase, NHS Evidence, com filtro “primary research”, no Epistemonikos, com filtro “primary study”, e na Cochrane Library, com os filtros “trials” e “Embase”.

Os resultados da busca foram agrupados no gerenciador de referências Zotero, com a exclusão dos estudos duplicados e daqueles que ainda estavam em andamento e a seleção dos artigos inicialmente pelo título e pelo resumo. Os estudos restantes foram avaliados na íntegra e submetidos aos critérios de inclusão e exclusão para definir se eram elegíveis para responder à pergunta de pesquisa.

Não foram encontrados estudos publicados após revisão por pares que pudessem ser incluídos nesse parecer. Na Cochrane Library, todas as 7 pesquisas encontradas foram excluídas por estarem em andamento. No Epistemonikos, que dispõe também pesquisas em andamento, foram encontrados 42 estudos. Desses, incluímos na análise um estudo, ainda sem revisão por pares. (12) A maioria foi excluída por se tratar de estudos ainda em execução. Um estudo foi excluído por ter sido retratado após a sua divulgação, devido a problemas identificados na base de dados. (13) Outro estudo foi excluído por não apresentar comparadores válidos, já que comparou tratamento com ivermectina + doxiciclina realizado em um grupo e tratamento com hidroxicloroquina + azitromicina, realizado em outro grupo. (14)

3. Resultados

O estudo analisado é uma coorte retrospectiva, ainda sem revisão por pares, de qualidade muito baixa, que comparou ivermectina (n=107) vs cuidados usuais (n=173) em pessoas hospitalizadas por COVID-19.(12) O desfecho primário foi a mortalidade geral. Os desfechos secundários foram mortalidade no subgrupo de pacientes com acometimento pulmonar grave, taxas de extubação e tempo de permanência no hospital. Não considerou todos os fatores prognósticos entre os grupos no início do estudo, como marcadores laboratoriais de gravidade da doença (D-dímero, lactato, nível de creatinina, proteína C reativa), grau de controle e estágio das comorbidades e uso de outros medicamentos. Por ser um estudo retrospectivo, que obteve os dados de registros de prontuários, há informações que não estavam disponíveis para todos os participantes, como tabagismo, pressão arterial média, contagem de leucócitos e de linfócitos. Os autores não avaliam se estes dados faltantes poderiam ter influenciado nos resultados da análise estatística ajustada, uma vez que todos esses fatores prognósticos mostraram relação com aumento no risco

de morte nas análises univariadas. Também não houve descrição se os fatores prognósticos foram avaliados em outros momentos no decorrer do estudo, além do momento inicial. O estudo faz regressão logística multivariada, mas considera algumas variáveis que não eram diferentes entre os grupos no início do estudo e na análise univariada para mortalidade, como diabetes, e desconsidera outras, como a presença de doença renal. Embora as análises de desfechos secundários e de subgrupos sejam mais sujeitas a vieses, não houve diferença na extubação, no tempo de permanência no hospital e na mortalidade nos casos não graves. Embora tenha havido redução de mortalidade nos pacientes graves (OR 0,15, IC 0,05-0,47, $p < 0,001$), cabe ressaltar que a ausência de dados para alguns fatores prognósticos citados no estudo, que não foram considerados nas análises, a falta de informações sobre outros fatores sabidamente conhecidos, bem como, o fato de ser uma análise de subgrupo, que não avalia se os fatores prognósticos estão igualmente distribuídos entre os grupos, faz com que esse resultado deva ser avaliado com cautela.

4. Conclusão

Devido aos vieses e limitações metodológicas descritas, considera-se que o benefício encontrado na mortalidade geral nas análises uni e multivariada não permitem afirmar que ivermectina seja eficaz no tratamento da COVID-19. Ademais, os resultados desse estudo não podem ser extrapolados para o tratamento ambulatorial, principalmente precoce (quando ainda não se tem a confirmação diagnóstica da doença) ou profilático. Novos estudos, experimentais, controlados e randomizados, são necessários para avaliar o real papel de ivermectina para COVID-19. Por esse motivo, a Comissão Permanente de Farmácia e Terapêutica da Secretaria Municipal de Saúde de Florianópolis recomenda que não se utilizem tratamentos ou profilaxia ivermectina para COVID-19.

Recomendação:

Não inclusão de ivermectina para profilaxia ou tratamento de COVID-19 na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME).

Florianópolis, 29 de julho de 2020.

Referências

1. Organização Mundial da Saúde. WHO Timeline - COVID-19 [Internet]. [citado 24 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>

2. Coronavírus Brasil [Internet]. [citado 22 de julho de 2020]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
3. 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.* junho de 2020;178:104787.
4. ANVISA. ANVISA :: Bulário Eletrônico :: 2013 [Internet]. [citado 24 de junho de 2020]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
5. Presidência da República - Casa Civil - subchefia para assuntos jurídicos. L12401 [Internet]. [citado 24 de junho de 2020]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm
6. Nota de esclarecimento sobre a ivermectina - Notícias - Anvisa [Internet]. [citado 22 de julho de 2020]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/nota-de-esclarecimento-sobre-a-ivermectina/219201
7. Medicine C for V. FDA Letter to Stakeholders: Do Not Use Ivermectin Intended for Animals as Treatment for COVID-19 in Humans. FDA [Internet]. 5 de janeiro de 2020 [citado 22 de julho de 2020]; Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-ivermectin-intended-animals-treatment-covid-19-humans>
8. Medicine C for V. FAQ: COVID-19 and Ivermectin Intended for Animals. FDA [Internet]. 5 de janeiro de 2020 [citado 22 de julho de 2020]; Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/faq-covid-19-and-ivermectin-intended-animals>
9. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020.
10. Cidades de SC vão usar antiparasitário para prevenir coronavírus | Santa Catarina | G1 [Internet]. [citado 22 de julho de 2020]. Disponível em: <https://g1.globo.com/sc/santa-catarina/noticia/2020/07/06/cidades-de-sc-vaio-usar-antiparasitario-para-prevenir-coronavirus.ghtml>
11. Comissão Nacional de Revisão do Código de Ética Médica. Código de Ética - Capítulo XIII [Internet]. [citado 24 de junho de 2020]. Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/novocodigo/integra_13.asp
12. Rajter JC, Sherman M, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19. *medRxiv.* 10 de junho de 2020;2020.06.06.20124461.
13. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness [Internet]. *Epistemonikos.* [citado 22 de julho de 2020]. Disponível em: </en/documents/7197dbf904dad797f4b2a0dee38517e1c2972e88>
14. Chowdhury ATMM. A Comparative Observational Study on Ivermectin and Hydroxychloroquine on the COVID19 Patients in Bangladesh [Internet].

clinicaltrials.gov; 2020 jun [citado 22 de julho de 2020]. Report No.: NCT04434144.
Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04434144>