



# BJGH

Brazilian Journal  
of Global Health  
Revista Brasileira  
de Saúde Global

## Eficácia da ivermectina para covid-19: uma revisão sistemática

Osmar Clayton Person<sup>1</sup>, Jane de Eston Armond<sup>2</sup>, Maria Eduarda dos Santos Puga<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup>Saúde Coletiva do Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil.

<sup>3</sup>Centro Cochrane do Brasil.

### ABSTRACT

---

#### OBJECTIVE

To evaluate the efficacy and safety of ivermectin in the prevention and treatment of COVID-19.

#### METHODS

This is a systematic review of randomized clinical trials. We searched the electronic databases PubMed (1966-2021), EMBASE (1974-2021) and Clinical Trials (2021) and two evidence megabusers: Turning Research Into Practice (TRIP) database (2021) and Epstemonikos (2021). There was no geographic or language restriction, using DeCS descriptors and terms (Health Sciences Descriptors). The synthesis method involved the combination of similar studies in a narrative review.

#### RESULTS

463 citations were identified and 2 studies were included, following the inclusion and exclusion criteria. Both studies showed very low quality and reduced sampling.

#### CONCLUSIONS

The studies completed and published to date do not support the use of ivermectin in the prevention or treatment of COVID-19. It is suggested to carry out new quality clinical trials to elucidate the issue.

#### DESCRIPTORS

Coronavirus infections, Pneumonia, Ivermectin, COVID-19, Systematic review.

### RESUMO

---

#### OBJETIVO

Avaliar a eficácia e segurança da ivermectina na prevenção e tratamento da COVID-19.

#### MÉTODOS

Trata-se de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. Procedeu-se à busca nas bases eletrônicas de dados PubMed (1966-2021), EMBASE (1974-2021) e Clinical Trials (2021) e em dois megabuscadores de evidências: Turning Research Into Practice (TRIP) database (2021) e Epstemonikos (2021). Não houve restrição geográfica e de idioma, sendo utilizados descritores e termos do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). O método de síntese envolveu a combinação de estudos semelhantes em uma revisão narrativa.

#### RESULTADOS

Foram identificadas 463 citações e 2 estudos foram incluídos, seguindo os critérios de inclusão e exclusão. Ambos os estudos apresentaram muito baixa qualidade e reduzida amostragem.

#### CONCLUSÃO

Os estudos concluídos e publicados até o momento não suportam o uso da ivermectina na prevenção ou tratamento COVID-19. Sugere-se a realização de novos ensaios clínicos de qualidade para elucidação da questão.

## DESCRITORES

Infecções por coronavírus, Pneumonia, Ivermectina, COVID-19, Revisão sistemática.

### Corresponding author:

Osmar Clayton Person.

Serviço de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA). Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 – Jardim das Imbuías, São Paulo, SP, Brasil,

E-mail: [operson@prof.unisa.br](mailto:operson@prof.unisa.br)

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

**Copyright:** This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons

Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original author and source are credited.

## INTRODUÇÃO

Os coronavírus fazem parte de um amplo grupo de vírus conhecido desde a década de 1960 e que contêm RNA (ácido ribonucleico) em seu genoma<sup>1,2</sup>.

No final de 2019, foram descritos alguns casos de pneumonia de etiologia desconhecida na China<sup>3</sup>. Foi encontrado um coronavírus, até então não descrito, do gênero betacoronavírus. Foi oficialmente denominado coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) e a doença por ele causada foi denominada COVID-19<sup>2</sup>.

Da Ásia, a COVID-19 se espalhou rapidamente para Europa e Estados Unidos e, posteriormente, para América do Sul e África, caracterizando uma pandemia, conforme decretado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) no início de 2020. Os prejuízos à saúde e à economia global foram e permanecem evidentes<sup>3,4,5</sup>.

A busca por um tratamento eficaz passou a centralizar as ações dos pesquisadores desde o surgimento da doença. Moléculas inibidoras da replicação viral, inibidores de proteases e proteínas, inibidores de endocitose, anticorpos neutralizantes, entre muitos meios têm sido considerados e amplamente estudados até o momento<sup>6,7</sup>.

Dentre as estratégias farmacológicas, a ivermectina, um agente antiparasitário, tem sido amplamente recomendada por alguns profissionais de saúde para a prevenção e tratamento do COVID-19<sup>8</sup>.

A ivermectina tem sido usada por muitos anos para tratar várias infecções em mamíferos. É um medicamento descrito no final da década de 1970 e aprovado para uso em animais em 1981. Possui alta lipossolubilidade, atuando contra nematóides, artrópodes, flavivírus, micobactérias e também contra células malignas, embora os mecanismos de ação contra parasitas e vírus não sejam ainda totalmente conhecidos, incluindo possíveis ações tóxicas para as células<sup>8</sup>.

Em um estudo *in vitro*, verificou-se que a exposição do coronavírus que causa COVID-19 à ivermectina gerou destruição de quase todas as partículas virais após 48 horas. A droga, segundo os autores do estudo, pode inibir a transmissão de proteínas virais para as células<sup>8</sup>.

A ivermectina, *in vitro*, é capaz de inibir a proteína importadora (IMP), o que compromete a replicação viral. Além dessa ação, *in vitro* e em animais de experimentação, a droga inibe a produção de interleucinas, reduzindo a atividade inflamatória, em nível sistêmico e principalmente no tecido pulmonar<sup>9</sup>.

Considerando a gravidade da condição e a falta de opções terapêuticas, é razoável usar medicamentos compassivos e muito cuidadosos nos casos a serem decididos pelo médico com a documentação adequada e consentimento informado. Nesse contexto, foram descritos tratamentos para o COVID-19, entre os quais a terapia com ivermectina, cuja lacuna de eficácia atualmente prevalece e nos motivou a realizar este estudo. Aqui avaliamos a eficácia e segurança da ivermectina para a preven-

ção e tratamento de COVID-19 em seres humanos.

## MÉTODOS

Esta é uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. A busca foi realizada em três bases de dados eletrônicas, sendo: MEDLINE via PubMed (1966-2021) - [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov), EMBASE (1974-2020) e Clinical Trials (2021) e em duas evidências megabusers: Turning Research Into Practice (TRIP) database (2021) e Epistemonikos (2021). Não houve limitação de data ou restrição geográfica para a realização da pesquisa. A data da última pesquisa foi 25 de janeiro de 2021.

O vocabulário oficial identificado foi extraído do DeCS - Descritor em Ciências da Saúde - <http://decs.bvs.br/> e do MeSH - Medical Subject Headings -

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> e dos termos

correspondentes para Emtree. Os descritores e termos utilizados foram: “COVID-19” [Mesh] OR (SARS-CoV2) OR “Ivermectina” OU “Ivermectina”. A metodologia adotada para o desenvolvimento da estratégia de busca seguiu o Manual Cochrane, bem como a padronização para estratégias de alta sensibilidade<sup>10</sup>.

Apenas ensaios clínicos randomizados (RCTs) e ensaios quase randomizados foram incluídos no estudo, cujos participantes eram adultos de ambos os sexos com COVID-19, independentemente da gravidade e duração do sintoma.

Os tipos de intervenções envolveram um grupo tratado com ivermectina, independentemente da dosagem ou duração do tratamento, em comparação com um grupo tratado com qualquer outra intervenção.

Tipos de resultados

- Primário:
  - Melhora clínica.
  - Efeitos adversos.
- Secundário:
  - Redução no número de dias no hospital.
  - Redução no tempo de positividade da PCR (reação em cadeia da polimerase).

As citações obtidas por meio da estratégia de busca nas diversas bases de dados foram reunidas em uma única lista, após a exclusão das citações duplicadas. Os títulos e resumos de todos os estudos foram revisados e aqueles considerados potencialmente relevantes foram selecionados para leitura na íntegra. Aqueles que atenderam aos critérios de seleção foram incluídos na revisão. Todo o processo de seleção dos estudos foi realizado em duplas, por dois revisores independentes.

Ambos, independentemente, extraíram os dados relevantes de cada estudo selecionado para inclusão e compararam seus achados. Para cada estudo, foram coletadas informações sobre as características do estudo, os participantes, as intervenções e os resultados.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos também foi

avaliada por dois pesquisadores independentes, de acordo com as recomendações do Cochrane Handbook<sup>10</sup>.

Cada RCT recebeu uma pontuação final para cada um dos seis domínios, de acordo com o risco global de viés (Tabela 1), sendo considerados: SIM (baixo risco de viés), UNCLER (risco de viés incerto) ou NÃO (alto risco de viés) viés), sendo:

- Baixo risco de erro sistemático ou viés: todos os critérios bem descritos e devidamente aplicados;
- Risco incerto de erro sistemático ou viés: um ou mais dos três primeiros critérios não puderam ser avaliados devido à falta de informação para o julgamento.
- Alto risco de erro sistemático ou viés: um ou mais dos três primeiros critérios aplicados indevidamente.

A análise dos dados foi realizada comparando os desfechos de interesse entre os grupos tratados com ivermectina e o controle. Dados comparáveis foram analisados com o software Review Manager 5.3<sup>11</sup>.

Como os desfechos em análise envolveram variáveis dicotômicas, foram calculados a diferença de risco (DR), o risco relativo (RR) e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). O risco relativo é a razão de risco entre o grupo em tratamento com ivermectina e o grupo controle (placebo ou outro tratamento); um RR maior que 1 é indicativo de um resultado favorável. RD é a redução do risco absoluto do grupo tratado com ivermectina em relação ao controle. A unidade de análise foi o paciente individual. A tabela 1 mostra a análise de risco de viés da Colaboração Cochrane.

Tabela 1. Análise de risco de viés da Colaboração Cochrane<sup>10</sup>.

DOMÍNIO	DESCRIÇÃO	JULGAMENTO
Geração da sequência de randomização.	Descrição do método usado para gerar a sequência de alocação em detalhes suficientes para permitir se a avaliação resultará em grupos comparáveis.	A sequência de alocação foi gerada corretamente?
Ocultação de alocação.	Descrição do método usado para ocultar a sequência de alocação em detalhes suficientes para determinar se a alocação da intervenção pode ser conhecida entre o momento da randomização e a administração da intervenção.	A ocultação da alocação foi adequada?
Mascaramento de participantes e pesquisadores.	Descrição de todas as medidas utilizadas para manter o mascaramento dos participantes e pesquisadores até o final do estudo. Fornece algumas informações se o mascaramento foi eficaz.	O conhecimento da alocação da intervenção foi prevenido de forma adequada durante o estudo?
Dados incompletos sobre os resultados.	Descrição de todos os dados de resultados, incluindo perdas e exclusões na análise. Quando houver perdas e exclusões, descreva o número em cada grupo de intervenção e os motivos.	As perdas de seguimento foram adequadamente relatadas e analisadas?
Relatórios seletivos de resultados.	Existe a possibilidade de relato seletivo de qualquer um dos resultados pré-especificados.	Os resultados do estudo estão livres de relatórios seletivos de desfechos?
Outras fontes de preconceito.	Descrição de quaisquer dúvidas sobre possível viés não analisado anteriormente.	O estudo está aparentemente livre de outros problemas que podem levar ao risco de viés?

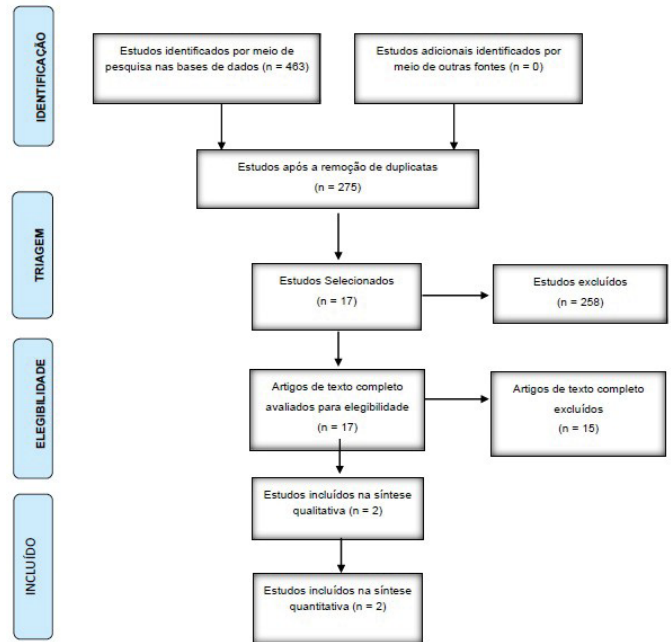
RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em janeiro de 2021 um total de 463 citações, 117 no PubMed, 6 no EMBASE, 10 no Clinical

Trials, 197 no TRIPDATABASE e 133 no Epstemonikos.

Depois de eliminar citações duplicadas (n = 188), 275 estudos únicos permaneceram. Após a leitura dos títulos e resumos desses estudos, 258 foram excluídos por não atenderem aos critérios de seleção e 17 foram selecionados para leitura na íntegra, dos quais 2 atenderam aos critérios de inclusão e foram incluídos na revisão. A Figura 1 mostra o fluxograma do processo de identificação dos estudos em bases de dados eletrônicas.

Figura 1. Fluxograma do processo de identificação dos estudos em bases de dados eletrônicas.



As características dos estudos incluídos são mostradas na Tabela 2. E a tabela 2 mostra a análise de risco de viés dos RCTs incluídos.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos.

Autor	Método	Participantes	Tratamento	Duração	Desfechos
Hashim e cols <sup>12</sup>	Randomizado, ensaio clínico	Incluídos: 140	Grupo tratado: 200 mcg / kg / day ivermectina + 100 mg doxiciclina	5-10 dias	Melhora clínica
		Analisados: 140	Grupo controle: 70 = 70		
Ahmed e cols <sup>13</sup>	Randomizado	Incluídos: 72	Grupo 1: ivermectina	1:	- tempo de PCR negativo.



ensaio clínico.	Grupo 1 = 24	(12 mg / dia /	5 dias	- tempo de internação.
	Grupo 2 = 24	5 dias)		
	Grupo 3 = 24	Grupo 2:		
		ivermectina(		- hora de
		12 mg / dia /		reduzir a febre
		5 dias) e		e tosse.
		doxiciclina		
		(200 mg no		
		dia 1 e 100		
		mg / dia do		
		2º ao 5º dia)		
		Grupo 3:		
		placebo.		

Tabela 3. Análise de risco de viés dos RCTs incluídos.

RISCO	Hashim e cols <sup>12</sup>	Ahmed e cols <sup>13</sup>
Sequência de randomização	SIM	UNCLEAR
Ocultação de alocação	UNCLEAR	UNCLEAR
Mascaramento de participantes e pesquisadores	UNCLEAR	UNCLEAR
Descrição das perdas no acompanhamento e análise	SIM	SIM
Relatórios seletivos de resultados	SIM	SIM
Outras fontes de preconceito	SIM	SIM

O ensaio conduzido por Hashin et al.,<sup>12</sup> (Iraque, 2020) avaliou a eficácia da ivermectina, associada à doxiciclina no tratamento de COVID-19. A intervenção envolveu dois grupos: Grupo tratado: pacientes com COVID-19, leve a moderado (n = 48), grave (n = 11) e crítico (n = 11). Grupo controle: pacientes com grau leve a moderado (n = 48) e pacientes críticos (n = 22). A randomização foi realizada por meio do sequenciamento de envelopes numerados.

O grupo tratado utilizou 200 mcg / kg de ivermectina em dose única diária e 100 mg de doxiciclina a cada 12 horas por um período de 5 a 10 dias. O Grupo Controle foi tratado com acetinofeno 500 mg, vitamina C 1000 mg (2x / dia), zinco 75-125 mg / dia, vitamina D3 5000 UI / dia, azitromicina 250 mg / dia por 5 dias, dexametasona 6 mg / dia e oxigenoterapia. O resultado da análise foi a melhora clínica.

Os autores descreveram um tempo de recuperação menor no grupo tratado (M = 10,61 ± 5,3 dias versus 17,9 ± 6,8 dias; p <0,05). Não houve diferença para (9% no grupo tratado e 11% no grupo controle; p > 0,05). A taxa de mortalidade foi zero em ambos os grupos para casos leves; em pacientes críticos: 18,2% (2/11) no grupo tratado e 27,27% (6/22) no grupo controle - p = 0,052.

Os autores concluíram que os pacientes tratados com ivermectina e doxiciclina podem ter tempos de recuperação mais curtos e menores taxas de mortalidade em pacientes gravemente enfermos, embora 18,2% desses participantes do grupo tratado tenham morrido.

O estudo realizado por Ahmed (Bangladesh, 2020) teve como objetivo determinar o tempo para PCR negativo em pacientes com COVID-19 tratados com ivermectina e a segurança do medicamento, redução do tempo de internação e tempo para diminuir febre e tosse.

Os autores não encontraram menor tempo de internação em pacientes com COVID-19 tratados com ivermectina: média (em dias) de 9,7 (IC 95%: 8,1-11,0) no grupo ivermectina; 10,1 (IC

95%: 8,5-11,8) no grupo ivermectina + doxiciclina e 9,6 (IC 95%: 7,7-11,7) no grupo placebo - p = 0,93. A duração média da depuração viral detectada na PCR foi de 9,7 (IC 95%: 7,8-11,8; p = 0,02) dias no grupo tratado com ivermectina; 11,5 (IC 95%: 9,8-13,2; p = 0,27) no grupo ivermectina + doxiciclina e 12,7 (IC 95%: 11,3-14,2) no grupo placebo. Não houve redução no número de dias de febre (p = 0,35) e tosse (p = 0,18) após o tratamento. Os autores consideraram a necessidade de mais estudos devido ao baixo tamanho da amostra.

Nenhum dos estudos incluídos identificou eventos adversos.

## DISCUSSÃO

Desde o final de 2019, quando o vírus apareceu, as evidências baseadas na prática clínica já promoveram fundamentos importantes relacionados às manifestações clínicas. Os estudos iniciais, em ritmo nunca visto, permitiram o desenvolvimento de vacinas em menos de um ano. No entanto, a necessidade de prevenção anda de mãos dadas com a necessidade de tratamento dos afetados e as terapias, medicamentosas ou não, começaram a surgir e a serem descritas como potencialmente eficazes na literatura recente.

Muitos tratamentos começaram a ser considerados. O uso da ivermectina, tanto na prevenção quanto no tratamento do COVID-19, tem embasamento em estudos *in vitro* e em estudos de experimentação animal. Estes apresentaram atividade inibitória na replicação do coronavírus, com atividade anti-inflamatória também descrita. Nesse contexto, de fato, existem vários estudos a favor da ivermectina para a prevenção e tratamento do COVID-19<sup>8</sup>. Porém, é necessário esclarecer que a resposta *in vitro* nem sempre se reproduz *in vivo* e em humanos, e a base terapêutica deve envolver a capacidade do tratamento de trazer mais benefícios do que malefícios.

A triagem nas bases de dados mostrou muitas publicações relacionadas ao COVID-19 envolvendo ivermectina, mas apenas 2 ensaios clínicos randomizados.

Ambos os estudos (Hashim et al.<sup>12</sup> e Ahmed et al.<sup>13</sup>) apresentam qualidade muito baixa e amostragem pequena.

É claro que o nível de evidência para o uso de ivermectina, seja no contexto da prevenção ou para o tratamento de COVID-19 em humanos, é extremamente limitado.

Tendo em vista o interesse da sociedade, abrangendo aspectos ligados à saúde pública e impactos na economia global, os governos devem estimular a realização de estudos que esclareçam o assunto.

Recomenda-se a realização de ensaios clínicos com boa amostragem e critérios para inclusão, randomização e alocação de pacientes em grupos bem delineados e descritos. A descrição parametrizada dos resultados também facilita as revisões sistemáticas em busca das melhores evidências. Deve-se observar que os ensaios clínicos são baseados em CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).

## CONCLUSÃO

Não há evidência científica da eficácia da ivermectina em humanos para prevenir ou tratar Covid-19. Existem apenas 2 ensaios clínicos randomizados concluídos com qualidade muito baixa e amostragem reduzida. Atualmente, a terapia é baseada em estudos *in vitro* e estudos em animais de experimentação. Recomendamos novos ensaios clínicos randomizados de boa qualidade para elucidar a questão.

## REFERÊNCIAS

1. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74. PMID: 32007145; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
2. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Coronavírus e novo coronavírus: o que é, causas, sintomas, tratamento e prevenção. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 Available from: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/coronavirus>. Acessado em 2021 (7 jan).
3. Síntesis Exploratoria Rápida de Evidencia CORONAVIRUS 2019 (SARS-CoV-2). Unidad de Políticas de Salud Informadas por Evidencia & Unidad de Evidencia Clínica. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Disponível em: [https://bvsalud.org/vitrinas/wp-content/uploads/2020/04/26032020\\_REE\\_Coronavirus-2019\\_final..pdf](https://bvsalud.org/vitrinas/wp-content/uploads/2020/04/26032020_REE_Coronavirus-2019_final..pdf). Acessado em 2020 (13 jan).
4. Carvalho AL, Martinelli F, Tramuja L, Baggio M, Crocetta MS, Martins RO. Lesão do manguito rotador e fatores associados à reoperação. *Rev Bras Ortop*. 2016; 51 (3): 298-302. <https://doi.org/10.1016/j.rboe.2015.07.008>
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
6. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jang S. The spike protein of SARS-CoV- a target for vaccine and therapeutic development . *Nat Ver Microbiol* 7:226-36. <https://doi.org/10.1038/nmicro2090>.
7. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sincar S, Bhat S, Malik YS, Singh KP, Chaicumpa W, Bonilla-Aldana K, Rodriguez-Morales AJ. Coronavirus Disease 2019-COVID-2019. *Clinical Microbiology Reviews* 2020; 33(4):1-48.
8. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *The Journal of Antibiotics*. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>.
9. Portmann-Baracco A, Bryce-Alberti M, Accinelli RA. Propriedades antivirales y antiinflamatorias de ivermectina y su potencial uso en COVID-19. *Archivos de Bronconeumología* 2020; 56(12):831-6.
10. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0* [Internet]. Oxford: The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>. Acessado em 2020 (24 mar).
11. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014. Disponível em: <http://ims.cochrane.org/revman/download>. Acesso em 20 de agosto de 2020.
12. Hashim HÁ, 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. Doi:<https://doi.org/10.1101/2020.10.26.202119345>.
13. 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. *International Journal of Infectious Diseases* 2020.