



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

---

Andressa Carolina Teles

**ESTUDO CONTROLADO DE FASE IIB, DUPLO CEGO E  
RANDOMIZADO PARA AVALIAR EFICÁCIA E SEGURANÇA DA  
IVERMECTINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM  
SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE DURANTE A  
PANDEMIA DE COVID-19: UM ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO E REVISÃO SISTEMÁTICA**

São José do Rio Preto  
2023

Andressa Carolina Teles

**ESTUDO CONTROLADO DE FASE IIB, DUPLO CEGO E  
RANDOMIZADO PARA AVALIAR EFICÁCIA E SEGURANÇA DA  
IVERMECTINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM  
SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE DURANTE A  
PANDEMIA DE COVID-19: UM ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO E REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina de São José do Rio Preto para  
obtenção do Título de Mestre no Curso  
de Pós-graduação em Ciências da  
Saúde, Eixo Temático: Medicina e  
Ciências Correlatas.

Orientadora: Prof<sup>fa</sup>. Dr<sup>a</sup>. Suzana Margareth Ajeje Lobo

São José do Rio Preto

2023

Teles, Andressa Carolina

ESTUDO CONTROLADO DE FASE IIB, DUPLO CEGO E RANDOMIZADO PARA AVALIAR EFICÁCIA E SEGURANÇA DA IVERMECTINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E REVISÃO SISTEMÁTICA/ANDRESSA CAROLINA TELES.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO, 2023.

58 p.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Suzana Margareth Ajeje Lobo

1. Ivermectina; 2. Síndrome Respiratória Aguda Grave; 3. COVID 19.

ANDRESSA CAROLINA TELES

**ESTUDO CONTROLADO DE FASE IIB, DUPLO CEGO E  
RANDOMIZADO PARA AVALIAR EFICÁCIA E SEGURANÇA DA  
IVERMECTINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM  
SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE DURANTE A  
PANDEMIA DE COVID-19: UM ENSAIO CLÍNICO  
RANDOMIZADO E REVISÃO SISTEMÁTICA**

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE

Presidente e Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Suzana Margareth Ajeje Lobo

2º Examinador: \_\_\_\_\_

3º Examinador: \_\_\_\_\_

4º Examinador: \_\_\_\_\_

5º Examinador: \_\_\_\_\_

Suplentes: \_\_\_\_\_

São José do Rio Preto, 14 de Dezembro de 2023.

## Sumário

|                                           |           |
|-------------------------------------------|-----------|
| Dedicatória.....                          | i         |
| Agradecimentos.....                       | ii        |
| Epígrafe.....                             | iv        |
| Lista de Tabelas.....                     | v         |
| Lista de Figuras.....                     | vi        |
| Lista de Abreviaturas e Símbolos.....     | viii      |
| Resumo.....                               | xi        |
| Abstract.....                             | xiii      |
| <b>1. Introdução.....</b>                 | <b>01</b> |
| <b>2. Objetivos.....</b>                  | <b>15</b> |
| <b>3. Casuística e Métodos.....</b>       | <b>16</b> |
| <b>4. Resultados.....</b>                 | <b>29</b> |
| <b>5. Discussão.....</b>                  | <b>41</b> |
| <b>6. Conclusões.....</b>                 | <b>46</b> |
| <b>7. Referências Bibliográficas.....</b> | <b>48</b> |

*Dedico à minha **família**, em especial, aos que sempre me apoiaram nessa jornada.*

*Arlete de Souza Teles (mãe)*

*Mario Augusto Teles (pai)*

## *Agradecimentos*

### *A Deus*

*Por ter me mantido firme e confiante e nunca ter me deixado duvidar da minha capacidade, Ele nunca colocaria um sonho no meu coração e na minha cabeça se esse sonho não fosse possível.*

### *À minha orientadora Dra. Suzana*

*Agradeço pela paciente e pela oportunidade de participar deste trabalho, pela oportunidade do aprendizado adquirido.*

*Obrigada.*

### *À Joelma Vilafanha*

*Pelo apoio, disponibilidade e ensinamentos.*

### *À Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP*

*Pela infraestrutura e profissionais que possibilitaram a realização do projeto.*

*“Agradeço aos que me apoiaram e até aqueles que duvidaram da minha capacidade e competência, pois estes me fizeram mais forte, teimosa e resiliente.”*

*(Andressa Teles)*

|                  |                                                                                                                             |    |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> | Linha do tempo, locais de aparecimento de surtos de coronavírus e cepas.....                                                | 02 |
| <b>Figura 2.</b> | Estrutura do envelope, proteínas e RNA do vírion.....                                                                       | 03 |
| <b>Figura 3.</b> | Ilustração estrutura molecular da ivermectina. o derivado 22, 23-dihidro de<br>uma lactona macrocíclica avermectina B1..... | 05 |
| <b>Quadro 1.</b> | Desenho do estudo duplo cego.....                                                                                           | 10 |

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1:</b> Estudos da revisão Cochrane.....          | 13 |
| <b>Tabela 2:</b> Características clínico-demográficas..... | 16 |
| <b>Tabela 3:</b> Desfechos do estudo.....                  | 17 |
| <b>Tabela 4:</b> Eventos adversos.....                     | 18 |

|                   |                                                           |    |
|-------------------|-----------------------------------------------------------|----|
| <b>Gráfico 1.</b> | Óbito nos grupos estudados.....                           | 21 |
| <b>Gráfico 2.</b> | Participantes com necessidade de ventilação mecânica..... | 22 |
| <b>Gráfico 3.</b> | Admissão em Unidade de Terapia Intensiva.....             | 22 |
| <b>Gráfico 4.</b> | Eventos adversos durante a realização do estudo.....      | 22 |

## Lista de Abreviaturas e Símbolos

|                |                                                           |
|----------------|-----------------------------------------------------------|
| AAS            | Ácido acetilsalicílico                                    |
| ACE 2          | Angiotensin-converting enzyme - 2                         |
| CIMDS          | Comitê Independente de Monitoramento de Dados e Segurança |
| DM             | Diabetes Mellitus                                         |
| DPOC           | Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica                        |
| ECRs           | Ensaio randomizados controlados                           |
| HAS            | Hipertensão Arterial Sistêmica                            |
| IAM            | Infarto Agudo do Miocárdio                                |
| IOT            | Intubação Orotraqueal                                     |
| IVM            | Ivermectina                                               |
| LBA            | lavado bronco alveolar                                    |
| LM             | Lactona Macroclíca                                        |
| Mers cov 2     | Síndrome Respiratória do Oriente Médio- coronavírus       |
| O <sub>2</sub> | Oxigênio                                                  |
| PCR            | Parada Cardiorrespiratória                                |
| REBEC          | Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos                   |
| RNA            | Ácido ribonucleico                                        |
| RT-PCR         | Reverse transcription polymerase chain reaction           |
| Sars cov 2     | Síndrome respiratória aguda severa - coronavirus          |
| TCLE           | Termo de consentimento livre e esclarecido                |
| TP             | Tratamento padrão                                         |
| UTI            | Unidade de terapia intensiva                              |

## Resumo

**Introdução:** A Síndrome Respiratória Aguda Grave responsável pela COVID-19. A COVID-19 se manifesta com sintomas gripais, potencialmente desencadeando resposta imune intensificada e insuficiência respiratória. No contexto de flata de agentes terapêuticos para COVID 19 iniciam-se testes clínicos para alguns medicamentos que poderiam ser reposicionados na tentativa de minimizar a evolução grave da doença, como a Ivermectina entre outros. **Objetivo:** Verificar a eficácia e segurança do uso da ivermectina (IVM) em associação ao tratamento padrão no tratamento da COVID 19. **Material e Métodos:** Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e relação de 1:1. Os critérios de inclusão foram pacientes com teste RT-PCR positivo com até sete dias de sintomas, com queixa de pelo menos um sintoma gripal em uso de oxigenioterapia suplementar, com idade acima de 18 anos e internados na enfermaria. O tratamento foi realizado com 400 mcg/kg/dia de IVM ou placebo por três dias consecutivos, dose única, via oral. Durante o estudo foram acompanhados os eventos adversos dos participantes incluídos. O estudo foi interrompido precocemente por ritmo de inclusão lento (concorrência com outros estudos). Uma revisão sistemática atualizada e meta-análise também foram realizadas, incluindo ensaios randomizados publicados, em 2021. **Resultados:** Foram incluídos 81 pacientes, sendo 65% de homens com média de idade de 58  $\pm$ 14 anos. Não houve diferença entre os grupos IVM e placebo em relação à necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) (36% vs. 33% respectivamente,  $p=0,80$ ), necessidade de intubação orotraqueal (28% vs. 19%,  $p=0,94$ ) e óbito (23% vs. 10%,  $p=0,09$ ). Eventos adversos foram mais frequentes no grupo IVM, mas sem significância estatística (54% vs. 40%,  $p=0,42$ ). Foi observado em metanálise de quatro estudos, mais a inclusão deste, que o uso de Ivermectina não preveniu contra óbitos (IVM, 14/160 [8,7%] vs placebo, 13/151 [8,6%]; RR, 1,13 [95% CI, [0,57-2,25]], sendo que em nosso estudo, o risco de óbito foi aumentado no grupo ivermectina em quase 2,5 vezes do que aqueles do grupo placebo. **Conclusões:** O uso da Ivermectina em associação ao tratamento padrão não foi superior ao uso do placebo. A meta-análise sugere ainda que não há evidência científica forte para uso de IVM para evitar/minimizar/diminuir óbitos; nem eventos secundários como necessidade de ventilação mecânica e admissão em UTI.

**Descritores:** Ivermectina, Síndrome Respiratória Aguda Grave, COVID 19.

**Introduction:** Severe Acute Respiratory Syndrome responsible for COVID-19. COVID-19 manifests with flu-like symptoms, potentially triggering an intensified immune response and respiratory failure. In the context of the spread of therapeutic agents for COVID 19, clinical trials have begun for some medications that could be repositioned in an attempt to minimize the serious progression of the disease, such as Ivermectin among others. **Objective:** To verify the efficacy and safety of using ivermectin (IVM) in association with standard treatment in the treatment of COVID 19. **Material and Methods:** Prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study with a 1:1 ratio. The inclusion criteria were patients with a positive RT-PCR test with up to seven days of symptoms, complaining of at least one flu-like symptom using supplemental oxygen therapy, aged over 18 years, and admitted to the ward. Treatment was carried out with 400 mcg/kg/day of IVM or placebo for three consecutive days, a single dose, orally. During the study, the adverse events of the included participants were monitored. The study was interrupted early due to a slow inclusion rate (competition with other studies). An updated systematic review and meta-analysis were also carried out, including randomized trials published, in 2021. **Results:** A total of 81 patients were included, 65% men with a mean age of 58 14 years. There was no difference between the IVM and placebo groups in relation to the need for admission to the intensive care unit (ICU) (36% vs. 33% respectively,  $p=0.80$ ), the need for orotracheal intubation (28% vs. 19%,  $p=0.94$ ) and death (23% vs. 10%,  $p=0.09$ ). Adverse events were more frequent in the IVM group, but without statistical significance (54% vs. 40%,  $p=0.42$ ). It was observed in a meta-analysis of four studies, plus the inclusion of this one, that the use of Ivermectin has not prevented deaths (IVM, 14/160 [8.7%] vs placebo, 13/151 [8.6%]; RR, 1.13 [95% CI, [0.57-2.25]]), and in our study, the risk of death was increased in the Ivermectin group by almost 2.5 times than those in the placebo group. **Conclusions:** The use of Ivermectin in association with standard treatment was not superior to the use of placebo. The meta-analysis has also suggested that there is no strong scientific evidence for the use of IVM to avoid/minimize/reduce deaths; nor secondary events such as the need for mechanical ventilation and admission to the ICU.

**Descriptors:** Ivermectin, Severe Acute Respiratory Syndrome, COVID 19.



---

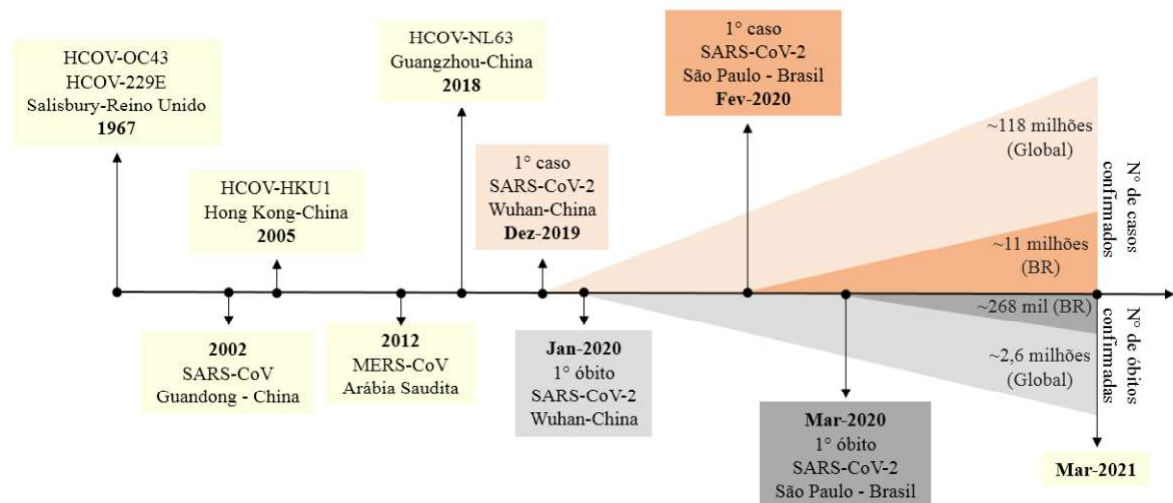
## ***1.INTRODUÇÃO***

## INTRODUÇÃO

### 1.1. Surgimento do Sars-Cov-2

Os coronavírus causadores da síndrome respiratória aguda grave (SARS) não são novos e alguns deles causaram outros surtos pelo mundo como, por exemplo, o primeiro SARS-CoV, que causou alguns surtos de SARS no continente asiático em meados de 2003, e o MERS-CoV, causador da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), também responsável por uma mortalidade elevada em 2012 <sup>1-4</sup>.

No final do ano de 2019, um novo patógeno viral, da família *Coronaviridae*, 2019-nCoV, denominado coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) causador de pneumonia aguda grave em humanos foi identificado em pacientes por todo o mundo; patologia esta que é conhecida como COVID 19 que reúne as iniciais do termo em inglês *coronavirus disease* <sup>5-8</sup>.

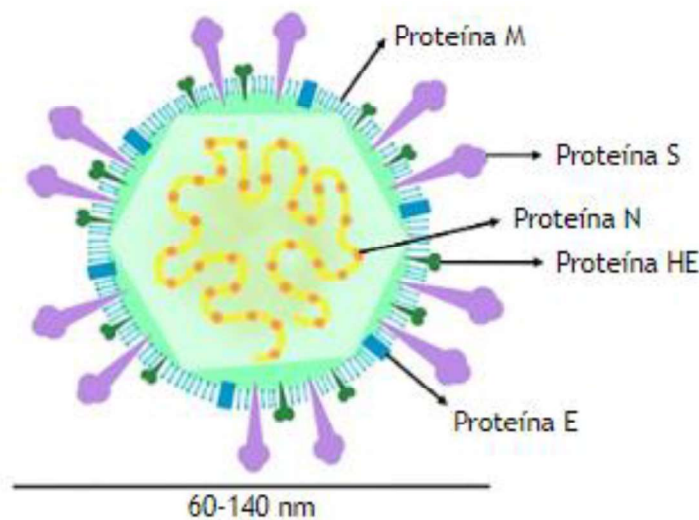


**Figura 1. Linha do tempo, locais de aparecimento de surtos de coronavírus e cepas causadoras.** Figura retirada de: Pereira *et al.*, 2021 <sup>7,9</sup>.

O vírus SARS-CoV-2 tem uma incubação de um a 14 dias, período este que o vírus não apresenta sintomas após a contaminação do hospedeiro. Após uma média de

três a sete dias surgem os primeiros sintomas gripais <sup>10,11</sup>.

A partícula viral é composta por estruturas proteicas que protegem a molécula de RNA do viral, (Figura 2), dentre os quais se destacam: a molécula de RNA interiorizada no nucleocapsídeo, o envelope, proteínas de membrana, glicoproteínas Spike e o dímero hemaglutinina–esterase <sup>12-14</sup>.



**Figura 2: Estrutura do envelope, proteínas e RNA do vírion.** Figura retirada de: Brito *et al.*, 2021 <sup>15</sup>.

A característica definidora dos coronavírus é serem vírus envelopados e apresentarem espículas, características essas que derivam o conhecido nome da família coronavírus, podendo medir entre 100 e 125 nm <sup>13</sup>.

O envelope é constituído de diferentes elementos estruturais, tais como: lipídios, proteínas e carboidratos <sup>12</sup>. Os vírions são constituídos, na sua parte mais externa, de glicoproteínas S estruturas denominadas espículas que fazem o formato aparente de coroa no vírion e são fundamentais para a interação vírus-hospedeiro. Essas espículas têm capacidade de ligação a sítios específicos nas membranas das células dos hospedeiros, onde ocorrerá a entrada do material genético do vírus nas células alvo <sup>16</sup>.

As partículas virais, do SARS-CoV-2, se ligam a classe de receptores ACE-2, nas células do hospedeiro enquanto outras variantes de coronavírus podem reconhecer outros grupos proteicos <sup>14,17</sup>.

Quando há o reconhecimento do encaixe da glicoproteína S do vírion no receptor ACE-2 das células alvo, estas promovem a liberação de proteases e abertura de canais nas membranas plasmáticas. Assim, as demais células ficam mais susceptíveis à entrada do vírus <sup>7,18,19</sup>.

Este receptor que está na membrana celular, ACE-2, por sua vez presente em células no trato respiratório e, pulmões, rins, coração e intestinos. Fisiologicamente, serve para a maturação do hormônio angiotensina; este por sua vez atua diretamente no controle da pressão arterial <sup>11,17,20</sup>.

## **1.2. Pneumonia causada por Sars-Cov-2**

A COVID 19 é caracterizada por uma síndrome gripal, de moderada a grave, os pacientes apresentam febre, mialgia, sintomas respiratórios como tosse improdutiva e dispneia importante, em alguns casos, diminuição da contagem de linfócitos e evidência radiográfica de pneumonia intersticial bilateral <sup>21</sup>.

A rápida replicação do SARS-CoV-2, desencadeia uma resposta imune amplificada que pode levar à tempestade de citocinas, que frequentemente induz uma resposta inflamatória pulmonar grave <sup>22</sup>.

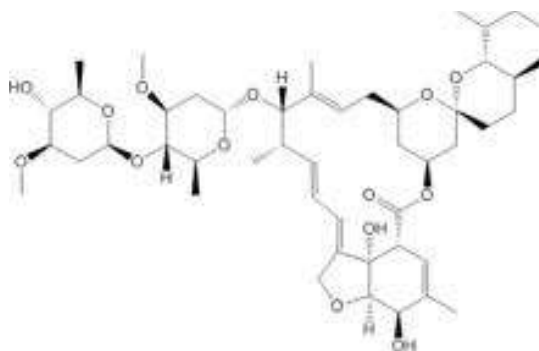
A progressão da doença pode resultar em insuficiência respiratória progressiva decorrente de dano alveolar e pode levar à morte <sup>23</sup>. Além disso, o monitoramento da carga viral do SARS-CoV-2 no trato respiratório superior e no lavado bronco alveolar (LBA) em pacientes com doença grave indica cargas mais altas, bem como, maior

persistência viral<sup>24–26</sup>.

### 1.3. Lactona Macrocíclica (LM)

No contexto de falta de agentes terapêuticos, pós pandemia da COVID 19, iniciaram-se testes em vitro de alguns medicamentos que poderiam minimizar a evolução grave da doença; a Ivermectina, identificada no final da década de 1970. Foi aprovada pela primeira vez no final da década de 1981; apresenta durante o seu uso bom perfil de segurança e baixos efeitos adversos, hoje em dia amplamente usada para fins antiparasitário, demonstrou-se eficaz em estudos para efeito antiviral<sup>27</sup>.

Devido à sua segurança e confiabilidade a Ivermectina começou a ser testada em laboratório para o tratamento da COVID 19. Testes *in vitro* demonstraram efeitos promissores da droga na diminuição da carga viral na célula, entretanto, esses efeitos precisavam de melhor investigação, pois poderiam estar ocorrendo devido a seu efeito tóxico na célula<sup>28</sup>.



**Figura 3: Ilustração estrutura molecular da Ivermectina.** o derivado 22,23-dihidro de uma lactona macrocíclica avermectina B1<sup>29</sup>.

A promessa de diminuir as complicações da COVID 19 ascendeu nos pesquisadores a procura de uma resposta da medicação em humanos. Desde então, a Ivermectina começou ser utilizada em associação ao tratamento padrão em estudos clínicos randomizados. A intenção era de diminuir a replicação do vírus na célula, evitando assim que o paciente faça a forma sintomática ou a forma grave da doença,

levando em consideração o baixo custo do medicamento, tornou-se viável e promissor o teste com este medicamento <sup>20</sup>.

Devido à falta de agentes terapêuticos, gravidade e evolução acelerada da doença em nosso país e no mundo; estudos começaram a ser realizados a fim de testar a eficácia e segurança de medicamentos a fim de encontrar medidas terapêuticas seguras evitar as complicações da COVID 19 <sup>30</sup>.

Em virtude do uso disseminado da droga e da ausência de outras terapêuticas estudos randomizados seriam fundamentais para o teste de sua segurança e eficácia.

O estudo teve como objetivo verificar a eficácia e segurança do uso da Ivermectina no tratamento da COVID 19. O resultado esperado era que o uso da Ivermectina em associação ao tratamento padrão seria superior ao tratamento com placebo em associação ao tratamento padrão em relação aos desfechos internação em UTI, intubação e óbito <sup>20,30</sup>.

Em seguida, realizamos uma revisão sistemática para avaliar os achados de nosso estudo em conjunto com os achados de outros trabalhos acadêmicos para após esta investigação, poder avaliar o contexto de resultados.

## **1.7. Objetivos**

### **1.7.1 Objetivos Gerais**

Verificar a eficácia e segurança do uso da Ivermectina em associação ao tratamento padrão no tratamento da COVID 19.

### **1.7.2 Objetivos específicos**

- 1) Investigar a mortalidade geral e por todas as causas aos 28 dias no grupo de tratamento com IVM e TP em comparação ao grupo com placebo e TP;
- 2) Investigar a proporção de pacientes que evoluem para suporte ventilatório mecânico comparando-se os grupos IVM em associação ao TP e placebo em associação ao TP;
- 3) Investigar a necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva;
- 4) Verificar a segurança do tratamento com Ivermectina avaliando os eventos adversos.

---

## ***2.MATERIAL E MÉTODOS***

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

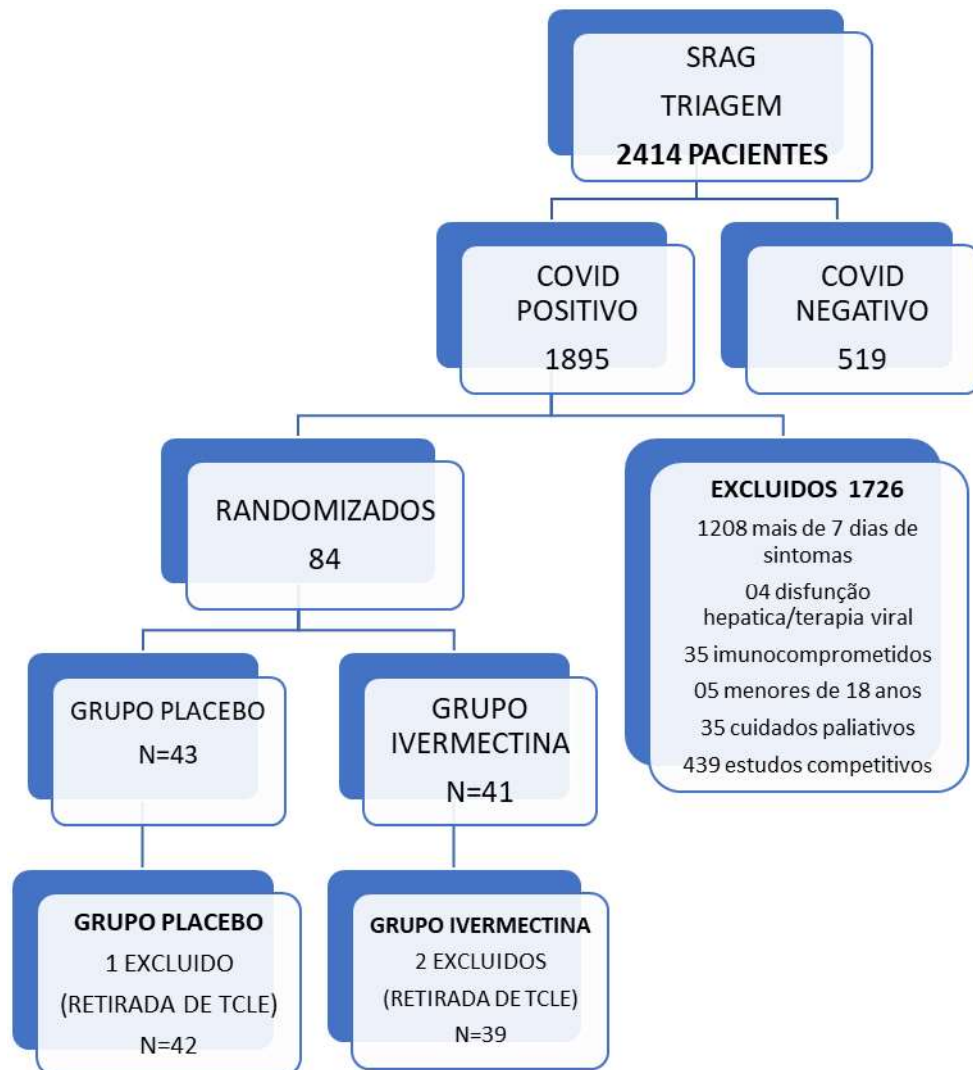
### 2.1. Desenho do estudo e casuística

Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e relação de 1:1 entre os dois grupos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional CAAE: 30899920.5.0000.5415 e registrado no REBEC – Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos RBD-7hzhwd. Os pacientes foram incluídos após o consentimento verbal e Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por escrito, assinado por pacientes ou representante legal

Os participantes foram randomizados na proporção de 1:1 para os grupos de tratamento. Calculamos 219 pacientes por grupo para detectar uma diferença de mortalidade estatisticamente significativa em 30 dias entre os dois grupos de tratamento (two-sided  $\alpha$ ,  $P=0.05$ , 80% power). Baseamos nosso cálculo nos dados da pandemia com cerca de 20% dos pacientes sintomáticos, evoluindo com necessidade de internação; dos quais 5% teriam necessidade de cuidados em UTI. Para diminuir o risco de internação em UTI de 25% para 15% seriam necessários 270 pacientes em cada grupo. Inicialmente, calculamos que um total de 566 pacientes seriam necessários participar para permitir uma taxa de abandono de 5%, devido a efeitos adversos ou término prematuro.

Os desfechos avaliados foram, necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), Intubação Orotraqueal (IOT) e óbito, também foram analisados eventos adversos durante o uso da medicação. Usando os mesmos métodos, atualizamos a revisão sistemática de estudos randomizados Cochrane anterior, publicado em 21 de junho de 2022 sobre “Ivermectina para prevenção e tratamento da COVID-19” incorporando os resultados deste estudo juntamente com outros estudos relevantes. A meta-análise foi realizada para fornecer uma avaliação global dos efeitos da Ivermectina no tratamento da COVID 19, considerando os resultados de vários estudos em todo o mundo. Com base nos resultados desta meta-análise, esperamos fornecer evidências adicionais sobre a eficácia e segurança da Ivermectina no tratamento da COVID 19, o que pode ajudar a orientar as diretrizes clínicas e a tomada de decisão médica.

**Quadro 1.** Desenho do estudo duplo cego.

### 2.3. Randomização

Os pacientes incluídos após randomização pelo sistema de computador Randomization.com, receberam 400 mcg/kg/dia por três dias consecutivos de Ivermectina em dose única via oral e tratamento padrão ou celulose micro cristalina 400 mcg/kg/dia por três dias consecutivos dose única via oral, grupo placebo e tratamento padrão. As capsulas da Ivermectina e do placebo apresentavam tamanho, forma,

coloração e embalagem idênticas, após inclusão do paciente; o médico prescrevia “Ivermectina/Placebo” colocando no campo designado “peso” o peso do paciente. O cálculo da dose era feito com base em uma tabela previamente calculada e deixada na farmácia hospitalar na proporção 400 mcg/kg/dia por três dias. O paciente foi acompanhando durante toda internação hospitalar.

#### **2.4. Coleta de dados**

Os dados clínicos e demográficos dos participantes e sua evolução quanto a dias de internação, exames laboratoriais, tipo de suporte de O<sub>2</sub> ou ventilatório foram registrados. Os participantes foram acompanhados quanto ao aparecimento de eventos adversos durante o uso da medicação do estudo. Os desfechos avaliados foram a necessidade de internação em UTI, intubação e óbito.

#### **2.5. Análise estatística**

A análise dos dados foi realizada por um programa de estatística MINITAB, os participantes foram separados por grupo, conforme a droga de estudo e descritos em números absolutos e porcentagem com referência no número total de cada grupo, número total de participantes no estudo. Logo após foram calculadas as diferenças entre os grupos, os dados paramétricos e não paramétricos foram analisados por meio dos testes de Kruskal Wallis, e teste Qui quadrado. Os participantes estavam divididos em grupo Placebo e grupo Ivermectina, conforme a administração do medicamento do estudo.

#### **Análise Interina**

Estava prevista uma análise interina quando 25% dos indivíduos fossem randomizados. Em vista do ritmo de inclusão mais lento em consequência de estudos concorrentes com COVID-19 e sobrecarga das equipes; uma análise interina exploratória foi realizada pelo CIMDS (Comitê Independente de Monitoramento de Dados e Segurança) quando 75 indivíduos (13,2%) foram randomizados e incluídos entre o período de 21/05/2020 a 07/02/2021. Esta análise mostrou que para os desfechos: óbito, intubação e internação em UTI seriam necessários um N muito grande e que seria inviável, a inclusão deste número de indivíduos. Além disto, já haviam publicações e revisões sistemáticas<sup>1,2,30</sup>, sem evidências científicas da efetividade da Ivermectina em humanos para a prevenção ou tratamento da COVID-19. Decorrente a estes fatores, a equipe de trabalho do estudo decidiu seu encerramento precoce, em que no momento do encerramento o N total era de 84 indivíduos.

### **Revisão sistemática**

Atualizamos a revisão sistemática Cochrane anterior (publicada em 21 de junho de 2022) de estudos randomizados sobre “Ivermectina para prevenção e tratamento da COVID-19” com os achados deste estudo.

A revisão sistemática Cochrane atualizada reavaliou os ensaios elegíveis para a integridade da pesquisa: apenas os ensaios randomizados controlados (ECRs) registrados prospectivamente em um sistema de registro de ensaios de acordo com as diretrizes da OMS para registro de ensaios clínicos, foram elegíveis para inclusão. Foram incluídos ensaios que investigaram participantes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 (RT-PCR ou teste de antígeno), independentemente, de idade, sexo, etnia, gravidade da doença e ambiente (pacientes internados e ambulatoriais). Foi analisado ensaios em diferentes populações de participantes separadamente, de acordo com a Tabela 1.

**Tabela 1.** Estudos da revisão Cochrane.

| ESTUDO            | AMBIENTE DE TRATAMENTO DE COVID-19 | DESFECHOS E RESULTADOS AVALIADOS UTILIZADOS EM NOSSA REVISÃO                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gonzalez 2021     | Hospitalar                         | Mortalidade em 28 dias<br>Piora do quadro clínico – necessidade de ventilação mecânica invasiva ou óbito em 28 dias.                                                                                                                              |
| Kirti 2021        | Hospitalar                         | Mortalidade em 28 dias<br>Piora do quadro clínico – necessidade de ventilação mecânica invasiva/necessidade de internação em UTI aos 28 dias.<br>Admissão na UTI em 28 dias.<br>Eventos adversos em 30 dias<br>Eventos adversos graves em 30 dias |
| Krolewiecki 2021  | Hospitalar                         | Piora do quadro clínico – necessidade de ventilação mecânica invasiva ou óbito em 30 dias<br>Mortalidade em 30 dias<br>Necessidade de ventilação mecânica invasiva em 7 dias.                                                                     |
| Mohan 2021        | Hospitalar                         | Eventos adversos em 14 dias.                                                                                                                                                                                                                      |
| Pott-Junior 2021  | Hospitalar                         | Estudo retraído em Maio de 2022.                                                                                                                                                                                                                  |
| Bounfrate 2021    | Ambulatorial                       | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de fase II, para determinação de dose e prova de conceito.                                                                                                                                 |
| Chaccour 2021     | Ambulatorial                       | ensaio clínico piloto, duplo-cego, controlado por placebo e randomizado.                                                                                                                                                                          |
| I-TECH 2022       | Ambulatorial                       | Ensaio clínico randomizado I-TECH leve a moderado e comorbidades.                                                                                                                                                                                 |
| López-Medina 2021 | Ambulatorial                       | Efeito da ivermectina no tempo de resolução dos sintomas entre adultos com COVID-19 leve: um ensaio clínico randomizado.                                                                                                                          |
| TOGETHER 2022     | Ambulatorial                       | Terapias aprovadas reaproveitadas para tratamento ambulatorial sintomas leves.                                                                                                                                                                    |
| Vallejos 2021     | Ambulatorial                       | um resumo estruturado de um protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado.                                                                                                                                                               |

---

### ***3. RESULTADOS***

### 3. RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 81 pacientes, sendo 29 mulheres e 52 homens, com média de idade de 58 anos  $\pm 14$ , com peso médio de 88 kg  $\pm 24$ .

As comorbidades mais frequentes foram, hipertensos 47 (58 %), diabetes 24 (29,6%), DPOC 9 (11,11%), infarto agudo do miocárdio, 4 (4,9%), dois tabagistas (2,5%) e um paciente relatou insuficiência cardíaca (1,23%). Os que relataram outras comorbidades foram 34 (41,98%) (os medicamentos usados pelos pacientes também foram listados 4 (7,4%) relataram uso de ácido acetilsalicílico e outros 12 (14,81%) uso de estatinas.

Os participantes relataram tosse 54 (66,6%), dificuldade para respirar 53 (65,4%), febre 33 (40,7%), mialgia 32 (39,5%), cefaleia 16 (19,7%), coriza 13 (16 %), diarreia 11 (13,7%) dos participantes; odinofagia sete (8,7%), anosmia foi relatada por cinco (6,17%), disgeusia quatro (4,9%), alteração do nível de consciência um (1,23%), artralgia um (1,25 %), outros sintomas foram relatados por 28 (34,7%) dos participantes.

Os dias de sintomas iniciais até a internação foram em média de 4,4  $\pm 1,9$  dias, e os dias de sintomas até o dia de estudo ficaram em média 5,8  $\pm 1,6$  dias.

#### 3.1. Características clínico-demográficas

**Tabela 2.** Características clínico-demográficas.

| <b>Total<br/>(n=81)</b>                                      | <b>Grupo Placebo<br/>(n=42)</b> | <b>Grupo Ivermectina<br/>(n=39)</b> | <b>Valor p</b> |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| <b>Sexo</b>                                                  |                                 |                                     |                |
| <b>Homem</b>                                                 | 25                              | 28                                  | 1,34           |
| <b>Mulher</b>                                                | 17                              | 11                                  |                |
| <b>Idade (média)</b>                                         | 57,68 $\pm$ 15,65               | 58,88 $\pm$ 12,86                   | 0,80           |
| <b>Peso (média)</b>                                          | 86,17 $\pm$ 24,86               | 90,82 $\pm$ 27,83                   | 0,88           |
| <b>HAS</b>                                                   | 21                              | 26                                  | 0,12           |
| <b>DM</b>                                                    | 13                              | 11                                  | 0,78           |
| <b>DPOC</b>                                                  | 5                               | 4                                   | 0,81           |
| <b>IAM</b>                                                   | 2                               | 2                                   | 0,93           |
| <b>tabagismo</b>                                             | 1                               | 1                                   | 0,92           |
| <b>Outras comorbidades</b>                                   | 21                              | 13                                  | 0,12           |
| <b>Estatinas</b>                                             | 2                               | 4                                   | 0,34           |
| <b>AAS</b>                                                   | 07                              | 5                                   | 0,62           |
| <b>Tosse</b>                                                 | 29                              | 25                                  | 0,63           |
| <b>Febre</b>                                                 | 16                              | 17                                  | 0,61           |
| <b>Coriza</b>                                                | 7                               | 6                                   | 0,87           |
| <b>Dispneia</b>                                              | 25                              | 28                                  | 0,24           |
| <b>Mialgia</b>                                               | 15                              | 17                                  | 0,46           |
| <b>Diarreia</b>                                              | 8                               | 3                                   | 0,12           |
| <b>Odinofagia</b>                                            | 5                               | 2                                   | 0,26           |
| <b>Cefaleia</b>                                              | 9                               | 7                                   | 0,69           |
| <b>Anosmia</b>                                               | 2                               | 3                                   | 0,58           |
| <b>Disgeusia</b>                                             | 2                               | 2                                   | 0,93           |
| <b>Outros</b>                                                | 13                              | 15                                  | 0,47           |
| <b>Dias de sintomas até<br/>internação (média)</b>           | 4,3 $\pm$ 1,8                   | 4,5 $\pm$ 1,9                       | 0,41           |
| <b>Dias de sintomas até<br/>entrar no estudo<br/>(média)</b> | 5,9 $\pm$ 1,6                   | 5,7 $\pm$ 1,6                       | 0,34           |

Os dias de sintomas iniciais até a internação foram em média de  $4,4 \pm 1,9$  dias, e os dias de sintomas até o dia de estudo ficaram em média  $5,8 \pm 1,6$  dias.

Concluindo não foi constatado significância estatística para o aumento de óbitos no grupo que utilizou ivm (9 - 23,08%), porém é observado no grupo que fez uso do medicamento 2,53 vezes mais óbitos do que no grupo que utilizou placebo (4 – 9,52%).

**Tabela 3.** Desfechos do estudo.

| <b>Total<br/>(n=81)</b>                           | <b>Grupo Placebo<br/>(n=42)</b> | <b>Grupo<br/>Ivermectina<br/>(n=39)</b> | <b>Valor P</b> |
|---------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|----------------|
| <b>UTI</b>                                        | 14 (33,4%)                      | 14 (35,9%)                              | 0,80           |
| <b>Dias de internação até UTI (média)</b>         | $3,5 \pm 2,5$                   | $3,0 \pm 1,7$                           | 0,50           |
| <b>Dias de sintomas até UTI</b>                   | $7,8 \pm 2,4$                   | $7,2 \pm 2,3$                           | 0,57           |
| <b>Dias de estudo até UTI</b>                     | $1,8 \pm 1,6$                   | $2,1 \pm 1,4$                           | 0,56           |
| <b>Tempo de UTI (dias)</b>                        | $16,21 \pm 8,34$                | $16,50 \pm 8,34$                        | 0,55           |
| <b>IOT</b>                                        | 8 (19,1%)                       | 11 (28,3%)                              | 0,94           |
| <b>Dias de internação até IOT</b>                 | $3,8 \pm 1,4$                   | $4,0 \pm 3,3$                           | 0,90           |
| <b>Dias de UTI até IOT</b>                        | $2,1 \pm 2,4$                   | $1,6 \pm 1,8$                           | 0,80           |
| <b>Dias de estudo até IOT</b>                     | $2,4 \pm 1,8$                   | $3,1 \pm 3,0$                           | 0,80           |
| <b>Alta hospitalar</b>                            | 38                              | 30                                      | 0,09           |
| <b>Óbitos</b>                                     | 4 (9,52%)                       | 9 (23,08%)                              | 0,09           |
| <b>Total de dias de internação<br/>hospitalar</b> | $12,02 \pm 10,20$               | $12,31 \pm 8,45$                        | 0,34           |
| <b>Total de dias de internação em UTI</b>         | $16,21 \pm 8,34$                | $16,50 \pm 8,34$                        | 0,55           |

Durante o estudo os participantes incluídos foram acompanhados e os eventos adversos listados, não houve necessidade de interrupção do estudo devido à eventos adversos, não foram verificados eventos adversos graves.

Não houve significância estatística entre os grupos para os eventos listados, conforme podemos verificar na Tabela 4.

**Tabela 4.** Eventos adversos.

|                                                  | <b>Grupo<br/>Placebo<br/>(n=42)</b> | <b>Grupo<br/>Ivermectina<br/>(n=39)</b> | <b>Valor P</b> |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|
| <b>Eventos adversos</b>                          | 17                                  | 21                                      | 0,42           |
| <b>cefaleia</b>                                  | 01                                  | 04                                      | 0,05           |
| <b>Vômito</b>                                    | 01                                  | 01                                      | 0,15           |
| <b>Alteração do nível de<br/>    consciência</b> | 00                                  | 00                                      | -              |
| <b>Reação dermatológica</b>                      | 01                                  | 01                                      | 0,15           |
| <b>Gástrica</b>                                  | 00                                  | 01                                      | 0,32           |
| <b>cardiovascular</b>                            | 00                                  | 00                                      | -              |
| <b>Neuromuscular</b>                             | 00                                  | 00                                      | -              |
| <b>Alteração de enzimas</b>                      |                                     |                                         |                |
| <b>hepáticas</b>                                 | 15                                  | 14                                      | 0,76           |
| <b>Hipotensão</b>                                | 0                                   | 01                                      | 0,32           |

#### 4.1 Revisão Sistemática

Atualizamos a revisão sistemática Cochrane anterior (publicada em 21 de junho de 2022) de estudos randomizados sobre “Ivermectina para prevenção e tratamento da COVID-19” com os achados deste estudo<sup>31</sup>.

A revisão sistemática Cochrane atualizada reavaliou os ensaios elegíveis para a integridade da pesquisa: apenas os ensaios randomizados controlados (ECRs) registrados prospectivamente em um sistema de registro de ensaios de acordo com as diretrizes da OMS para registro de ensaios clínicos foram elegíveis para inclusão<sup>31</sup>.

Foram incluídos ensaios que investigaram participantes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 (RT-PCR ou teste de antígeno), independentemente de idade, sexo, etnia, gravidade da doença e ambiente (pacientes internados e ambulatoriais). Foram analisados ensaios com diferentes intenções de uso de Ivermectina e diferentes populações de participantes separadamente, como segue.

- Tratamento de COVID-19 em ambiente hospitalar: participantes com infecção confirmada por SARS-CoV-2.
- Tratamento de COVID-19 em ambiente ambulatorial: participantes com infecção confirmada por SARS-CoV-2.
- Prevenção da infecção por SARS-CoV-2 (profilaxia pós-exposição): participantes com alto risco de desenvolver a infecção (não há estudos disponíveis para a versão de revisão atual).

Foram incluídos 11 estudos que investigaram a Ivermectina para tratamento de COVID-19 e incluíram participantes com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por RT-

PCR ou teste de antígeno. Esta atualização de revisão não incluiu nenhum estudo investigando a Ivermectina para a prevenção da infecção por SARS-CoV-2. Dos 11 ensaios, cinco foram realizados em ambiente hospitalar (Gonzalez 2021 ; Kirti 2021 ; Krolewiecki 2021 ; Mohan 2021 ; Pott-Junior 2021) e seis em ambiente ambulatorial (Bounfrate 2021 ; Chaccour 2021 ; I-TECH 2022 ; López -Medina 2021 ; TOGETHER 2022 ; Vallejos 2021)<sup>32-37</sup>.

Os desfechos e resultados avaliados na revisão Cochrane para tratamento de COVID-19 em ambientes de internação com doença moderada a grave foram:

- Mortalidade por todas as causas no dia 28, dia 60, tempo até o evento e na alta hospitalar
- Estado clínico no dia 28, dia 60 e até o acompanhamento mais longo, incluindo:
  - o piora do quadro clínico
  - ☐ participantes com nova necessidade de ventilação mecânica invasiva ou óbito
  - ☐ participantes com necessidade de internação em UTI ou óbito
  - o melhora do estado clínico
  - ☐ participantes tiveram alta com vida. Os participantes devem receber alta sem deterioração clínica ou morte.

- Qualidade de vida, incluindo fadiga e estado neurológico, avaliada com escalas padronizadas, por exemplo, WHOQOL-100) em até sete dias; até 28 dias, e acompanhamento mais longo disponível
- Eventos adversos graves durante o período experimental, definidos como número de participantes com qualquer evento
- Eventos adversos (qualquer grau) durante o período experimental, definidos como número de participantes com qualquer evento
- Depuração viral, avaliada com teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 no início do estudo e nos dias três, sete e 14

Os efeitos do tratamento foram relatados como RRs com intervalos de confiança de 95% para variáveis clínicas ou diferenças médias ponderadas com desvios padrão para o tempo de internação. As análises foram realizadas usando RevMan versão 5.2.8, usando modelos de efeitos fixos com modelos de efeitos aleatórios para comparação.

**Gráfico1.** Óbitos nos grupos estudados.

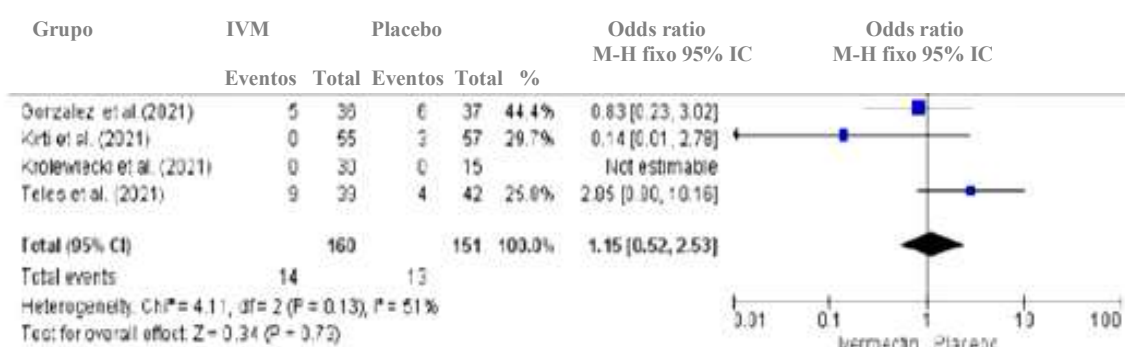


Gráfico de floresta 1. Ivermectina para tratamento de COVID 19 em pacientes com doença moderada a grave, resultado 1.1 morte por todas as causas.

Gráfico2. Participantes com necessidade de ventilação mecânica.

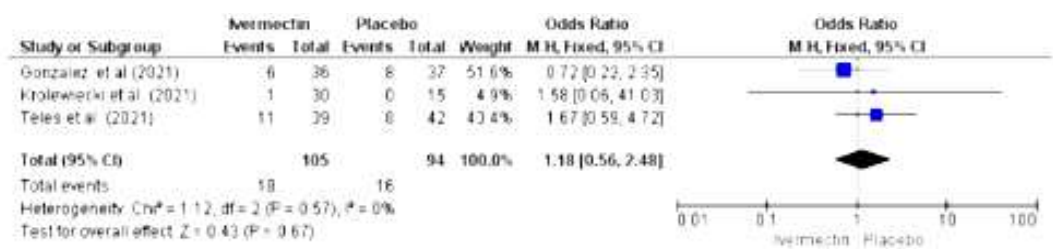


Gráfico de floresta 2. Ivermecina para tratamento de COVID 19 em pacientes com doença moderada a grave, resultado 1.2 necessidade de ventilação mecânica

Gráfico 3. Admissão em UTI.

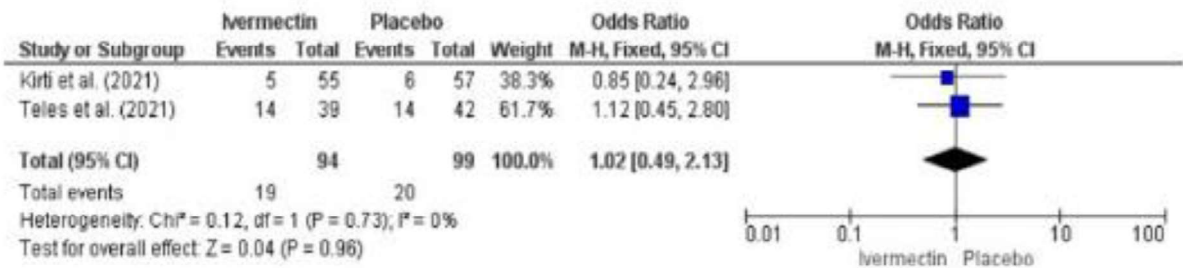


Gráfico de floresta 2. Ivermecina para tratamento de COVID 19 em pacientes com doença moderada a grave, resultado 1.3 admissão em unidade de terapia intensiva

Gráfico 4. Eventos adversos durante a realização do Estudo.

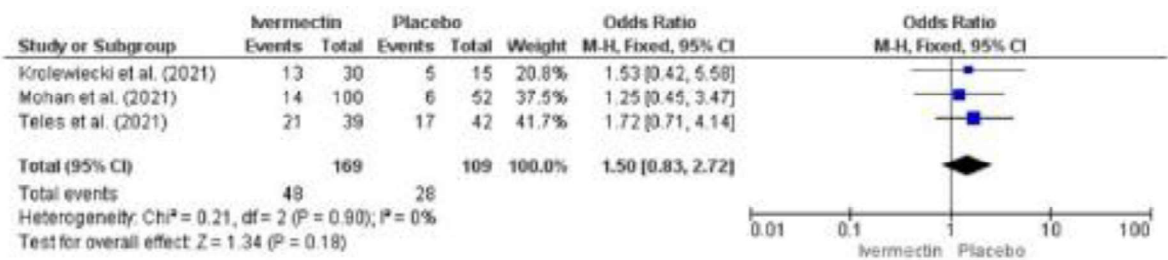


Gráfico de floresta 4. Ivermecina para tratamento de COVID 19 em pacientes com doença moderada a grave, resultado 1.4 Eventos adversos durante o estudo.

---

## ***4 .DISCUSSÃO***

#### 4. DISCUSSÃO

Os resultados dos estudos analisados são controversos e algumas vezes inconsistentes, com alguns mostrando uma possível eficácia da Ivermectina no tratamento de COVID 19 e outros não. No entanto, é importante ressaltar que a maioria dos estudos apresentou limitações metodológicas, como o tamanho amostral limitado e diferentes doses de Ivermectina utilizadas. Além disso, a maioria dos estudos avaliou apenas pacientes com COVID 19 leve ou moderado, o que limita sua aplicabilidade em pacientes com COVID 19 grave<sup>14</sup>.

De fato, a interpretação dos resultados dos estudos sobre a eficácia da Ivermectina no tratamento da COVID 19 é desafiadora devido à heterogeneidade dos desenhos dos estudos e das populações avaliadas. Embora alguns estudos tenham encontrado uma redução na mortalidade, na duração da hospitalização e na taxa de recuperação em pacientes com COVID 19 tratados com Ivermectina, outros estudos não conseguiram encontrar benefícios significativos<sup>38</sup>.

A revisão de literatura dos cinco estudos mostra que a Ivermectina pode ter um papel importante no tratamento de pacientes com COVID 19 leve a moderada. No entanto, a eficácia da Ivermectina em pacientes com COVID 19 grave ainda é incerta<sup>8</sup>.

Um exemplo de estudo que mostrou eficácia da Ivermectina no tratamento da COVID 19 é o estudo RIVET-COV; um ensaio clínico randomizado controlado por placebo, que avaliou a eficácia da Ivermectina em pacientes com COVID 19 leve a moderado. O estudo encontrou que a Ivermectina reduziu a duração dos sintomas e o tempo necessário para o resultado negativo do teste PCR em comparação com o grupo controle<sup>35</sup>.

Por outro lado, o estudo de Krolewiecki et al. 2021, avaliou a eficácia da Ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID 19, não encontrou benefícios significativos na redução da carga viral ou na taxa de recuperação em comparação com o grupo controle<sup>34</sup>.

Gonzalez et al. 2020, realizou um estudo no Hospital Centenario Miguel Hidalgo (México), que incluiu pacientes com pneumonia secundária a infecção por SARS-CoV-2. Os pacientes foram randomizados, segundo critérios de inclusão pré-estabelecidos para avaliar a eficácia e segurança da Ivermectina e da Hidroxicloroquina no tratamento da COVID 19<sup>32</sup>.

Embora estudos in vitro evidenciassem resultados diferentes, Gonzales et al. 2020 verificaram em teste clínico que o tratamento com Hidroxicloroquina e Ivermectina não foi superior ao tratamento com placebo na avaliação de dias de internação em pacientes não críticos, nos critérios de progressão para deterioração respiratória ou morte<sup>32</sup>.

Um outro estudo interessante é o ensaio clínico randomizado controlado Chahla et al. 2021, que avaliou o uso de Ivermectina na prevenção de infecções por COVID 19 em profissionais de saúde. Este estudo mostrou que a combinação desses medicamentos pode reduzir significativamente a incidência de infecções por COVID-19 em profissionais de saúde expostos ao vírus, e como profilaxia pré-exposição em agentes de saúde mostrou uma redução significativa nas taxas de infecção em comparação com o grupo de controle<sup>39</sup>.

No geral, apesar de alguns estudos indicarem benefícios no uso da Ivermectina para o tratamento de COVID 19, ainda não há evidências consistentes o suficiente para recomendar seu uso generalizado. É importante ressaltar que mais pesquisas são

necessárias para determinar a eficácia e a segurança da Ivermectina em pacientes com COVID 19, especialmente, em pacientes gravemente enfermos, sendo acompanhadas por pequenas melhorias em sintomas, como redução do tempo de recuperação, também foram observadas em alguns estudos, mas não foram consistentes em todos os ensaios.

O estudo Teles et al. 2021, verificou que o tratamento Ivermectina associado ao tratamento padrão não se mostrou superior ao tratamento placebo TP para os eventos, necessidade de tratamento intensivo em unidade de terapia intensiva, necessidade de intubação orotraqueal, alta e óbito<sup>40</sup>.

O estudo também observou que os eventos adversos listados nos resultados de segurança também permaneceram iguais nos grupos, embora os pacientes apresentassem alteração de enzimas hepáticas como evento mais comum, não se pode afirmar que tal evento tenha correlação com uso da medicação visto que os dados demonstram valores sem significância estatística<sup>40</sup>.

Os resultados demonstraram não haver diferença entre os grupos tratados com Ivermectina na dose de 400mcg/kg/dia por três dias em relação ao tratamento com placebo.

Baseado em ensaios clínicos em vitro que tiveram resultados promissores um ensaio piloto randomizado duplo cego controlado por placebo, foi realizado por Chaccour et al. 2021, em que demonstrou diminuição da carga viral dos pacientes tratados, porém com números estatisticamente não significantes; verificou-se ainda a diminuição de alguns sintomas comuns em paciente com COVID 19<sup>20</sup>. Estudos desta natureza trouxeram embasamento para que estudos maiores fossem realizados com N maiores para verificar a exatidão dos dados achados verificados em vitro e em estudos piloto.

Entretanto, os resultados encontrados Lopez-Medina et al. 2021, verificaram em seu estudo randomizado duplo cego controlado por placebo, realizado com 400 paciente adultos com dose de Ivermectina de 300 mcg/kg/dia por cinco dias, que não houve significância estatística entre os grupos, mesmo em N maiores, este resultado provavelmente justifica-se pelo fato de que a Ivermectina utilizada em vitro tem doses mais elevadas do que as permitidas para uso em humanos, dose esta que provavelmente seria tóxica<sup>37</sup>.

O estudo de Chaccour et al. (2021) avaliou o efeito antiviral da Ivermectina em adultos com COVID 19, em Bangladesh. Os pacientes foram randomizados para receber Ivermectina em dose alta ou padrão por cinco dias. O grupo que recebeu a dose alta teve uma redução significativa na carga viral, após cinco dias de tratamento, em comparação com o grupo que recebeu a dose padrão<sup>20</sup>.

O estudo de López-Medina et al. (2021), realizado na Colômbia, randomizou 400 pacientes com COVID-19 leve ou moderado para receber Ivermectina ou Placebo por cinco dias. Os resultados não mostraram diferença significativa na duração dos sintomas ou na negatificação do teste de PCR, após 21 dias de acompanhamento<sup>35</sup>.

O estudo RIVET-COV, realizado na Índia, randomizou 180 pacientes com COVID 19 leve ou moderado para receber Ivermectina ou Placebo. Os resultados não mostraram diferença significativa entre os grupos na duração dos sintomas ou na negatificação do teste de PCR para SARS-CoV-2, após sete dias de tratamento<sup>35</sup>.

O estudo de Kevadiya et al. (2021) avaliou a eficácia e segurança da Ivermectina combinada com plasma convalescente e imunoglobulina intravenosa em pacientes com COVID-19 em estado crítico na Espanha. O estudo controlado randomizado incluiu 70

pacientes, com resultados favoráveis para o grupo que recebeu o tratamento combinado, incluindo redução na mortalidade e tempo de internação<sup>41</sup>.

Kirti et al. (2021) em seu estudo randomizado em que testou a eficácia e segurança da Ivermectina em tratamento da COVID 19 leve e moderado no hospital Bihar na Índia. Embora, não tenha evidenciado diferença significativa no desfecho primário, dos 115 paciente avaliados; 55 receberam Ivermectina e não houve mortalidade intra-hospitalar neste grupo, contra quatro mortes no grupo placebo. Concluindo, este estudo mostra uma ligeira proporção de pacientes que tiveram alta com sucesso quando receberam Ivermectina em relação ao grupo placebo<sup>33</sup>.

Os estudos até este momento não demonstram evidências científicas relevantes no tratamento de pacientes hospitalizados em relação à diminuição de necessidade de encaminhamento à UTI e diminuição no número de óbitos, até os 28 dias após o início dos sintomas<sup>33</sup>.

Sendo assim, a Ivermectina não seria indicada para o tratamento da COVID 19 em pacientes hospitalizados com necessidade de suporte de oxigênio. Os autores concordam a respeito da importância de medidas preventivas, tais como, distanciamento social, uso de máscaras para controlar a propagação da COVID 19.

---

## ***5 . CONCLUSÕES***

## 5. CONCLUSÕES

Verificou-se que o tratamento Ivermectina associado ao tratamento padrão não se mostrou superior ao tratamento placebo/ tratamento padrão para os eventos: necessidade de tratamento intensivo em unidade de terapia intensiva, necessidade de intubação orotraqueal, alta e óbito.

Os eventos adversos listados nos resultados de segurança também permaneceram iguais nos grupos, embora, os pacientes apresentassem alteração de enzimas hepáticas como evento mais comum, não se pode afirmar que tal evento tenha correlação com uso da medicação; visto que os dados demonstraram valores sem significância estatística.

## ***6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

---

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19 [Internet]. medRxiv; 2020 [cited 2023 Feb 27]. p. 2020.06.06.20124461. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.06.20124461v2>
2. Meyer CG, Velavan TP. The COVID-19 epidemic. Trop Med Int Health, posted on. 2020;278–80.
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. jama. 2020;323(11):1061–9.
4. Bin SY, Heo JY, Song MS, Lee J, Kim EH, Park SJ, et al. Environmental Contamination and Viral Shedding in MERS Patients During MERS-CoV Outbreak in South Korea. Clin Infect Dis. 2016 Mar 15;62(6):755–60.
5. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. Eurosurveillance [Internet]. 2020 Jan 23 [cited 2023 Oct 26];25(3). Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044>
6. Zeeshan Khan Chachar A, Ahmad Khan K, Asif M, Tanveer K, Khaqan A, Basri R. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. ijSciences. 2020;9(09):31–5.
7. Tian H, Liu Y, Li Y, Wu CH, Chen B, Kraemer MUG, et al. An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China. Science. 2020 May 8;368(6491):638–42.
8. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020 Apr;26(4):450–2.
9. Pereira A, Tomé Da Cruz KA, Sousa Lima P. PRINCIPAIS ASPECTOS DO NOVO CORONAVÍRUS SARS-CoV-2: UMA AMPLA REVISÃO. arqmudi. 2021 Apr 16;25(1):73–90.
10. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020 May 12;323(18):1843–4.
11. Yang P, Wang X. COVID-19: a new challenge for human beings. Cell Mol Immunol. 2020 May;17(5):555–7.

12. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019 Jan;11(1):59.
13. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual Review of Virology*. 2016;3(1):237–61.
14. Wang H, Li X, Li T, Zhang S, Wang L, Wu X, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Sep 1;39(9):1629–35.
15. Brito SBP, Braga IO, Cunha CC, Palácio MAV, Takenami I. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. *Vigilância sanitária em debate*. 2020;8(2):54–63.
16. Yuan X, Wan S, Chen Y, Qin W. Competency expectations of nurses in rapid response teams: an interview-based qualitative study. *Ann Palliat Med*. 2022;11(6):2043–9.
17. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin Docks to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-binding Domain Attached to ACE2. *In Vivo*. 2020 Sep 1;34(5):3023–6.
18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Molecular Cell*. 2020 May 21;78(4):779-784.e5.
19. Kirchdoerfer RN, Wang N, Pallesen J, Wrapp D, Turner HL, Cottrell CA, et al. Stabilized coronavirus spikes are resistant to conformational changes induced by receptor recognition or proteolysis. *Sci Rep*. 2018 Oct 24;8(1):15701.
20. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P, et al. 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 1;32:100720.
21. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Investigation*. 2020 Oct;50(10):e13362.
22. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *Jama*. 2020;323(18):1775–6.
23. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020;63(3):390.
24. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135–43.

25. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(9):505–22.
26. Viniol C, Vogelmeier CF. Exacerbations of COPD. *European Respiratory Review*. 2018;27(147).
27. Medicine C for V. FDA Letter to Stakeholders: Do Not Use Ivermectin Intended for Animals as Treatment for COVID-19 in Humans. FDA [Internet]. 2022 Nov 2 [cited 2023 Feb 27]; Available from: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-ivermectin-intended-animals-treatment-covid-19-humans>
28. Kaur H, Shekhar N, Sharma S, Sarma P, Prakash A, Medhi B. Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-sync review with clinical and computational attributes. *Pharmacol Rep*. 2021 Jun 1;73(3):736–49.
29. Marques LLM, Beneti SC, Pinzon C, Cardoso FAR. Ivermectin as a possible treatment for COVID-19: a review of the 2022 protocols. *Braz J Biol*. 2024;84:e258325.
30. Sharun K, Dhama K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Singh BR, et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2020 May 30;19(1):23.
31. Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, Gould S, Kranke P, Meybohm P, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2021 [cited 2023 Dec 4];(7). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015017.pub2/abstract>
32. Gonzalez JLB, Gámez MG, Enciso EAM, Maldonado RJE, Palacios DH, Campos SD, et al. Efficacy and safety of convalescent plasma and intravenous immunoglobulin in critically ill COVID-19 patients. A controlled clinical trial [Internet]. *medRxiv*; 2021 [cited 2023 Feb 27]. p. 2021.03.28.21254507. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.28.21254507v1>
33. Ravikirti, Roy R, Pattadar C, Raj R, Agarwal N, Biswas B, et al. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 – A double blind randomized placebo-controlled trial [Internet]. *medRxiv*; 2021 [cited 2023 Feb 27]. p. 2021.01.05.21249310. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.05.21249310v1>
34. Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, Alonso DF, et al. Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: A proof-of-concept randomized trial. *eClinicalMedicine*. 2021 Jul 1;37:100959.
35. Mohan TP Suri T, Mittal S, Patel A, Jain A,, Tiwari P, Suri T, Mittal S, Patel A, Jain A,. Ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): a

- randomized, placebo-controlled trial [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 27]. Available from: <https://www.researchsquare.com>
36. Potter P, Deshields T, Kuhrik M. Delegation practices between registered nurses and nursing assistive personnel. *J Nurs Manag*. 2010;18(2):157–65.
  37. Lopez J, Carl A, Burtis, Edward R, Ashwood and David E, Bruns (eds): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis* (5th edition): Elsevier, St. Louis, USA, 2012, 2238 pp, 909 illustrations. ISBN: 978-1-4160-6164-9. *Ind J Clin Biochem*. 2013 Jan;28(1):104–5.
  38. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection*. 2021 Apr 1;49(2):233–9.
  39. Chahla RE, Ruiz LM, Ortega ES, Morales MF, Barreiro F, George A, et al. A Randomized Trial - Intensive Treatment Based in Ivermectin and Iota-Carrageenan as Pre-Exposure Prophylaxis for Covid- 19 in Healthcare Agents [Internet]. *medRxiv*; 2021 [cited 2023 Feb 27]. p. 2021.03.26.21254398. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.26.21254398v1>
  40. Andressa Carolina Teles. ESTUDO CONTROLADO DE FASE IIB, DUPLO CEGO E RANDOMIZADO PARA AVALIAR EFICÁCIA E SEGURANÇA DA IVERMECTINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E REVISÃO SISTEMÁTICA. 2021;
  41. Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, Oleynikov MD, Blomberg WR, Bajwa N, et al. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nat Mater*. 2021 May;20(5):593–605.

## Anexo I

## FORMULÁRIO DE EVENTO ADVERSO SÉRIO

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           |                 |                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------|
| Relatório: inicial                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Número do paciente: _____ | Iniciais: _____ | Prontuário: _____ |
| Fone: _____ Fax No: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                           |                 |                   |
| Email ID: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                           | Data : _____    |                   |
| Data de nascimento: _____ idade: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                           |                 |                   |
| Sexo: Masculino: _____ Feminino: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                           |                 |                   |
| Evento adverso sério (diagnóstico se possível):<br>Morte ( )<br>Ameaça a vida ( )<br>Hospitalização ( )<br>Deficiência persistente ou significativa ( )<br>Evento médico importante (cl clinicamente significativo) ( )                                                                                                                                           |                           |                 |                   |
| Relação com o produto em investigação: Nenhuma ( ) improvável ( ) Relacionado ( )<br>Se "Não relacionado", forneça causalidade alternativa _____                                                                                                                                                                                                                  |                           |                 |                   |
| Gravidade do evento: Leve ( ), Moderado ( ), Grave ( ), Risco de Vida ( )                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                           |                 |                   |
| Resultado do Evento: Prolongou hospitalização ( ), Morte ( ) Resolvido em: _____ Em andamento ( ), desconhecido ( ).                                                                                                                                                                                                                                              |                           |                 |                   |
| Data da morte: ____/____/____<br>Causa da morte: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                           |                 |                   |
| Realizada autópsia: Sim ( ) Não ( )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                           |                 |                   |
| Datas e hora do produto de estudo fornecido ao sujeito: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                           |                 |                   |
| Datas e hora da última administração da droga de estudo antes do início do EAS _____                                                                                                                                                                                                                                                                              |                           |                 |                   |
| Lista de medicações concomitantes: _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                           |                 |                   |
| Medidas tomadas em relação a droga do estudo: Nenhuma ( ) Descontinuar permanentemente ( )<br>O indivíduo ou responsável retirou o TCLE ( )<br>O evento diminuiu após a interrupção do produto sob investigação? Sim ( ) Não ( ) Não se aplica ( )<br>O código de randomização foi quebrado? Sim ( ) Não ( ) Não se aplica ( )<br>Se sim, forneça o motivo: _____ |                           |                 |                   |

|                                                                                                      |                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Data e hora de início do EAS:</b><br><br><b>Data e hora que o evento adverso se tornou sério:</b> | <b>A condição existia antes da inclusão:</b><br><br>Sim ( ) Não ( )<br><br><b>Data da resolução _____ Continua:</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## Anexo II

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** **(MODELO EM ACORDO COM A RESOLUÇÃO Nº 466/12 – CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE)**

**Título do estudo:** ESTUDO CONTROLADO DE FASE IIb, DUPLO CEGO E RANDOMIZADO PARA AVALIAR EFICÁCIA E SEGURANÇA DA IVERMECTINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19.

Você está sendo convidado a participar do estudo científico, porque você tem teste de infecção por COVID-19 após o início dos sintomas, que poderá aumentar o conhecimento a respeito do tratamento da COVID-19.

Esse estudo será realizado para fornecer dados e talvez aperfeiçoar o tratamento de pessoas que passarem pelo mesmo procedimento.

#### **DO QUE SE TRATA O ESTUDO?**

Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do uso de Ivermectina (IVM) em comparação ao placebo em pacientes adultos hospitalizados no Hospital de Base, com suspeita clínica e radiológica de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) após síndrome gripal. O objetivo desse estudo é verificar se eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.

Você será sorteado para receber um dos dois tratamentos: Ivermectina 400 mcg/kg / dia de peso por 3 dias consecutivos ou placebo (celulose microcristalina) por via oral ou sonda nasointestinal (em pacientes impossibilitados de deglutir). Esse processo de sorteio

é chamado de “randomização”, o que significa que você será colocado em um grupo de tratamento por sorteio (como jogar uma moeda). Seu tratamento do estudo será pré-selecionado por um computador. Você terá uma chance de cinquenta por cento (50%) de receber Ivermectina e uma chance igual (50%) de receber Placebo.

### **COMO SERÁ REALIZADO O ESTUDO?**

Você será convidado por meio de convite e explicação do estudo por enfermeiro ou médico da equipe do estudo.

O estudo será realizado da seguinte maneira: será administrado o medicamento Ivermectina 400mcg/kg/dia ou Placebo (celulose microcristalina) por 3 dias consecutivos e amostras de sangue serão coletadas um dia antes da administração de Ivermectina ou placebo e no quarto dia após a utilização deste medicamento, ocorrerá nova coleta para avaliar se houve diminuição da resposta inflamatória.

Como este é um estudo “duplo-cego”, que significa que nem você nem o pesquisador responsável saberão qual tratamento você receberá. O que significa que pode tomar o medicamento ivermectina ou uma cápsula com uma substância que não tem nenhuma ação chamada celulose microcristalina, que será usado no participante que for sorteado e cair no grupo Placebo. As cápsulas contendo o placebo e as que conterão a Ivermectina serão idênticas para manter o estudo “cego”, para que ninguém saiba quem tomou ou não o medicamento estudado.

O paciente que cair no grupo placebo não receberá a Ivermectina que é a droga do estudo, mas estará recebendo todos os outros tratamentos padronizados pela instituição que ficarão a cargo do médico plantonista. Portanto, não se espera que o uso de placebo cause riscos ou benefícios adicionais para você.

No entanto, no caso de uma emergência, é possível descobrir rapidamente o tratamento que você está recebendo através do pesquisador responsável.

Suas respostas serão tratadas de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase do estudo.

**QUANDO FOR NECESSÁRIO UTILIZAR OS SEUS DADOS NESTA PESQUISA, SUA PRIVACIDADE SERÁ PRESERVADA, JÁ QUE SEUS DADOS NÃO SERÃO DIVULGADOS.**

Os dados coletados serão utilizados apenas NESTA pesquisa e os resultados divulgados em eventos ou revistas científicas apenas para fins de estudo.

### **ESSES PROCEDIMENTOS SÃO DESCONFORTÁVEIS OU GERAM RISCOS?**

Você pode sentir desconforto durante o estudo, relativo as coletas de sangue e possíveis reações adversas à Ivermectina.

#### ***Riscos da coleta de sangue***

Quando uma amostra de sangue for coletada da veia, você pode ter um pouco de desconforto temporário, mancha roxa, inchaço, e/ou em raras vezes, infecção ou irritação no local onde a agulha foi introduzida. Mas o procedimento será realizado por profissional treinado e com todos os cuidados necessários.

#### ***Riscos da Ivermectina***

Algumas reações adversas à Ivermectina podem ocorrer, mas que são leves e transitórias: diarreia, náusea, falta de disposição, dor abdominal, falta de apetite, constipação e vômitos. Também podem ocorrer: tontura, sonolência, vertigem, tremor, coceira, lesão de pele até urticária. Inchaço na face e periférico, diminuição da pressão arterial ao levantar-se e aumento da frequência cardíaca. Mas serão monitoradas através de sinais vitais, exames físicos, testes laboratoriais clínicos e tratadas imediatamente.

Qualquer anormalidade clinicamente significativa que persistir ao fim do estudo/retirada antecipada será acompanhada pelo investigador até sua resolução.

É possível que você não receba o benefício ao participar deste estudo, porém sua participação irá contribuir para descobrir se quem tomou a Ivermectina apresentou eficácia e segurança no tratamento de-COVID-19.

### **O QUE ACONTECE COM QUEM NÃO PARTICIPA DO ESTUDO?**

Não lhe acontecerá nada se você não quiser participar desse estudo.

Também será aceita a sua recusa em participar dessa pesquisa, assim como a sua desistência a qualquer momento, sem que lhe haja qualquer prejuízo de continuidade de qualquer tratamento nessa instituição, penalidade ou qualquer tipo de dano à sua pessoa.

Será mantido total sigilo sobre a sua identidade e em qualquer momento você poderá desistir de que seus dados sejam utilizados nesta pesquisa.

Você não terá nenhum tipo de despesa por participar da pesquisa, durante todo o decorrer do estudo.

Você não renunciará a quaisquer de seus direitos legais, ao assinar este termo de consentimento, incluindo o direito de indenização por danos resultantes de sua participação no estudo.

Você será acompanhado de forma integral, estando livre para perguntar e esclarecer suas dúvidas em qualquer etapa deste estudo.

Em caso de dúvidas ou problemas com a pesquisa você pode procurar o **pesquisador responsável** Dr.<sup>(a)</sup> Suzana M. A. Lobo pelo telefone: 17-5201-1712.

Para maiores esclarecimentos, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da FAMERP (CEP/FAMERP) está disponível no telefone: (17) 3201-5813 ou pelo email: [cepfamerp@famerp.br](mailto:cepfamerp@famerp.br), localizado na Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416 em São José do Rio Preto no horário de funcionamento das 7:30 às 16:30 de segunda à sexta.

Este documento foi feito em duas vias, ficando uma comigo e outra com o pesquisador deste estudo, tendo colocado minha rubrica (assinatura) em todas as páginas deste Termo.

Declaro que entendi este TERMO DE CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento.

Pesquisador Responsável

(Nome e Assinatura)

Orientador

(Nome e Assinatura)

Participante da Pesquisa ou Responsável Legal  
(Nome e Assinatura)