

Resposta à declaração da EMA sobre ivermectina para Covid-19

Em 22 de março, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) emitiu um comunicado 1 no qual, após a revisão das evidências, recomenda contra o uso de ivermectina para a prevenção e tratamento de covid-19, fora dos ensaios clínicos "bem planejados". A EMA diz ter evidências de estudos de laboratório, ensaios clínicos, estudos observacionais e meta-análises, mas não fornece fontes, especificações ou citações. Corrigiremos essas omissões abaixo.

O painel do British Ivermectin Recommendation Development (BIRD) foi criado em janeiro de 2021 pela Dra. Tess Lawrie da Evidence-Based Medicine Consultancy Ltd (E-BMC), uma empresa independente de pesquisa médica com sede em Bath, Reino Unido. Uma revisão sistemática e meta-análise de ivermectina para covid-19 foi conduzida recentemente pela Dr. Lawrie, a diretora, com uma equipe de especialistas revisores sistemáticos. Um relatório preliminar foi divulgado em domínio público em 3 de janeiro [1]. Um artigo abrangente, incluindo 21 ensaios clínicos randomizados, foi submetido a um jornal revisado por pares e, por enquanto, está disponível em dois servidores de pré-publicações [2, 3]. Além disso, em 20 de fevereiro de 2021, um grupode 65 médicos, pesquisadores e representantes de pacientes de 16 países participaram de um painel do BIRD, convocada pela Dra. Lawrie e sua equipe, para avaliar as evidências sobre ivermectina para covid-19

Seguindo a estrutura de Evidence-to-Decision "DECIDE" padrão para recomendações clínicas[4], o BIRD concluiu que havia evidências suficientes para recomendar a rápida implementação de ivermectina para covid-19 [5, 6]. Esta recomendação é, por implicação, global e não restrito ao Reino Unido ou à UE. Na verdade, o baixo custo e o uso generalizado colocam a ivermectina em uma posição única para enfrentar covid-19 em todo o mundo, incluindo países de renda muito baixa.

O BIRD fornece uma resposta detalhada à declaração da EMA, com citações das evidências.

Recomendação da EMA contra ivermectina para a prevenção ou tratamento de COVID-19:

1. Revisão das evidências

A EMA revisou as evidências mais recentes sobre o uso de ivermectina para a prevenção e tratamento de COVID-19 e concluiu que os dados disponíveis não suportam seu uso para COVID-19 fora de ensaios clínicos bem desenhados. ... Os resultados dos estudos clínicos foram variados, com alguns estudos mostrando ausência de benefícios e outros relatando um benefício potencial. A maioria dos estudos revisados pela EMA eram pequenos e tinham limitações adicionais, incluindo diferentes regimes de dosagem e uso de medicamentos concomitantes. A EMA portanto, concluiu que a evidência atualmente disponível não é suficiente para apoiar o uso de ivermectina em COVID-19 fora de ensaios clínicos.

O potencial da utilidade terapêutica da ivermectina se expandiu na última década, à medida em que um amplo espectro propriedades antivirais e mesmo antineoplásicas Foi descoberto [7, 8]. Desde abril de 2020, a base de evidências de ensaios observacionais e randomizados de ivermectina para covid-19 vem se acumulando.

Uma revisão sistemática [9, 10] pela Front Line Covid-19 Critical Care Alliance (FLCCC) resumiu os resultados de 27 ensaios clínicos randomizados (RCTs) e 16 estudos observacionais sobre ivermectina, tanto para prevenção quanto para o tratamento de covid-19. O estudo conclui que a ivermectina “ demonstra uma forte sinal de eficácia terapêutica. ” Além disso, a ivermectina é a única terapêutica até agora a ter

demonstrado eficácia em todos os estágios do curso clínico muito complexo da doença covid-19, desde a profilaxia até os cuidados intensivos.

Uma revisão sistemática e meta-análise [2, 3] foi subsequentemente conduzida pela Dra. Lawrie e uma equipe de especialistas. Vinte e um RCTs envolvendo 2.741 participantes foram incluídos na revisão, de acordo com critérios estritos, e uma meta-análise subsequente de 13 estudos randomizados encontrou uma redução de risco de morte (em comparação com nenhuma ivermectina) com uma razão de risco média de 0,32 intervalo de confiança de 95% (IC) 0,14 a 0,72; n = 1892; I² = 57%] com “certeza baixa a moderada”. Com baixa certeza, a profilaxia com ivermectina reduziu o risco de infecção covid-19 em uma média de 86% [IC 95% 79% para 91%]. Os eventos adversos foram raros e geralmente atribuíveis a outros medicamentos auxiliares.

Em termos práticos, isso significa que a ivermectina reduz o risco de morte de covid-19 para cerca de um terço do risco de morte sem o uso deste medicamento. No longo prazo, de cada nove pacientes que de outra forma morreria de covid-19, seis agora podem ser salvos usando ivermectina. Da mesma forma o risco de contrair covid-19 é reduzido a um sétimo do risco enfrentado por outras pessoas saudáveis com exposição semelhante, ao usar ivermectina como profilaxia. Para cada sete pessoas que pegariam covid-19 de uma pessoa infectada, apenas uma pegaria a doença ao usar ivermectina.

Até onde sabemos, além da revisão narrativa de Kory et al. [9, 10] e a rigorosa

meta-análise de Bryant et al [2,3], três 2 outras revisões sistemáticas foram realizadas até agora : Hill et al [11] (encomendado pela OMS); Castañeda-Sabogal et al [12]; e Nardelli et al [13]. A de Nardelli é breve, mas consistente com a nossa 3 . Portanto, das cinco revisões até o momento, apenas a de Castañeda-Sabogal é negativa e em avaliação metodológica em relação aos critérios AMSTAR 2 [15] pontua muito mal, assim como a de Hill [11, 2, 3]. Hill et al, no entanto, relatam uma redução de 75%

na mortalidade, embora opinando inconsistentemente que os " resultados são insuficientes para revisão por autoridades reguladoras. " Esta não é uma conclusão que segue das evidências.

É significativo que a revisão de Bryant et al [2, 3] (na qual a recomendação do BIRD é

baseada) é a revisão sistemática e meta-análise mais atualizadas. É também a primeira, e até hoje a única, a usar a rigorosa metodologia de revisão sistemática Cochrane [16]. Estes procedimentos de revisão interpretam os resultados à luz do risco de viés em ensaios individuais e, assim, derivam uma “Certeza da evidência” para cada um dos desfechos clínicos para os quais existem dados. “Baixa certeza” neste contexto, tem um significado técnico: que novas pesquisas “provavelmente” irão mudar a estimativa quantitativa do efeito e “muito provavelmente” de mudarão nossa confiança nele. Certeza “moderada” significa que pesquisas adicionais "podem" alterar a estimativa e "provavelmente" alterará nossa confiança inicial. As certezas baixas a moderadas relatadas não significam que o efeito terapêutico é fraco: pelo contrário, o efeito observado é forte e consistente para a maioria dos "resultados" clínicos para os quais há evidências disponíveis.

A base de evidências não termina com os julgamentos cobertos por Bryant et al [2, 3] que deliberadamente restringiu-se a Ensaios Controlados Randomizados (RCTs). Estes são considerados as evidências de mais alta qualidade por reguladores, mas outros ensaios observacionais de alta qualidade (OCTs) estão disponíveis, cobrindo muito mais pacientes, e que endossam os achados dos ECRs. Comparações entre a confiabilidade de RCTs versus OCTs (tais comparações sendo elas mesmas revisadas por métodos Cochrane [17] restritos) mostram que OCTs de alta qualidade são tão confiáveis quanto os RCTs em seus resultados. É ilógico não os considerar em adição aos ensaios controlados.

Finalmente, há estudos de caso do 'mundo real' abrangendo países inteiros, dos quais o mais completamente descrito é sobre o Peru [18], mostram reduções impressionantes de mortes e infecções relacionadas à covid assim que a distribuição de ivermectina é implementada em larga escala. 25 países estão agora usando ivermectina contra covid-

19, 15 deles em todo o país com endosso oficial [19]. Vários estados indianos adotaram

ivermectina como política oficial, atendendo a uma população total de cerca de 400 milhões. Dentro da própria UE, a ivermectina já foi adotada em três países (Bulgária, República Tcheca, Eslováquia).

Em resumo : a posição da EMA é inconsistente com as conclusões de 4/5 revisões, sendo a quinta metodologicamente pobre. É inconsistente com a política já adotada em 25 países, incluindo três Estados-Membros da própria UE.

2. Dosagem e segurança

Embora a ivermectina seja geralmente bem tolerada em doses autorizadas para outras indicações, efeitos colaterais poderiam aumentar com as doses muito mais altas que seriam necessárias para obter concentrações de ivermectina nos pulmões que são eficazes contra o vírus. Toxicidade quando a ivermectina é usada em doses maiores do que as doses aprovadas, portanto, não pode ser excluída.

Duas afirmações distintas estão implícitas: (i) Que a eficácia contra covid-19 requer concentrações mais altas do que nas indicações antiparasitárias; (ii) Que a segurança nessas concentrações mais altas não é estabelecida. Nenhuma das suposições é confirmada pelas evidências.

(i) Que as concentrações pulmonares ou séricas adequadas (derivadas dos valores iniciais de EC 50 in vitro relatados por Caly et al [20]) pode não ser alcançável in vivo é uma controvérsia bem conhecida na literatura (por exemplo, [21]). No entanto, já foi refutado pelos ensaios clínicos que mostram um consistente efeito terapêutico em dosagens não superiores, ou até o dobro, da dose padrão de 200 µg / kg recomendada para estrogiloidíase [22]. A terapia em geral [5] não excede 5 doses e, na maioria dos protocolos, apenas 2 ou 3 são recomendadas. Muitos protocolos são padronizados em uma dose fixa de 12 mg, correspondendo a apenas 200 µg / kg, para um peso corporal de 60 kg, baixo para muitos adultos.

(ii) A segurança da ivermectina está mais bem estabelecida do que quase qualquer outro medicamento na farmacopéia, tendo sido distribuída mundialmente em campanhas de “Mass Drug Administration” (MDA) para o controle e eliminação de parasitas tropicais [23]. O número cumulativo de doses administradas ultrapassa 3,8 bilhões [24], aproximadamente metade da população mundial. Além disso, estudos detalhados de segurança [25] mostram que a ivermectina é bem tolerada em doses de até 10x o máximo estabelecido pelo FDA para estrogiloidíase, oferecendo um intervalo terapêutico mais do que adequado.

Vários outros estudos de segurança estão disponíveis. Uma revisão de mais de 500 estudos avaliados procurou por eventos adversos associados ao uso de ivermectina e descobriu que eles foram raros e, em geral, leves a moderados [26]. Muitas das reações adversas estão relacionadas com o tratamento de infecções parasitárias, com inflamação e irritação causada pela decomposição de parasitas mortos ou moribundos; estes são, obviamente, completamente irrelevantes para o tratamento de covid-19.

Um exemplo extremo de administração contínua de ivermectina é seu uso no tratamento de leucemia infantil, onde doses diárias de 1 mg / kg ou 60 mg (5 x a dose de estrogiloidíase, repetido diariamente) foram continuados por seis meses. A única reclamação do paciente de 13 anos relacionada ao cheiro de ivermectina [27] (dispensado como uma solução oral em alguns países, ao invés de um comprimido).

Um ensaio clínico de Fase 1 que valida a segurança da administração contínua de ivermectina, autorizado pela Agência Reguladora de Produtos de Saúde e Medicamentos (MHRA, o regulador do Reino Unido), não encontrou efeitos colaterais com doses diárias de 75mcg / kg por 28 dias [28].

Registros [29] mostram apenas 16 mortes por ingestão de ivermectina desde 1992. Esta droga, que tem sido usada há 30 anos, para uma variedade de indicações, em quantidades colossais, apresenta reações adversas reportadas que estão em uma taxa muito baixa, de leve a trivial (por exemplo, dor de cabeça).

Em resumo: (i) Doses altas claramente não são essenciais (embora os ensaios de otimização de dose devam certamente ser bem-vindos. As doses atuais do protocolo covid-19 estão bem dentro da margem de segurança estabelecida. (ii) Da mesma forma, embora mais farmacovigilância seja sempre bem-vinda, a ivermectina é uma

medicamento excepcionalmente seguro, com taxas desprezíveis de eventos adversos graves, e apenas efeitos colaterais triviais são comuns, que obviamente devem ser comparados aos sintomas e riscos da própria doença.

3. Recomendação de que a ivermectina seja restrita a ensaios clínicos

A EMA concluiu, portanto, que o uso de ivermectina para prevenção ou tratamento de COVID-19 não pode ser recomendado atualmente fora de ensaios clínicos controlados.

Conforme discutido acima, esta recomendação é baseada em uma revisão das evidências que é inconsistente com cinco das seis análises positivas de ivermectina já disponíveis, e consistente apenas com uma única revisão que é metodologicamente pobre. É uma recomendação que desafia decisões em 25 países, incluindo três Estados-Membros da própria UE. Uma restrição aos ensaios clínicos supõe que o efeito da ivermectina permanece desconhecido. Isto simplesmente não é assim. Muitos ensaios clínicos importantes já foram realizados. Os efeitos relatados são fortes e esmagadoramente na direção benéfica. Embora a "certeza" da evidência seja "baixa" ou "baixa a moderada" (conforme relatado na revisão [2, 3] em que a recomendação do BIRD é baseada), isso não significa que o efeito é fraco. Isso significa que evidências adicionais e de melhor qualidade podem mudar a medida quantitativa do benefício ou nossa confiança nele. A evidência de que algum benefício positivo existe já está clara.

Quando um tratamento é considerado eficaz, é antiético realizar ensaios clínicos randomizados para uma doença potencialmente fatal usando um braço de placebo. Esses estudos também violariam protocolos de direito internacional, como os protocolos de Helsinque para ensaios clínicos [30]. Novos ensaios clínicos devem ser restritos a (i) ensaios de otimização de dose, (ii) ensaios comparando o efeito de vários medicamentos auxiliares comumente usados em vários estágios da doença (antibióticos, outros antivirais, vitaminas e minerais, antiinflamatórios e anticoagulantes) e (iii) estudos sobre contatos para quantificar a redução do contágio quando usado como profilático.

Uma autorização de emergência foi concedida para outras terapêuticas (por exemplo, remdesivir) com menos evidências positivas e perfis de segurança mais negativos do que temos atualmente para ivermectina.

A própria ivermectina foi aprovada pela OMS na indicação de sarna e adicionada ao

Lista de medicamentos essenciais (incluindo a lista de crianças) nessa indicação, com base em evidências claramente mais fracas do que as revisões sistemáticas já disponíveis para covid-19 [31].

Em resumo: é hora de as autoridades regulatórias reconhecerem que a eficácia da ivermectina em covid-19 já foi demonstrada, e que seu perfil de segurança geral é extremamente bem conhecido. Em uma situação de pandemia, os reguladores devem aprovar este medicamento para uso de rotina, a critério clínico de qualquer médico licenciado. Mais atrasos podem levar apenas a mais perda desnecessária de vidas.