

IVERMECTINA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM COVID-19

Revisão sistemática rápida

Esta revisão rápida (rapid review methodology) (1) foi produzida por meio de uma ação colaborativa entre a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC) e Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

Autores

- Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador, UATS-HAOC
- Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Lays Pires Marra – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Rachel Riera – Coordenadora, NATS-HSL
- Ângela Maria Bagattini – Pesquisadora, NATS-HSL
- Daniela Vianna Pachito - Pesquisadora, NATS-HSL

Citar como: Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Marra LP, Parreira PCL, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. Antagonistas do receptor da endotelina para o tratamento de pacientes com COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/14/ivermectina-para-o-tratamento-de-pacientes-com-covid-19/>. Acessado em [acrescentar dia, mês e ano].

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste documento.

Agradecimentos: Os autores agradecem as duas instituições de origem por proporcionarem esta atividade colaborativa.

São Paulo, 13 de abril de 2020.

RESUMO

Contexto: O surgimento do novo coronavírus causou grande impacto na comunidade científica. Em todo o mundo diversas pesquisas estão sendo realizadas para avaliar possíveis tratamentos para a COVID-19. Até o momento não há nenhum medicamento com eficácia comprovada ou aprovado para o seu tratamento. **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso da ivermectina para COVID-19. **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*). **Resultados:** Após o processo de seleção, não foi identificado nenhum estudo clínico realizado com a ivermectina para o tratamento de pacientes com COVID-19. O único estudo publicado é um estudo *in vitro*, no qual a ivermectina mostrou reduzir 93% do material genético do vírus em 24 horas e uma redução de 99,8% após 48 horas. Sendo assim, até o momento, não se sabe se a “eficácia *in vitro*” está presente também *in vivo*. Não é possível obter qualquer conclusão clínica, com base na evidência disponível até o momento. **Conclusão:** Apesar dos resultados positivos do estudo *in vitro*, ainda não é possível saber a eficácia da ivermectina para tratamento de indivíduos com COVID-19. O mecanismo de ação da ivermectina na inibição da replicação do RNA do SARS-CoV-2 ainda não foi elucidado. E não há estudos em andamento cadastrados nas bases de dados consultadas. Portanto, não é possível realizar qualquer recomendação quanto ao uso de ivermectina em pacientes com COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; ivermectina.

CONTEXTO

O surgimento do novo coronavírus (SARS-CoV-2) causou grande impacto em todo o mundo, os efeitos da doença na sociedade, no sistema de saúde e na economia ainda são incalculáveis. A situação evolui com rapidez, o número global de casos e mortes aumenta a cada dia, colocando em risco a vida de milhares de pessoas.

A comunidade científica tem trabalhado com afinco no intuito de obter mais informações sobre o vírus, muitas pesquisas têm sido conduzidas para o desenvolvimento de possíveis tratamentos da COVID-19. Nesta situação, o reaproveitamento de medicamentos existentes é uma opção oportuna para lidar com o COVID-19. Até o dia 12 de abril de 2020, havia mais de 460 estudos clínicos registrados na base *ClinicalTrials*(2). Estes estudos se propõem a avaliar o uso de medicamentos como lopinavir, ritonavir, remdesivir, tocilizumabe, bevacizumabe, ruxolitinibe, tofacitinibe, nintedanibe, entre outros. No entanto, até o momento não há nenhum medicamento com eficácia comprovada ou aprovado por agências reguladoras de medicamentos para o tratamento da COVID-19. O tratamento atualmente recomendado consiste em cuidados de suporte otimizados para aliviar os sintomas e auxiliar a função dos órgãos nos casos mais grave da doença.

JUSTIFICATIVA

O estudo de Caly et al. 2020 (3), realizado pelo *Biomedicine Discovery Institute* (BDI) da *Monash University*, em Melbourne, na Austrália, e pelo Instituto Peter Doherty de Infecção e Imunidade (*Doherty Institute*), e publicado na revista *Antiviral Research*, mostrou que a ivermectina possui atividade antiviral, em teste *in vitro*, contra o SARS-CoV-2. O estudo tem sido amplamente divulgado na mídia social e muitas são as dúvidas que surgiram a respeito da utilização da ivermectina no tratamento da COVID-19. No intuito de informar cientificamente, e de modo imparcial, a tomada de decisão em saúde, foi desenvolvida uma revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*) para mapear e avaliar

criticamente as melhores evidências existentes sobre o uso da ivermectina para o tratamento da COVID-19.

OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de ivermectina para COVID-19.

Pergunta estruturada (acrônimo PICOS):

A ivermectina é eficaz e segura para o tratamento de COVID-19?

- P (população): pessoas com suspeita ou infecção confirmada por COVID-19.
- I (intervenção): ivermectina.
- C (comparadores): medidas gerais de suporte, placebo, nenhuma intervenção ou qualquer outro tratamento ativo.
- O (*outcomes*, desfechos): desfechos de eficácia e segurança detalhados adiante.
- S (*studies*, estudos): estudos in vitro, em animais, estudos clínicos primários ou secundários.

MÉTODOS

Desenho e local

Esta foi uma revisão rápida desenvolvida pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC), com colaboração do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

Critérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participante

Pacientes (adultos e crianças) com suspeita ou diagnóstico confirmado de infecção por COVID-19.

(b) Tipo de intervenção

Ivermectina isolada ou em associação com outras intervenções.

(c) Tipos de estudos

Tendo em vista o número limitado de informações sobre a utilização deste medicamento e que o objetivo desta revisão é mapear o conhecimento, foram considerados todos os estudos publicados. Seguindo a hierarquia das evidências e considerando a qualidade metodológica dos estudos primários identificados: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos coorte, estudos caso-controle, estudos de coorte único experimental (fase 1 ou 2). Estudos *in vitro*, experimentais pré-clínicos e estudos em animais foram considerados apenas na ausência de qualquer estudo clínico em humanos.

Desfechos

Foram considerados nesta revisão rápida quaisquer desfechos clínicos e laboratoriais conforme relatados pelos estudos incluídos.

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Elsevier);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases consideradas de literatura cinzenta:

- Opengrey (<https://opengrey.eu>)
- Medrxiv (<https://www.medrxiv.org/>)

Foi realizada busca eletrônica no ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>), bases de registros de ensaios clínicos.

Foi realizada busca adicional (livre) de validação no Google Scholar e no Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>).

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no

ANEXO 1

ANEXO 1

Quadro 2. Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram realizadas em 07 de abril de 2020.

Busca manual

Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes.

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por um único revisor, e qualquer dúvida foi resolvida com um segundo revisor.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade.

O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) (4).

Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos seria realizada utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como segue:

- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane (5).
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I (6).
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I (6) ou Newcastle-Ottawa (7).

- Para os estudos clínicos fase 1 ou fase 2 sem grupo comparador direto seria utilizada a ferramenta da série de casos do Instituto Joanna Briggs (8).
- Ferramenta criada por Chyderiotis et al. (2018) (9) e adaptada para avaliar a qualidade de estudos *in vitro*.

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. Os dados dos desfechos avaliados pelos estudos incluídos foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, hazard ratio, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância e (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p), quando disponíveis.

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida seria utilizada a abordagem GRADE (10) e construída uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos. Os dados de eficácia, segurança e discussões sobre o uso do medicamento foram sumarizados na tabela EtD (*Evidence to Decision*), por meio da plataforma GRADEpro GDT (11). Como nenhum estudo clínico foi identificado, esta avaliação não foi realizada.

RESULTADOS

Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram quatro referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas três referências que não estavam de acordo com o PICOS após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A leitura do texto completo, apenas um estudo confirmou a elegibilidade (3) (segunda etapa). A lista de estudos excluídos e as razões para exclusão estão apresentados no **ANEXO 2**.

O fluxograma do processo de seleção está apresentado na **Figura 1**. Após o processo de seleção, um estudo foi incluído (3).

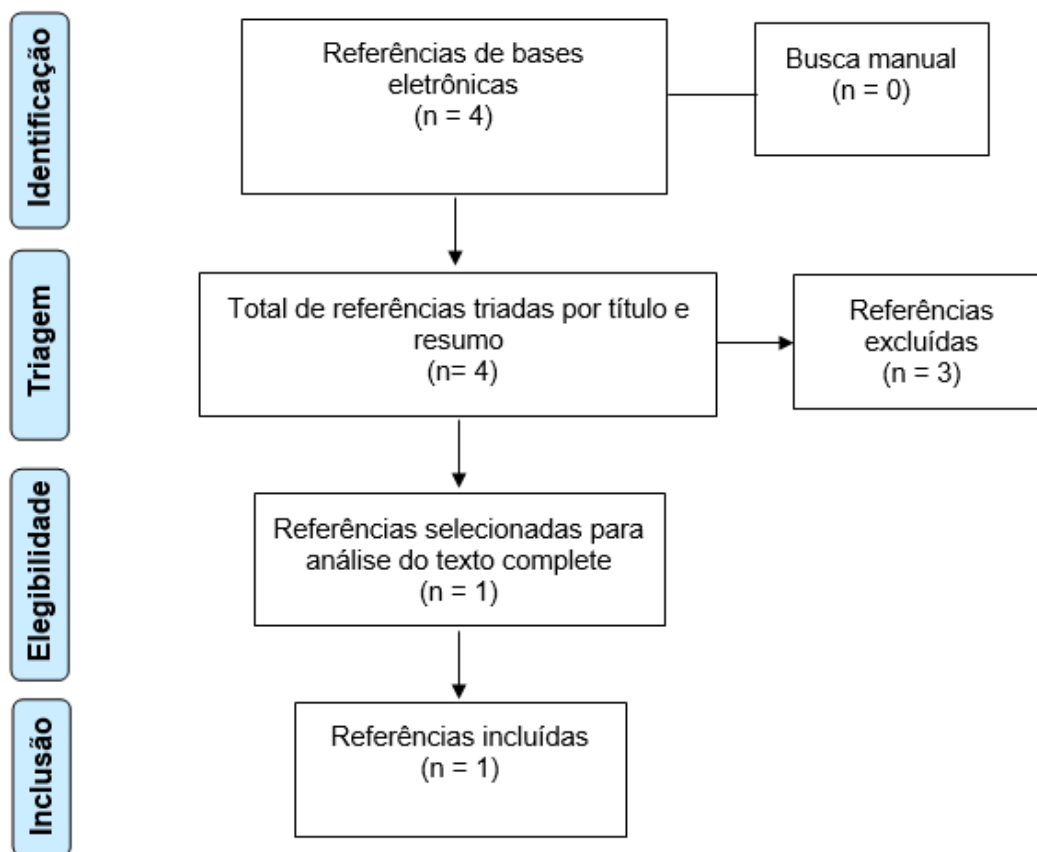


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos

Não foi identificado nenhum estudo clínico. Dessa forma, optamos por incluir o estudo *in vitro* realizado por Caly et al (2020). Os autores testaram a atividade antiviral da ivermectina em relação à SARS-CoV-2. Foram infectadas células Vero/hSLAM com SARS-CoV-2 isolado Australia/VIC01/2020 em uma multiplicidade de infecção (MOI) de 0,1 por 2h, seguido pela adição de 5 μ M de ivermectina. O sobrenadante e os grânulos de células foram colhidos nos dias 0-3 e analisados por reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa (RT-PCR) quanto à replicação do RNA do SARS-CoV-2. Em um experimento subsequente, as células infectadas com SARS-CoV-2 foram tratadas com diluições em série de ivermectina 2 h após a infecção e os pellets de sobrenadante e

células coletados para RT-PCR em tempo real às 48 h. O cDNA de SARS-CoV-2 (Ct ~ 28) foi usado como controle positivo. Os valores calculados de Ct foram convertidos para redução de dobras das amostras tratadas em comparação ao controle usando o método DCt (alteração do RNA viral = $2^{\Delta DCt}$) e expressos como porcentagem da amostra isolada de DMSO. Os valores de IC50 foram ajustados usando três curvas de resposta à dose de parâmetro no prisma GraphPad (3).

O resultado observado após 24 horas, indicou uma redução de 93% no RNA viral presente no sobrenadante (indicativo de virions liberados) das amostras tratadas com ivermectina em comparação com o veículo DMSO. E em 48 horas foi observada uma redução de 99,8%; esse efeito aumentou para uma redução de aproximadamente 5000 vezes o RNA viral em amostras tratadas com ivermectina em comparação com amostras de controle. O que indica que o tratamento com ivermectina resultou na perda efetiva de praticamente todo o material viral por 48 horas. Em 72 horas nenhum material de RNA foi observado. E da mesma forma uma redução de aproximadamente 5000 vezes no RNA viral foi observada tanto nos pellets de sobrenadante quanto no de células de amostras tratadas com ivermectina 5 mM às 48 h, o que equivale a uma redução de 99,98% no RNA viral nessas amostras.

Os autores mencionam uma hipótese sobre o mecanismo da ação antiviral da ivermectina no SARS-CoV-2. O heterodímero $\alpha/\beta 1$ da importina (IMP $\alpha/\beta 1$) se liga à proteína de carga do coronavírus no citoplasma e a transloca por meio do complexo de poros nucleares (NPC) para o núcleo onde o complexo se desintegra e a carga viral pode reduzir a resposta antiviral da célula hospedeira, levando a uma infecção avançada. Na hipótese dos autores, a ivermectina se liga e desestabiliza o IMP $\alpha/\beta 1$, impedindo assim a sua ligação à proteína viral, resultando na inibição reduzida das respostas antivirais. No entanto, os autores reconhecem que este mecanismo ainda não está claro e é foco de outros estudos.

Avaliação da qualidade metodológica do estudo incluído

A avaliação da qualidade metodológica do estudo incluído, bem como as justificativas para cada julgamento estão apresentadas no **Quadro 2**. Foi adaptada a ferramenta

construída por Chyderiotis et al. (2018) (9), na qual são pontuados os seguintes itens de um estudo *in vitro*: preparação de microrganismos; inoculação dos cupons com microrganismos; condições de teste, recuperação de microrganismos, cultura e análise estatística. Os pontos foram dados quando as etapas foram claramente descritas e os métodos justificados ou validados. Caly et al. (2020) obteve um score de qualidade metodológica de 64%.

Quadro 1. Avaliação da qualidade de estudos *in vitro*, adaptado de Chyderiotis et al. (2018) (9)

Etapas críticas do protocolo in vitro	Itens	Pontuação para cada etapa crítica	Pontos atribuídos	Justificativa
Preparo de microrganismos	Preparação dos microrganismos	1 se descrito 0 se não descrito	1	
	Preparação dos cupons	1 se descrito 0 se não descrito	1	
Inoculação (Tamanho do inóculo)	Tamanho experimental apresentado	2 para tamanhos de inóculo verdadeiro 1 para tamanho teórico do inóculo 0 se não (mal) descrito	0	Não apresentou o cálculo do tamanho real do inóculo essencial para o cálculo da redução da carga viral
Condições de teste	Temperatura experimental	1 se descrito 0 se não descrito	1	
	Proteção de amostras	1 se descrito 0 se não descrito	0	Não informado pelos autores
Recuperação de microrganismos	Recuperação de microrganismos	3 para o método descrito validado 2 se a técnica não for validada ou mal descrito 0 não descrito	2	Não foi informado o método exato utilizado para a recuperação do microrganismo
Cultura microbiana	Tempo, temperatura e método indicado Mídia cultural	2 se tudo descrito 1 se nem todas estiverem claramente descritas ou sem justificativa 0 se não descrito	2	
	Meios de cultura	1 se descrito 0 se não descrito	1	
Análise estatística / repetibilidade dos testes	Número de experimentos	1 se descrito com mais de um experimento 0 se não for descrito ou descrito com apenas um experimento	1	
	Método estatístico (para comparar diferenças)	1 se descrito 0 se não descrito	0	Não informado pelos autores
Pontuação*: 64%				

*A pontuação global foi calculada somando cada ponto (pontuação = soma / 14 * 100)

Avaliação da certeza da evidência

Por se tratar de um estudo in vitro, a qualidade/certeza da evidência é extremamente baixa. Nesse sentido, não utilizamos o GRADE como ferramenta para a avaliação da qualidade da evidência, pois qualquer evidência advinda de um estudo in vitro estaria num patamar inferior a muito baixa qualidade.

Informações sobre o medicamento avaliado

A ivermectina é um agente antiparasitário de amplo espectro, derivado das avermectinas, uma classe isolada de produtos de fermentação do *Streptomyces avermitilis*. É composta por uma mistura de no mínimo 90% de 5-O-dimetil-22,23-diidroavermectina A1a e menos de 10% de 5-O-dimetil-25-di (1-metilpropil) -22,23-diidro-25-(1-metiletil) avermectina A1a. O seu mecanismo de ação ocorre por meio da imobilização dos vermes induzindo uma paralisia tônica da musculatura (12).

A ivermectina possui registro na ANVISA (no Brasil), FDA (nos Estados Unidos), EMA (Europa) e TGA (na Austrália), para as seguintes indicações:

- Estrongiloidíase intestinal (não disseminada): infecção causada por parasita nematoide *Strongyloides stercoralis*;
- Oncocercose (cegueira dos rios): infecção causada por parasita nematoide *Onchocerca volvulus*;
- Filariose (elefantíase): infecção causada por parasita *Wuchereria bancrofti*;
- Ascariíase (lombriga): infecção causada por parasita *Ascaris lumbricoides*;
- Escabiose (sarna): infestação da pele causada pelo ácaro *Sarcoptes scabiei*;
- Pediculose (piolho): dermatose causada pelo *Pediculus humanus capitis*.

A ivermectina é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade a ivermectina, para crianças com menos de 15 kg ou menores de 5 anos e para pacientes com meningite ou outras afecções do Sistema Nervoso Central que possam afetar a barreira hematoencefálica, devido aos seus efeitos nos receptores GABAérgicos do cérebro (12).

Em geral as reações adversas relacionadas ao uso da ivermectina são de natureza leve e transitória, podem ocorrer diarreia, náusea, astenia, dor abdominal, anorexia,

constipação, vômitos, tontura, sonolência, vertigem, tremor, prurido, erupções e urticária (12).

DISCUSSÃO

Não foi identificado nenhum estudo clínico realizado com a ivermectina para o tratamento de pacientes com COVID-19, e não há nenhum estudo em andamento cadastrado nas bases de dados consultadas. O único estudo publicado é estudo *in vitro*, no qual a ivermectina mostrou reduzir 93% do material genético do vírus em 24 horas e uma redução de 99,8% após 48 horas (3). Apesar dos resultados satisfatórios, este medicamento ainda não foi testado em pessoas com COVID-19 e não sabemos se a dose permitida para uso em humanos é eficaz no tratamento. Os autores sugerem que a ivermectina atue na inibição da importação nuclear de proteínas virais mediada por IMP α / β 1, no entanto o seu mecanismo de ação na inibição da replicação do RNA do SARS-CoV-2 ainda é incerto.

Estudos *in vitro* com resultados promissores nem sempre são eficazes nas fases seguintes. Isso ocorreu com a própria ivermectina, que havia apresentado efeito *in vitro* na inibição de outros vírus, como o da dengue, HIV, Influenza e Zika vírus (13–15). No entanto, nos estudos com animais e humanos, os resultados não foram satisfatórios. Um ensaio clínico de fase III, realizado na Tailândia em 2014-2017, que avaliou o uso de ivermectina no tratamento da dengue, mostrou que o medicamento não demonstrou nenhuma alteração na viremia ou benefício clínico (16). Em um estudo em modelo animal, a ivermectina foi considerada ineficaz na prevenção de uma infecção letal do vírus Zika (17).

Ainda são necessários estudos clínicos com rigor científico, para avaliar se ivermectina, independentemente de outros confundidores, apresenta algum benefício para o tratamento do COVID-19.

CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática rápida não identificou nenhum estudo clínico disponível que avaliasse eficácia e segurança da ivermectina no tratamento de COVID-19. Há apenas

um estudo in vitro, no qual a ivermectina mostrou redução de 93% do material genético do vírus em 24 horas e 99,8% do vírus após 48 horas. Apesar destes resultados iniciais ainda não é possível definir claramente eficácia e segurança em indivíduos com COVID-19. O mecanismo de ação da ivermectina na inibição da replicação do RNA do SARS-CoV-2 ainda não foi completamente elucidado. Não existem estudos em andamento registrados nas bases de dados consultadas. Portanto, com base na evidência disponível até o momento, não é possível sugerir recomendação a respeito do uso de ivermectina em pacientes com COVID-19 até que estudos clínicos apropriados sejam planejados, conduzidos e tenham seus resultados disponibilizados.

REFERÊNCIAS

1. Tricco AC, Langlois E V, Straus SE, Research A for HP and S, Organization WH. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide [Internet]. Geneva PP - Geneva: World Health Organization; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258698>
2. ClinicalTrials.gov. COVID-19 - List Results. 2020.
3. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020 Apr;104787.
4. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec;5(1):210.
5. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training.* 2019.
6. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016 Oct;355.
7. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. 2012.
8. JBI - Joanna Briggs Institute. Checklist for Case Series Critical Appraisal Checklist for Case Series. 2017.
9. Chyderiotis S, Legeay C, Verjat-Trannoy D, Le Gallou F, Astagneau P, Lepelletier D. New insights on antimicrobial efficacy of copper surfaces in the healthcare environment: a systematic review. Vol. 24, *Clinical Microbiology and Infection.* Elsevier B.V.; 2018. p. 1130–8.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et

- al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. Vol. 9, Chinese Journal of Evidence-Based Medicine. 2009. p. 8–11.
11. Holger Schünemann, Jan Brožek GG and AO (editors). Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. 2013.
 12. Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. REVECTINA: Ivermectina. Bula de medicamento. 2014;15.
 13. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J*. 2012 May;443(3):851–6.
 14. Götz V, Magar L, Dornfeld D, Giese S, Pohlmann A, Höper D, et al. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Sci Rep*. 2016 Mar;6.
 15. Tay MYF, Fraser JE, Chan WKK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res*. 2013 Sep;99(3):301–6.
 16. Yamasmith E, Fadhil A-HS-A, Avirutnan P, Angkasekwina N, Mairiang D, Wongsawat E, et al. The 34 th Annual Meeting The Royal College of Physicians of Thailand “Internal Medicine and One Health” 26 th-28 th. PEACH Royal Cliff Beach Resort. 2018.
 17. Ketkar H, Yang L, Wormser GP, Wang P. Lack of efficacy of ivermectin for prevention of a lethal Zika virus infection in a murine system. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019 Sep;95(1):38–40.
 18. Savla K, Le JT, Pucker AD. Tea tree oil for demodex blepharitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jun;2019(6).
 19. Dallmeier K, Neyts J. Zika and Other Emerging Viruses: Aiming at the Right

Target. Vol. 20, Cell Host and Microbe. Cell Press; 2016. p. 420–2.

20. No authors listed. Superinfections create further HIV vaccine complications. Expert Rev Anti Infect Ther. 2003 Aug;1(2):199.

ANEXO 1

Quadro 2. Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas, 07/04/2020

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees</p> <p>#2 severe acute respiratory syndrome coronavirus OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 OR SARS-CoV-2 OR SARS CoV 2 OR SARS-CoV 2 OR coronavirus disease 2019 OR COVID 19 OR COVID-19 OR nCoV 2019 (Word variations have been searched)</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Ivermectin] explode all trees</p> <p>#4 ivermectin (Word variations have been searched)</p> <p>#5 #1 OR #2 (Word variations have been searched)</p> <p>#6 #3 OR #4 (Word variations have been searched)</p> <p>#7 #5 AND #6 (Word variations have been searched)</p> <p>#15 MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees</p> <p>#16 #5 OR #15 (Word variations have been searched)</p> <p>#18 #16 AND #6 (Word variations have been searched)</p>	1
Embase	((('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'sars-cov-2' OR 'sars cov 2' OR 'sars-cov2' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR 'covid-19' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR 'sars coronavirus'/exp OR 'sars coronavirus' OR 'middle east respiratory syndrome coronavirus'/exp OR 'middle east respiratory syndrome coronavirus' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' OR 'mers-cov'/exp OR 'mers-cov' OR 'mers cov'/exp OR 'mers cov' OR 'sars cov'/exp OR 'sars cov' OR 'sars-cov'/exp OR 'sars-cov') AND [embase]/lim) AND ((('ivermectin'/exp OR 'ivermectin' OR 'ivermectina'/exp OR 'ivermectina') AND [embase]/lim)	2
Medrxiv	ivermectin AND (COVID-19 OR COVID 19 OR SARS COV 2 OR Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 OR MERS-CoV OR MERS CoV)	0
MEDLINE (via PubMed)	((("Ivermectin"[Mesh] OR ivermectin)) AND ("SARS Virus"[Mesh] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Virus OR Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 OR SARS-CoV-2 OR SARS-Cov2 OR SARS CoV 2 OR coronavirus disease 2019 OR COVID 19 OR COVID-19 OR nCoV 2019 OR "Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus"[Mesh] OR "SARS Virus"[Mesh] OR SARS-CoV OR SARS CoV OR MERS-CoV OR MERS CoV)	1
Opengrey	ivermectin AND (covid-19 OR SARS-CoV2 OR SARS-CoV OR MERS-CoV OR severe acute respiratory syndrome coronavirus OR middle east respiratory syndrome coronavirus)	0

ClinicalTrials.gov	ivermectin COVID 19 OR COVID-19 OR SARS-CoV 2 OR SARS-CoV-2 OR nCoV 2019 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 OR MERS-CoV OR MERS CoV OR middle east respiratory syndrome coronavirus	0
--------------------	---	---

ANEXO 2

Tabela 1. Motivo de exclusão dos estudos avaliados

Estudo	Motivo de exclusão
Savla et al. 2019 (18)	Estudo fora do escopo
Dallmeier et al. 2016 (19)	Estudo fora do escopo
No authors listed 2003 (20)	Estudo fora do escopo