

Ivermectina para Covid-19. Revisão sistemática rápida

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

Autores

- Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Lays Pires Marra – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Jessica Yumi Matuoka – 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
- Verônica Colpani – Pesquisadora, NATS-HMV
- Cinara Stein – Pesquisadora, NATS-HMV
- Maicon Falavigna – Pesquisador, NATS-HMV
- Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador, UATS-HAOC

Citar como: Brito GV, Marra LP, Medeiros FC, Matuoka JY, Parreira PCL, Riera R, Bagattini AM, Pachito DV, Colpani V, Stein C, Falavigna M, Oliveira Jr HA. Eficácia da Ivermectina para o Tratamento da Covid-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em:

<https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/07/ivermectina-para-o-tratamento-de-pacientes-com-covid-19-revisao-sistematica-rapida2/>. 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, 08 de julho 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 para o seu tratamento. **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da ivermectina para Covid-19. **Métodos:** Revisão sistemática rápida (rapid review methodology). **Resultados:** Após o processo de seleção, foi identificado um estudo de coorte retrospectivo ainda não publicado, em *preprint*. O estudo apontou redução da mortalidade no grupo que recebeu ivermectina (OR: 0,27; $p < 0,05$) e não diferença quanto à taxa de extubação e tempo de hospitalização, em relação ao grupo em tratamento padrão. Contudo, o estudo apresenta sérios problemas metodológicos, que comprometem as suas conclusões. O alto risco de viés contribui para que a certeza na evidência seja muito baixa. Também foi identificado um estudo *in vitro* apontando que a presença de ivermectina reduziu em 93% o material genético do SARS-CoV-2 em 24 horas e em 99,8% após 48 horas. Atualmente há 29 estudos clínicos em andamento, com resultados previstos a partir de junho de 2020. **Conclusão:** Apesar dos resultados positivos do estudo *in vitro*, não é possível avaliar se a eficácia se repetirá no uso em humanos. Esta revisão sistemática rápida identificou um estudo com qualidade metodológica baixa, que avaliou os efeitos da terapia com Ivermectina em pacientes com Covid-19. Com base nos resultados deste estudo, a eficácia e a segurança da Ivermectina em pacientes com Covid-19 ainda são incipientes e seu uso não pode ser recomendado, até que resultados de ensaios clínicos em andamento (com boa qualidade metodológica) possam ser avaliados e haja avanço no reconhecimento de sua eficácia e segurança no tratamento da 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 a Covid-19. Atualmente há mais de 1.161 estudos cadastrados na base de dados do ClinicalTrials, que avaliam medicamentos, procedimentos e terapias para o tratamento da Covid-19 (1). Estes estudos incluem testes com o lopinavir, ritonavir, remdesivir, tocilizumabe, bevacizumabe, ruxolitinibe, tofacitinibe, nintedanibe, duvelisibe, deferoxamine, isotretinoína dentre outros medicamentos. No entanto, até o momento não há nenhum medicamento com eficácia comprovada para o tratamento da Covid-19. O tratamento realizado 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 (2), 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 clínicos primários, estudos in vitro, estudos em animais.

MÉTODOS

Desenho e local

Esta foi uma revisão rápida desenvolvida na 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) e do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Moínhos de Vento (NATS-HMV).

Crítérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participante

Pacientes (adultos e crianças) com diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2.

(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 quase-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 publicação formal (não pre-print) de qualquer estudo clínico em humanos.

Desfechos

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

Desfecho primário

Mortalidade

Desfechos secundários

Taxa de hospitalização

Taxa de extubação

Desfechos terciários

Avaliações bioquímicas, laboratoriais ou resultados *in vitro*

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/>)
- Biorxiv (<https://www.biorxiv.org/>)

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de registros de ensaios clínicos:

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)
- WHO IC RTP (<https://www.who.int/icrtp/search/en/>)

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 nos anexos da publicação (resumo ou texto completo). As buscas foram realizadas em 07 de abril de 2020 e atualizadas no dia 27 de abril de 2020 e 11 de junho 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>) (3).

Avaliação crítica dos estudos incluídos

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

- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane (4).
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I (5).
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I (5).
- Estudos clínicos fase 1 ou fase 2 sem grupo comparador direto e série de casos: ferramenta da série de casos do Instituto Joanna Briggs (6).
- Ferramenta criada por Chyderiotis et al. (2018) (7) e adaptada para avaliar a qualidade de estudos *in vitro*.

Apresentação dos resultados

As características dos estudos incluídos, identificados pelas buscas, foram apresentadas de forma narrativa e quantitativa, com os principais desfechos relatados pelos autores.

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida foi utilizada a abordagem GRADE (8) e construída uma tabela resumo com os achados do estudo em humanos incluído por meio da plataforma GRADEpro GDT.

RESULTADOS

Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 130 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 51 referências que não estavam de acordo com o acrônimo PICOS após a leitura de título e resumo (primeira etapa). Na leitura do texto completo, 45 estudos foram avaliados quanto à elegibilidade (segunda etapa). Após o processo de seleção, 31 estudos foram incluídos, dos quais dois com resultados e 29 em andamento.

A lista de estudos excluídos e as razões para exclusão estão apresentados no **Apêndice 2**.

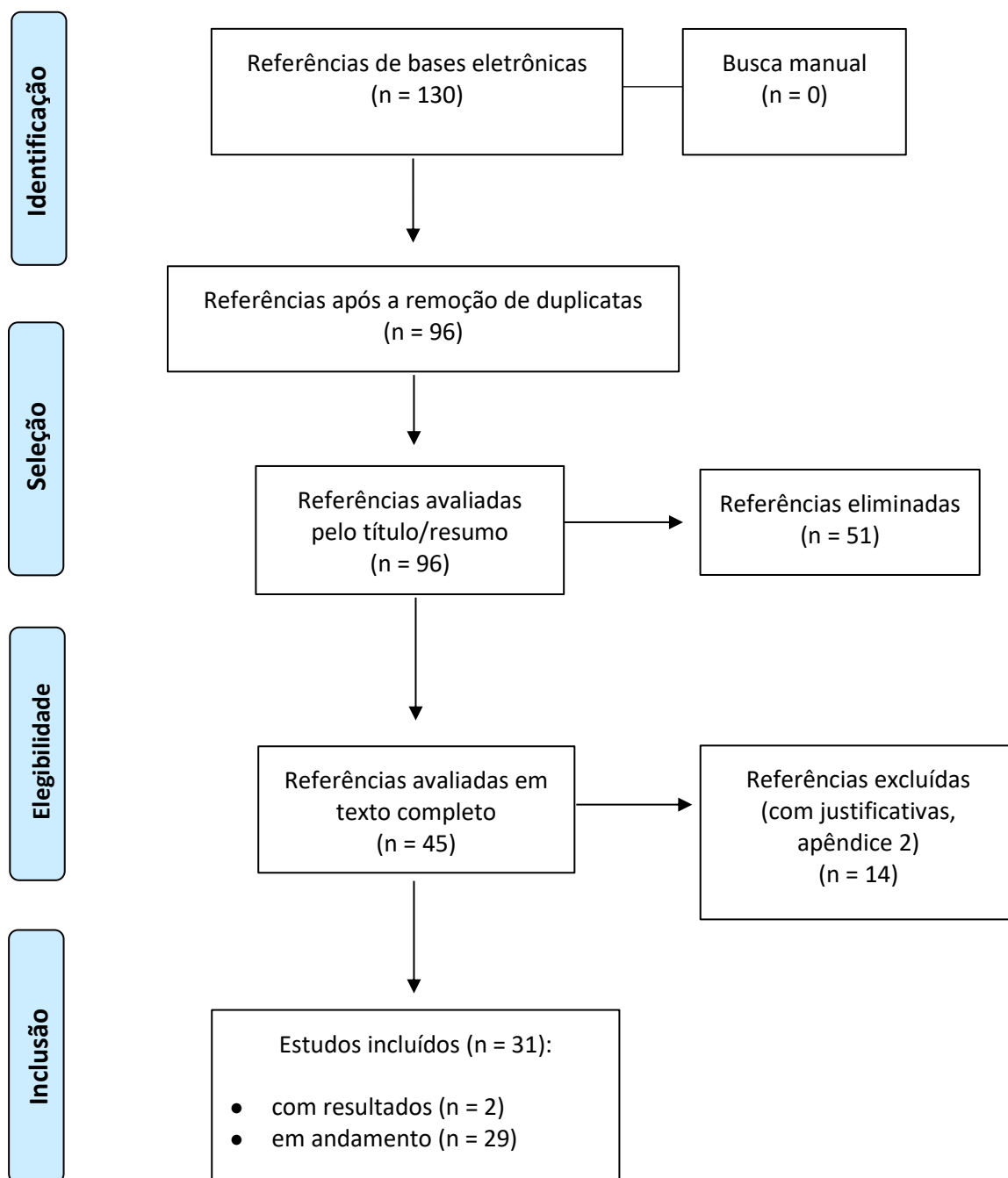


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos

Foi identificado apenas um estudo de coorte retrospectivo com resultado (9) em formato *preprint*, sem revisão por pares (**Quadro 1**). Neste, os pacientes poderiam receber ivermectina ou terapia padrão, que poderia contemplar hidroxicloroquina, associada ou não a azitromicina, ou mesmo outros medicamentos. As decisões terapêuticas ficaram a critério dos médicos. No entanto, foram estabelecidas diretrizes hospitalares para o uso desses fármacos (não pormenorizados no estudo), com monitoramento cardíaco de pacientes recebendo hidroxicloroquina. Oxigênio e suporte ventilatório foram aplicados como terapia padrão.

As análises consideraram apenas os valores obtidos, dados ausentes não foram imputados. Ao todo, 307 pacientes foram hospitalizados devido à Covid-19 durante o período estudado, mas os dados de 27 foram excluídos das análises (múltiplas admissões, ausência do teste confirmatório no momento da coleta dos dados, idade inferior a 18 anos, gravidez).

Os grupos diferiram quanto a algumas características basais: hipertensão (mais prevalente no grupo ivermectina; $p=0,05$) e uso de hidroxicloroquina ($p=0,03$) e hidroxicloroquina associada a azitromicina (maior no grupo que recebeu tratamento habitual; $p=0,04$).

Na análise univariada, o estudo mostrou menor mortalidade no grupo que recebeu ivermectina ($p=0,03$). Após o ajuste para diferenças entre os grupos e fatores de confusão¹ (análise múltipla por regressão logística), a diferença permaneceu significativa (*Odds Ratio* [OR]: 0,27; IC95%: 0,09-0,85; $p = 0,03$).

Também foi feita uma regressão de Cox, com as mesmas covariáveis, que mostrou uma *Hazard Ratio* [HR] de 0,37, (IC95%: 0,19-0,70; $p = 0,03$). A análise completa de toda a coorte foi semelhante (HR: 0,40; IC95%: 0,22-0,74; $p = 0,003$).

A mortalidade também foi menor entre os 75 pacientes com doença pulmonar grave tratados com ivermectina ($p=0,001$). Contudo, não houve diferença significativa nas

¹ As variáveis incluídas na análise foram: idade, sexo, comorbidades (diabetes, doença pulmonar crônica, doença cardiovascular e hipertensão), tabagismo, gravidade do comprometimento pulmonar, IMC, contagem de glóbulos brancos periféricos, contagem de linfócitos e uso de hidroxicloroquina e azitromicina. Logo, fatores demográficos, preditores independentes de mortalidade hospitalar e diferenças entre os grupos nos riscos de mortalidade.

taxas de extubação e no tempo de hospitalização. Os autores apontam que a ivermectina foi associada a menor mortalidade durante o tratamento, principalmente nos pacientes que necessitaram de maior aporte de oxigênio ou suporte ventilatório, mas ressaltam a necessidade de ensaios clínicos randomizados para avaliar tais pontos.

Ressaltam também que apesar do ajuste para os confundidores conhecidos, não se exclui a possibilidade de fatores de confusão não mensurados; baixa disponibilidade inicial de alguns tratamentos, os primeiros pacientes receberam cuidados padrões e pacientes mais graves receberam ivermectina (possibilidade de viés); a maioria dos pacientes estudados recebeu hidroxicloroquina com ou sem azitromicina. Não se sabe esses medicamentos promoveram benefício adicional ou não nos dois grupos.

Quadro 1. Aspectos metodológicos e principais resultados do estudo em humanos incluído

Estudo	Rajter et al, 2020 (9) [preprint]
Delineamento	Coorte retrospectivo (amostra de conveniência)
Objetivo	Determinar se a ivermectina está associada a menor taxa de mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19
População/ Condição de interesse	Pacientes consecutivos com infecção confirmada por SARS-CoV-2 hospitalizados em 4 hospitais do sul da Flórida (admitidos entre 15/03/2020 a 11/05/2020) N=280 (média de idade: 59,6 anos [DP: 17,9], 45,4% do sexo feminino)
Grupo 1	Ivermectina (n=173) 200mcg/Kg + terapia padrão [ao menos uma dose durante a hospitalização]
Grupo 2	Terapia padrão (n=107)
Desfecho primário	Mortalidade hospitalar por todas as causas 15,0% (Grupo 1) vs 25,2% (Grupo 2) Análise univariada: OR: 0,52; IC95% 0,29-0,96; P = 0,03 Análise ajustada: OR: 0,27; IC95% 0,09-0,85, p = 0,03 HR: 0,37; IC95% 0,19-0,71; p = 0,03
Desfechos secundários	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidade por subgrupos de pacientes com comprometimento pulmonar <u>Subgrupo comprometimento pulmonar grave:</u> 38,8% (Grupo 1) vs 80,7% (Grupo 2), OR: 0,15; IC95%: 0,05-0,47; P = 0,001 <u>Subgrupo comprometimento pulmonar não grave:</u> 5,6% (Grupo 1) vs 7,4% (Grupo 2); OR: 0,75; IC95%: 0,24-2,3); p=0,61 Taxas de extubação bem sucedidas entre pacientes que necessitavam de ventilação invasiva 36,1% vs 15,4 %, OR: 3,11; IC95%: 0,88-11,00; p = 0,07 Tempo de hospitalização: dias (IQR) 7,0 (13,3) vs. 7,0 (10,0); p=0,34
Observações	<ul style="list-style-type: none"> Os dados de acompanhamento de todos os resultados foram obtidos em 19/05/2020. Comprometimento pulmonar grave caracterizado como necessidade de ventilação mecânica não invasiva ou invasiva ou FiO₂ ≥50%.

	<ul style="list-style-type: none"> Os dados da linha de base foram coletados no momento da administração da Ivermectina para o grupo ivermectina. Para o grupo terapia padrão, a linha de base foi o momento da administração da hidroxicloroquina ou, se não utilizada, o momento da admissão hospitalar. O paciente foi considerado sobrevivente se tivesse alta hospitalar ou se internado deixasse de requerer cuidados ativos (UTI) e fosse transferido para o centro de enfermagem especializado (não UTI). No grupo ivermectina, 13 pacientes receberam uma segunda dose do fármaco (200 mcg/kg) no dia 7, pois ainda estavam hospitalizados.
Financiamento	Não informa
Conflitos de interesse	Declarados ausentes

Dado a carência de estudos clínicos, optamos por manter a inclusão do 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 em tempo real (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 horas após a infecção e os pellets de sobrenadante e células coletados para RT-PCR em tempo real às 48 horas. 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 = $2^{\Delta\text{Ct}}$) e expressos como porcentagem da amostra isolada de veículo DMSO (Dimetilsulfóxido - C₂H₆OS). Os valores de IC50 foram ajustados usando três curvas de resposta à dose de parâmetro no prisma GraphPad (2).

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 através 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 α / β 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.

Registros de estudos em humanos em andamento

Foram localizados 29 estudos clínicos em andamento com objetivo avaliar o uso da ivermectina seja para tratamento quanto para prevenção de Covid-19 (apenas um: NCT04422561). Todos os estudos possuem comparadores, como tratamento de suporte convencional (NCT04360356), a combinação placebo + hidroxicloroquina + azitromicina (NCT04343092), cloroquina (NCT04351347 e NCT04345419) ou outros. Os detalhes sobre os estudos em andamento podem ser vistos no **APÊNDICE 3**.

Avaliação da qualidade metodológica

O julgamento do risco de viés do estudo de coorte incluído, bem como as justificativas para cada julgamento, está apresentado no **Quadro 2**.

Já a avaliação da qualidade metodológica do estudo *in vitro* incluído, bem como as justificativas para cada julgamento é apresentado no **Quadro 3**. Cabe salientar que foi adaptada a ferramenta construída por Chyderiotis et al. (2018) (7), 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 64% com relação a qualidade metodológica do estudo.

Quadro 2. Risco de viés do estudo de Rajter et al, 2020 (10) segundo a ferramenta ROBINS-I (5)

Domínio	Julgamento geral para o domínio	Comentários e justificativas
Viés devido a fatores de confusão	SÉRIO	Os grupos diferiram quanto às características basais, apesar das análises terem sido ajustadas para os confundidores, não se exclui a possibilidade de confundidores residuais. A confiabilidade foi baixa o suficiente para que se espere uma séria confusão residual.
Viés relacionados à seleção dos participantes no estudo	CRÍTICO	A seleção para o estudo estava fortemente relacionada à intervenção e ao resultado. O início do acompanhamento e o início da intervenção não coincidem entre os grupos. Não existe um tempo de seguimento médio/mediano fornecido e nem cálculo amostral formal com poder suficiente para avaliar os desfechos analisados.
Viés na classificação das intervenções	SÉRIO	Alguns aspectos das atribuições do status de intervenção foram determinados retrospectivamente e não estão bem definidos.
Viés devido a desvio das intervenções	CRÍTICO	Diferenças sistemáticas entre intervenção e comparador nos cuidados prestados, o que representa um desvio da intervenção pretendida. Houve desvios da prática usual que foram desequilibrados entre os grupos de intervenção e provavelmente afetaram o resultado.

		Houve desequilíbrios em importantes co-intervenções entre os grupos.
Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	CRÍTICO	Apesar de não haver perda de follow-up para o desfecho primário (mortalidade), haviam dados ausentes para algumas variáveis, os quais não foram imputados.
Viés relacionado à avaliação/ mensuração dos desfechos	INCERTO	Aparentemente os métodos de avaliação dos desfechos foram comparáveis entre os grupos
Viés relacionado ao relato dos desfechos	SÈRIO	Não houve ajuste para dados ausentes e não se sabe para quais variáveis. O estudo não descreve tais informações. Logo, há um risco de relatos seletivos nas análises.
Viés geral	CRÍTICO	

Quadro 3. Avaliação da qualidade de estudos in vitro, adaptado de Chyderiotis et al. (2018) (7)

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

Foi utilizado o GRADE para avaliar a certeza da evidência para os desfechos de interesse dessa revisão. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos incluídos, principalmente devido ao delineamento do estudo e ao risco de viés. A tabela resumo com os resultados e as justificativas da avaliação estão apresentadas no **APÊNDICE 4**. Para esse fim, apenas foi considerada a evidência clínica disponível.

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 (11).

A ivermectina possui registro na Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (no Brasil), FDA - *Food and Drug Administration* (nos Estados Unidos), EMA - *European Medicines Agency* (Europa) e TGA - *Therapeutic Goods Administration* (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 cinco 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 (11).

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 (11).

DISCUSSÃO

Nesta revisão rápida, o único estudo clínico com resultados encontrado (9) ainda está em formato *preprint*. Este apontou redução da mortalidade no grupo que recebeu ivermectina ($p < 0,05$), mas não mostrou diferenças em relação à taxa de extubação e tempo de hospitalização. O estudo apresenta sérios problemas metodológicos e alto risco de viés, fatores que comprometem as suas conclusões e contribuem para que a certeza na evidência seja muito baixa.

O único estudo com resultados publicados formalmente (passou por revisão por pares), até o momento, trata-se de um estudo realizado *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 (2). Os autores propõem que a ivermectina atua 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* são comumente realizados nos estágios iniciais do desenvolvimento de medicamentos. Mas nem sempre estudos que são promissores *in vitro* são eficazes nas fases seguintes, tal como ocorreu em estudos realizados anteriormente com a ivermectina, que haviam apresentado um resultado eficaz na inibição de outros vírus, como o da dengue, HIV, Influenza e Zika vírus (12–14). Contudo, nos estudos seguintes, que envolveram testes com animais e humanos, os resultados não foram satisfatórios. Num ensaio clínico de fase III, realizado na Tailândia em 2014-2017, que avaliou o uso de ivermectina no tratamento da dengue, o medicamento não demonstrou nenhuma alteração na viremia ou benefício clínico (15). Em um estudo em modelo animal, a ivermectina foi considerada ineficaz na prevenção de uma infecção letal do vírus Zika (16). Por serem doenças diferentes, há uma expectativa de que o comportamento do fármaco nos casos de Covid-19 possa ter um desempenho distinto.

Apesar da cautelosa conclusão de Caly et al. (2020), de que são necessários testes adicionais em humanos para determinar se a ivermectina pode ser eficaz para o tratamento da Covid-19, o artigo foi bastante divulgado na mídia, a qual descreveu incorretamente o medicamento como tratamento ou cura da Covid-19. Essas declarações inadequadas levaram a agência de regulação de medicamentos dos Estados Unidos, a FDA, a emitir um alerta para que as pessoas não utilizassem a ivermectina destinada a animais como tratamento para o Covid-19 em seres humanos, uma vez que esses medicamentos para animais podem causar sérios danos às pessoas (12). Atualmente há 29 ECR em andamento, com resultados previstos a partir de junho de 2020.

Ademais, estudos *in silico*, que utilizam uma abordagem computacional para simular os mecanismos de farmacocinética e farmacodinâmica do medicamento, examinaram a relevância clínica das concentrações avaliadas no estudo *in vitro* da ivermectina (Caly et al., 2020), comparando com aquelas que podem ser alcançadas com a dosagem de ivermectina. Os autores apontam que as concentrações sanguíneas de ivermectina alcançadas durante a terapia padrão são muito mais baixas do que as concentrações relatadas como inibidora da SARS-CoV-2 na cultura celular (2). E destacam a preocupação com possíveis efeitos adversos importantes (como neurotoxicidade) que a ivermectina possa produzir nas doses mais elevadas do que as aprovadas até o momento, que seriam necessárias para o tratamento de pacientes com Covid-19 (12). Outros estudos que analisaram a perspectiva farmacocinética da ivermectina, também destacam a baixa probabilidade de um ensaio clínico bem-sucedido utilizar a dose aprovada de ivermectina, uma vez que as concentrações plasmáticas de ivermectina não alcançaram a concentração efetiva (CE 50%) relatada por Caly et al. (2020), mesmo para doses 10 vezes maiores que a aprovada (6,9).

No **APÊNDICE 5** consta a tabela da Evidência à Decisão, da metodologia GRADE, com a sumarização dos principais achados e pontos relevantes a esta terapia que devem ser considerados.

CONCLUSÕES

Até o momento, as evidências sobre a eficácia e a segurança da Ivermectina são incipientes. Esta revisão sistemática rápida identificou um estudo de coorte retrospectivo com risco crítico de viés, que avaliou os efeitos da exposição à ivermectina em pacientes com Covid-19. Não se sabe se, de fato, a eficácia *in vitro* realmente ocorre *in vivo*. Até que resultados de ensaios clínicos em andamento (com boa qualidade metodológica) possam ser avaliados e haja avanço no reconhecimento da eficácia e segurança da ivermectina no tratamento da Covid-19, seu uso não pode ser recomendado.

REFERÊNCIAS

1. ClinicalTrials.gov. COVID-19 - List Results. 2020.
2. 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.
3. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec;5(1):210.
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training.* 2019.
5. 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.
6. JBI - Joanna Briggs Institute. Checklist for Case Series Critical Appraisal Checklist for Case Series. 2017.
7. 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.
8. 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. *BMJ.* 2008 Apr;336(7650):924–6.
9. Rajter JC, Sherman M, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.06.06.20124461. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/06/10/2020.06.06.20124461.abstract>

10. Rajter JC, Sherman M, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter J-J. ICON (Ivermectin in COvid Nineteen) study: Use of Ivermectin is Associated with Lower Mortality in Hospitalized Patients with COVID19. medRxiv. 2020 Jan;2020.06.06.20124461.
11. Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. REVECTINA: Ivermectina. Bula de medicamento. 2014;15.
12. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Keeping Rigor in Times of Urgency. Am J Trop Med Hyg. 2020;102(6):1156–7.
13. Choudhary R, Sharma AK, Choudhary R. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. New microbes new Infect. 2020 Apr;100684.
14. Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: a report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. Antiviral Res. 2020 Apr;104805.
15. Yavuz S, Ünal S. ANTIVIRAL TREATMENT OF COVID-19. Turkish J Med Sci. 2020 Apr;
16. Patrì A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: a synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and/or treatment? J Am Acad Dermatol. 2020 Apr;
17. Rodon J, Noguera-Julian M, Erkizia I, Valencia A, Guallar V, Carrillo J, et al. Search for SARS-CoV-2 inhibitors in currently approved drugs to tackle COVID-19 pandemic. bioRxiv. 2020 Apr;2020.04.23.055756.
18. Mercurio I, Tragni V, Busco F, De Grassi A, Pierri CL. Protein structure analysis of the interactions between SARS-CoV-2 spike protein and the human ACE2 receptor: from conformational changes to novel neutralizing antibodies. bioRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.17.046185. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/04/18/2020.04.17.046185.abstract>

19. Xing J, Shankar R, Drelich A, Paithankar S, Chekalin E, Dexheimer T, et al. Analysis of Infected Host Gene Expression Reveals Repurposed Drug Candidates and Time-Dependent Host Response Dynamics for COVID-19. bioRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.07.030734. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/06/13/2020.04.07.030734.abstract>
20. Schmith VD, Zhou J, Lohmer LR. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. Clin Pharmacol Ther 2020;101002/cpt1889 doi101002/cpt1889. 2020 Apr;[published online ahead of print, 2020 May 7].
21. Aguilar RB, Hardigan P, Mayi B, Sider D, Piotrkowski J, Mehta J, et al. Current Understanding of COVID-19 Clinical Course and Investigational Treatments. medRxiv. 2020 Apr;2020.04.19.20071548.
22. Arshad U, Pertinez H, Box H, Tatham L, Rajoli RK, Curley P, et al. Prioritisation of potential anti-SARS-CoV-2 drug repurposing opportunities based on ability to achieve adequate target site concentrations derived from their established human pharmacokinetics. medRxiv. 2020 Apr;2020.04.16.20068379.
23. Momekov G, Momekova D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view. medRxiv. 2020 Apr;2020.04.11.20061804.
24. Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol [Internet]. 2020;19–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32462282>
25. 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. Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet]. 2020;19(1):23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32473642>
26. Chaccour C, Ruiz-Castillo P, Richardson M-A, Moncunill G, Casellas A, Carmona-Torre F, et al. The SARS-CoV-2 Ivermectin Navarra-ISGlobal Trial (SAINT) to Evaluate the Potential of Ivermectin to Reduce COVID-19

Transmission in low risk, non-severe COVID-19 patients in the first 48 hours after symptoms onset: A structured summary of a study protocol. *Trials* [Internet]. 2020;21(1):498. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32513289>

APÊNDICE 1: Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas em 11/06/2020 e 13/06/2020

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
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)	23
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees #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) #3 MeSH descriptor: [Ivermectin] explode all trees #4 ivermectin (Word variations have been searched) #5 #1 OR #2 (Word variations have been searched) #6 #3 OR #4 (Word variations have been searched) #7 #5 AND #6 (Word variations have been searched) #15 MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees #16 #5 OR #15 (Word variations have been searched) #18 #16 AND #6 (Word variations have been searched)	7
Embase	((('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' 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)	27
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)	17
Biorxiv	ivermectin AND (COVID-19 OR COVID 19 OR SARS COV 2 OR Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 OR MERS-CoV OR MERS CoV)	6
Opengrey	ivermectin AND (covid-19 OR SARS-CoV2 OR SARS-CoV OR MERS-CoV OR severe acute respiratory syndrome coronavirus OR	0

	middle east respiratory syndrome coronavirus)	
ClinicalTrials	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	23
WHO ICTRP	Ivermectin ICTRP Full Data Download by week: ICTRP Data Week of 08 June 2020 ICTRP Full Data Download (19 May 2020)	27

APÊNDICE 2: Motivo de exclusão dos estudos avaliados

Estudo	Motivo de exclusão
Choudhary et al. (2020) (13)	Revisão narrativa
Bray et al. (2020) (14)	Carta ao editor, inclui opinião de pesquisadores e análise farmacocinética
Yavuz et al. (2020) (15)	Revisão de literatura
Chaccour et al. (2020) (12)	Editorial, inclui opinião de pesquisadores
Patrì A. e Fabbrocini G. (2020) (16)	Carta ao editor, inclui opinião de pesquisadores
Rodon et al. (2020) (17)	In vitro em andamento, não apresentou resultado para ivermectina
Mercurio et al. (2020) (18)	Estudo de simulação computacional
Xing et al. (2020) (19)	Estudo in vitro, não apresentou resultado para ivermectina
Schmith et al. (2020) (20)	Estudo de simulação computacional
Aguilar et al. (2020) (21)	Revisão sistemática, inclui estudo já inserido anteriormente
Arshad et al. (2020) (22)	Estudo de farmacocinética/ farmacodinâmica, inclui estudo já inserido anteriormente
Momekov et al. (2020) (23)	Estudo de farmacocinética/ farmacodinâmica, inclui estudo já inserido anteriormente
Rizzo (2020) (24)	Comunicado com revisão narrativa sobre mecanismo de ação
Sharun et al (2020) (25)	Revisão narrativa
Chaccour et al (2020) (26)	Protocolo de um estudo clínico - EudraCT 2020-001474-29, que já está incluído na tabela de estudos clínicos em andamento (Apêndice 3)

APÊNDICE 3: Características e detalhes metodológicos dos estudos em andamento

Nº	Estudo	Status	Data prevista início/término	Delineamento	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
1	NCT04360356²	ainda não recrutando	I: 01/05/2020 T: 30/12/2020	ECR fase 2/3, paralelo, duplo cego	Pacientes adultos (18 - 65 anos) sintomáticos com COVID-19, com PCR positivo na amostra nasofaríngea na admissão (n=100)	Ivermectina + Nitazoxanida	Cuidados padrão	<u>Primário:</u> nº de pacientes com PCR COVID-19 negativo [Prazo:10 dias]; <u>Secundários:</u> nº de pacientes com melhora da frequência respiratória; nº de pacientes com melhora da PaO ₂ ; nº de pacientes com IL6 normalizada; nº de pacientes com TNFa normalizado; nº de pacientes com ferro sérico normalizado; nº de pacientes com ferritina sérica normalizada; nº de pacientes com INR normalizado; nº de pacientes com hemograma completo normalizado; taxa de mortalidade entre os pacientes tratados [Prazo:30 dias]	Tanta University, Tanta, Egito
2	NCT04343092³	Completo (ainda sem resultados publicados, porém submetidos ao CT em 11/06/2020)	I: 18/04/2020 T: 01/06/2020	ECR fase 1, paralelo, duplo cego (tratamento)	Pacientes com idade acima de 18 anos, de qualquer sexo com diagnóstico confirmado de covid19 e pneumonia na enfermaria, de acordo com os critérios clínicos, laboratoriais e de imagem. (n=50)	Ivermectina + Hidroxicloroquina + Azitromicina	placebo + hidroxicloroquina + azitromicina	Primário: nº de pacientes curados avaliados por swab nasofaríngeo, orofaríngeo e aspiração sanguínea (PCR) em adição a RX torácico [Prazo:15 dias]; Secundários: nº de participantes com eventos adversos, avaliados por hemograma completo, testes de função hepática (ALT, AST), renal (uréia no sangue, creatinina sérica) e glicemia de jejum [Prazo:15 dias]	University of Baghdad, Baghdad, Iraque

² Official Title: Clinical Trial Evaluating Safety and Efficacy of Ivermectin and Nitazoxanide Combination as Adjuvant Therapy in COVID-19 Newly Diagnosed Egyptian Patients: A Tanta University Hope

³ Official Title: Efficacy of Ivermectin as Add on Therapy in COVID19 Patients: A Pilot Randomized Study

3	NCT04351347⁴	ainda não recrutando	I: 17/04/2020 T: 01/12/2030	ECR fase 2/3, paralelo, aberto (tratamento)	Pacientes de qualquer idade, com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=60)	1) Ivermectina* + cloroquina 2) Nitazoxanida + cloroquina	Cloroquina	Primário: nº de pacientes com cura virológica [Prazo: 6 meses]	Tanta University, Tanta, Egito
4	NCT04345419⁵	ainda não recrutando	I: 15/04/2020 T: 06/2021	ECR fase 2/3, paralelo, cegamento único - paciente (tratamento)	Pacientes de qualquer idade, com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=120)	1) Ivermectina* 2) Favipiravir 3) Nitazoxanida 4) Niclosamida 5) Outros	Cloroquina	Primário: nº de pacientes com carga viral diminuída [Prazo: 6 meses]	Tanta University, Tanta, Egito
5	NCT04425707⁶	Recrutando	I: 11/06/2020 T: 09/2020	ECR paralelo, aberto (tratamento)	Pacientes comprovadamente infectados pelo COVID 19, assintomáticos, casos leves e moderados (n=100)	1) Ivermectina 2) Ivermectina + cuidado padrão	Cuidado padrão	Primário: cura de pacientes [período de tempo: 2 meses] Objetivo: avaliar o papel da Ivermectina como linha de tratamento para COVID 19	Ministry of Health and Population, Egito
6	NCT04381884⁷	Recrutando	I: 11/05/2020 T: 30/06/2020	ECR fase 2, aberto, paralelo (tratamento)	Pacientes entre 18 e 69 anos, infectados por SARS-CoV-2 (confirmados por PCR), hospitalizados com início dos sintomas há 5 dias, sem comorbidades que afetam o prognóstico e os tornem pacientes de alto risco (n=45)	Ivermectina 600 µg/kg 1x/dia + tratamento padrão	tratamento padrão	Primário: Redução na carga viral de SARS-CoV-2 [Prazo: 1 - 5 dias]	Laboratorio Elea Phoenix S.A, Argentina

⁴ Official Title: Clinical Study Evaluating the Efficacy of Ivermectin and Nitazoxanide in COVID-19 Treatment

⁵ Official Title: The Results of COVID 19 Treatment: A Real-life Experience on Patients with COVID 19

⁶ Official Title: The Use of Ivermectin In the Treatment of COVID 19 Patients

⁷ Official Title: A Pilot, Proof of Concept Trial to Prove Ivermectin Efficacy in the Reduction of SARS-CoV-2 Replication at Early Stages of COVID-19

7	NCT0439002 2 e EUCTR2020-001474-29-ES⁸	recrutando	I: 15/05/2020 T: 30/08/2020	ECR fase 2, duplo cego, paralelo (tratamento)	Pacientes entre 18 e 59 anos diagnosticados com COVID-19 com PCR positivo para SARS-CoV-2, residentes em Cuenca de Pamplona (n=24)	Ivermectina 400mcg/kg	Placebo	Primário: proporção de pacientes com PCR positivo para SARS-CoV-2 [prazo: 7 dias após o tratamento]	Clinica Universidad de Navarra, Universidad de Navarra, Espanha
8	NCT04407507⁹	ainda não recrutando	I: 29/05/2020 T: 10/2020	ECR fase 2, unicego, paralelo	Pacientes com diagnóstico de síndrome respiratória aguda grave devido à infecção por SARS-CoV-12 (definida por RT-PCR), assintomáticos ou com sintomas leves e que estão em tratamento ambulatorial (n=66)	Ivermectina 12 mg/dia por 3d, em combinação com paracetamol (500 mg 4x/dia) por 14d	Placebo em combinação com paracetamol (500 mg 4x/dia) por 14d	Primário: participantes sem progressão da doença para forma grave. [Prazo: 14 dias] Doença grave: dificuldade respiratória (≥ 30 respirações por minuto) ou saturação de oxigênio em repouso $\leq 93\%$ ou complicações graves como: insuficiência respiratória, necessidade de ventilação mecânica, choque séptico, insuficiência orgânica não respiratória	Investigacion Biomedica para el Desarrollo de Farmacos S.A. de C.V.
9	NCT04374279¹⁰	ainda não recrutando	I: 05/05/2020 T: 30/12/2029	ECR fase 2, paralelo, aberto (tratamento)	Pacientes > 18 anos com infecção por COVID-19, confirmada por PCR (≤ 3 dias), internados, com sintomas respiratórios mínimos ou inexistentes (n=60)	1) Bicalutamide 150 mg por 7d +cuidado padrão 2) Ivermectina 600ug/kg (dose máxima: 60mg/dia) por 3d	Cuidado padrão	Primário: nº de participantes com melhora clínica após a randomização [prazo: até 7 dias]	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, EUA

⁸ Official Title: Pilot Study to Evaluate the Potential of Ivermectin to Reduce COVID-19 Transmission

⁹ Official Title: Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Ivermectin in Mild Virus-positive Subjects (SARS-CoV)-2 With or Without Symptoms

¹⁰ Official Title: A Phase II Trial to Promote Recovery From COVID-19 With Ivermectin or Endocrine Therapy

1 0	NCT0442971 1 ¹¹	recrutando	I: 12/06/2020 T: 30/09/2020	ECR quadruplo cego, paralelo (tratamento)	Adultos com confirmação molecular para Covid- 19 (não grávidas)	Ivermectina*	Placebo	Primário: clearance viral no 6º dia [prazo: até 6 dias após a intervenção]; Secundários: duração do shedding viral (tempo entre o primeiro PCR positivo e o último dos dois testes negativos consecutivos); tempo entre tratamento e a resolução dos sintomas [prazo: até 14 dias após a intervenção]	Sheba Medical Center, Israel
1 1	NCT0442586 3 ¹²	ativo, não recrutando	I: 11/06/2020 T: 30/06/2020	Coorte prospectiva	Pacientes com swab oral/nasal positivo	Ivermectin 5 mg/mL	NA	Primários: desenvolvimento de doença, considerando a cura e/ou redução de sintomas e gravidade da apresentação inicial [Prazo: 7 dias]; redução da necessidade de internação na UTI [Prazo: 14 dias]; redução da taxa de mortalidade [Prazo: 30 dias]	Eurnekian Public Hospital, Argentina
1 2	NCT0439112 7 ¹³	recrutando	I: 18/05/2020 T: 30/09/2020	ECR fase 3, duplo cego, paralelo (tratamento)	Pacientes de 16 a 90 anos hospitalizados com RT-qPCR positivo para SARS-CoV-2 ou com suspeita de pneumonia por COVID-19 na tomografia computadorizada de tórax (n=200)	Ivermectina 12mg (<80kg) ou 18mg (>80kg) + Hidroxicloroquina 800mg (1ºd) e 400mg por 4d + Placebo	Ivermectina 12mg (<80kg) ou 18mg (>80kg) + Placebo	Primários: dias de internação hospitalar, desde a admissão como caso suspeito de COVID com critérios de hospitalização até a alta; taxa de deterioração respiratória, necessidade de ventilação mecânica invasiva ou morte; média do delta do índice de oxigenação [prazo: três meses]	Centenario Hospital Miguel Hidalgo, México

¹¹ Official Title: ECR Ivermectin vs. Placebo for the Treatment of Patients With Mild to Moderate COVID-19 to Prevent Progression to Severe Infection and to Decrease Viral Shedding - A Double Blind , Randomized Controlled Trial

¹² Official Title: EVALUATION of Ivermectin Aspirin Dexametasone and Enoxaparin as Treatment of covid19

¹³ Official Title: Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine and Ivermectin in Hospitalized no Critical Patients Secondary to COVID-19 Infection: Randomized Controlled Trial

1 3	NCT04405843 ¹⁴	ainda não recrutando	I: 28/05/2020 T: 11/2020	ECR fase 2/3, quadruplo cego, paralelo (tratamento)	Pacientes ≥ 18 anos com SARS-CoV-2 confirmado por RT-PCR, com início dos sintomas nos últimos 7 dias e doença leve (n=400)	Ivermectina 300 mcg/kg por 5d	Placebo	Primário: hora do evento [prazo: 21 dias] Tempo até a deterioração em 2 ou mais pontos em uma escala ordinal de 7 pontos	Centro de Estudios en Infectología Pediátrica < Colômbia
1 4	NCT04407130 ¹⁵	ainda não recrutando	I: 29/05/2020 T: 07/2020	ECR fase 2, duplo-cego, placebo controlado (tratamento)	Pacientes de 40 a 65 anos internados em hospitais de Bangladesh com (ao menos um): PCR positivo para SARS-CoV2; SpO2 > 94%; duração da doença ≤ 7 dias; sem suporte de oxigênio no recrutamento; tosse, dor de garganta, temperatura ≥ 37,5°C (n=72)	1) Ivermectina 200 mcg/kg dose única + Doxiciclina 200mg + Placebo 2) Ivermectina 200 mcg/kg por 5d+ Placebo	Placebo	Primário: clearance viral [Prazo: em 7 dias após o recrutamento]; remissão da febre [Prazo em 7 dias após o recrutamento]; remissão de tosse [Período: em 7 dias após o recrutamento]	International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh
1 5	NCT04392713 ¹⁶	recrutando	I: 19/05/2020 T: 07/2020	ECR, aberto, paralelo (tratamento)	Pacientes entre 15 e 65 anos, com PCR positivo para SARS-Cov-2, com sintomas leves ou moderados da doença, em boa saúde geral	Ivermectina 12mg dose única	Cloroquina	Primário: PCR negativo [prazo: 144 horas] PCR será realizada às 48, 96 e 144 horas Secundário: necessidade de ventilação mecânica [Prazo: 4 semanas]	Combined Military Hospital, Pakistão
1 6	NCT04403555 ¹⁷	ainda não recrutando	I: 27/05/2020	ECR fase 2/3, aberto,	Pacientes com COVID-19, sejam	Ivermectina* + Doxiciclina	Cloroquina	Primário: n° de pacientes com infecção viral resolvida (PCR negativo) [prazo: 6 meses]	Tanta University, Egito

¹⁴ Official Title: Randomized, Placebo Controlled, Double Blind Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Molecule D11AX22 in Adults Patients From Cali, Colombia With Early Stages of SARS COV2/COVID-19

¹⁵ Official Title: Ivermectin and Doxycycline in Combination or Ivermectin Alone for the Treatment of Adult Bangladeshi Patients Hospitalized for COVID-19: a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial.

¹⁶ Official Title: Efficacy of Ivermectin in COVID-19 : A Randomized Controlled Trial

¹⁷ Official Title: The Efficacy of Ivermectin and Doxycycline in COVID-19 Treatment

			T: 03/12/2030	paralelo (tratamento)	crianças, adultos ou idosos (n=40)				
1 7	NCT0437382 4¹⁸ e CTRI/2020/0 4/024858	recrutando	I: 04/05/2020 T: 25/07/2020	EC não randomizad o, aberto, crossover (tratamento)	Indivíduos entre 18 e 75 anos que sejam casos confirmados de COVID-19 do Max Hospitals	Ivermectina 200 a 400 mcg/kg de peso corpora	Tratamento padrão	Primário: efeito da Ivermectina na erradicação do vírus. [Prazo: 3 meses] Teste para vírus em 1, 3 e 5 dias a partir do início da intervenção em paciente no hospital	Max Healthcare Institute Limited, India
1 8	NCT0442256 1¹⁹	recrutando	I: 09/06/2020 T: 07/2020	ECR fase 2/3, aberto, paralelo (profilaxia)	Pacientes entre 16 e 70 anos que sejam contatos familiares de caso confirmado de COVID-19 (n=100)	Ivermectina* 2 doses em 24h	Nenhuma intervenção	Primário: aparecimento de sintomas (febre, tosse, dor de garganta, mialgia, diarreia, falta de ar) [Prazo: até 14 dias após o recrutamento] Secundário: desenvolvimento de COVID [Prazo: até 14 dias após o recrutamento]	Zagazig University, Egito
1 9	NCT0439242 7²⁰	ainda não recrutando	I: 18/05/2020 T: 05/2022	ECR fase 3, unicego, com atribuição sequencial (tratamento)	Qualquer indivíduo acima de 12 anos com swab faríngeo positivo para COVID- 19 PCR, sem comorbidades e (n=100)	Nitazoxanida + Ivermectina + Ribavirina 200 a 400 mg em 7d [#]	Nenhuma intervenção	Primário: resultado negativo do teste para COVID-19 por PCR [Período: 2 ANOS]	Mansoura University, Egito
2 0	NCT0439974 6²¹	recrutando	I: 22/05/2020 T: 10/06/2020	EC paralelo, aberto, não randomizad o (tratamento)	Pacientes de 18 a 90 anos com infecção confirmada pelo SARS-CoV2, com COVID-19 leve e com sintomas de doença respiratória, tosse, febre [T> 38°C] (n=30)	Ivermectina 6mg nos dias 0,1, 7 e 8 + Azitromicina 500mg por 4d + Colecalciferol 800 UI por 30d	Nenhuma intervenção	Primário: Depuração viral [prazo: 14 dias] Secundários: duração dos sintomas, saturação de oxigênio e proporção de saturação de Oxigênio e fração de Oxigênio Inspirado (SpO2/FiO2) [prazo: 14 dias]	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México

¹⁸ Official Title: To Study the Effectiveness of Ivermectin With Standard of Care Treatment Versus Standard of Care Treatment for COVID 19 Cases. A Pilot Study

¹⁹ Official Title: Use of Ivermectin as a Prophylactic Option in Asymptomatic Family Close Contact for Patient With COVID-19

²⁰ Official Title: Effect of a Combination of Nitazoxanide, Ribavirin and Ivermectin Plus Zinc Supplement on the Clearance of COVID-19: a Pilot Sequential Clinical Trial

²¹ Official Title: A Pilot Study for COVID-19 Outpatient Treatment with the Combination of Ivermectin-azithromycin-cholecalciferol

2 1	NCT04425850²²	recrutando	I: 11/06/2020 T: 30/08/2020	Coorte prospectiva	Adultos, ambos os sexos, sem limite de idade, que apresentem teste negativo (swab) para COVID 19 (n=70)	Ivermectina* + Carragenina (tópicos) + EPI Carragenina: device	EPI	Primário: redução de contágio [Prazo: 30 dias] Secundário: eventos adversos [Prazo: 7 dias]	Eurnekian Public Hospital, Argentina
2 2	NCT04382846²³	ainda não recrutando	I: 11/05/2020 T: 01/12/2030	ECR fase 3, paralelo, aberto (tratamento)	Pacientes acima de 18 anos com COVID-19 (n=80)	1) Nitazoxanida + Azitromicina 2) Ivermectina* + cloroquina 3) Ivermectina* + Nitazoxanida 4) Nitazoxanida + Ivermectina + Azitromicina		Primário: nº de pacientes com cura virológica [Prazo: 6 meses]	Tanta University, EUA
2 3	NCT04374019²⁴	recrutando	I: 05/05/2020 T: 05/2021	ECR fase 2, paralelo, aberto (tratamento)	Adultos com infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório (últimos 7d) ou tenham sintomas/ sinais sugestivos de COVID-19 ao exame físico e ao menos uma das condições: HAS; DM; DPOC, enfisema ou asma; Idade > 50 anos; IMC > 40; problemas cardíacos subjacentes graves; imunocomprometidos; residam em lar de idosos ou em uma instituição de longa permanência (n=240)	1) Hidroxicloroquina 600mg por 14d + Azitromicina 500mg (1º dia) 25mg (2º ao 5º dia) 2) Hidroxicloroquina 600mg por 14d + Ivermectina 12 mg (<75kg) ou 15 mg (>75kg) por 2d 3) Camostat 600 mg por 14d	Hidroxicloroquina a 600mg por 14d	Primário: proporção de pacientes com deterioração clínica [Prazo: 14 dias]	University of Kentucky, EUA

²² Official Title: USEFULNESS of Topic Ivermectin and Carrageenan to Prevent Contagion of Covid Among Healthy People and Health Personnel

²³ Official Title: Novel Treatment Regimens in Treatment of COVID-19

²⁴ Official Title: Randomized, Multi-arm Phase II Trial of Novel Agents for Treatment of High-risk COVID-19 Positive Patients

2 4	EUCTR2020-001994-66-ES²⁵	recrutamento autorizado	I: 08/05/2020	ECR fase 3, duplo cego placebo controlado (tratamento)	Adultos sintomáticos (respiratórios) com um teste de PCR-RT positivo para COVID-19 e uma condição clínica com menos de 5 dias de evolução (n=266)	Ivermectina*	Placebo	Primário: clearance viral aos 3, 6, 9 e 12 dias após o início do tratamento	Fundació Assistencial Mútua Terrassa, Espanha
2 5	IRCT20200408046987N1²⁶	Recrutamento completo	I: 27/04/2020	ECR fase 3, duplo cego, paralelo	Pacientes entre 20 e 65 anos que testaram positivo para COVID-19 (no Teste Rápido), com temperatura $\geq 38,0$ °C e com 2 ou mais dos seguintes sintomas (intensidade moderada a grave): tosse, dor de garganta, dor de cabeça, congestão nasal, sensação de febre, dores o corpo ou fadiga (n=100)	1) Cuidado padrão + Ivermectina (dose baixa) 200 mcg/kg 1x 2) Cuidado padrão + Ivermectina (alta dose) 200 mcg/kg no 1º, 2º e 5º dia	1) Cuidado padrão 2) Cuidado padrão + placebo	tomografia computadorizada de tórax, tempo de hospitalização, hemograma completo e PCR	Chistasazan notash fartak, Irã
2 6	CTRI/2020/04/024948²⁷	ainda não recrutando	I: 30/04/2020 T: 10/2020	ECR fase 2, paralelo	Adultos com Covid-19 swab da garganta positivo (RT-PCR), com doença moderada (pneumonia, sinais clínicos e radiológicos,	1) Hidroxicloroquina 400mg 2x/dia (1º dia) e 200mg 2x/doa (2º-7º dia) 2) Ciclesonida 200mcg 2x/dia por 7d	Cuidado padrão	Primário: proporção de pacientes com cura virológica [prazo: dia 6 após início do tratamento]	Lady Hardinge Medical College (Government medical college), Índia

²⁵ Scientific title: Randomised clinical trial of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19

²⁶ Scientific title: Dose-Finding study of Ivermectin treatment on patients infected with Covid-19: A clinical trial

²⁷ Scientific Title: EFFICACY OF HYDROXYCHLOROQUINE, CICLESONIDE AND IVERMECTIN IN TREATMENT OF MODERATE COVID-19 ILLNESS: AN OPEN-LABEL RANDOMISED CONTROLLED STUDY - EHYCIVER-COVID

					frequência respiratória entre 15 a 30/minuto e/ou SpO2 de 90% a 94%) Indivíduos em contato um paciente Covid-19 será considerado um caso Covid-19 (n=120)	3) Ivermectina 12mg por 7 d			
27	ChiCTR2000033627²⁸	ainda não recrutando	I: 07/06/2020	ECR, paralelo,	Adultos com PCR positivo para COVID-19 (assintomático) e com peso corporal superior a 45kg (n piloto=30)	Ivermectina	Placebo	Primário: Redução da carga viral e tratamento da infecção por COVID-19	Lebanese University, Líbano/Iraque
28	ISRCTN40302986²⁹	ainda não recrutando	I: 23/04/2020 T: 24/07/2020	ECR, fase 3 (tratamento)	Pacientes Covid-19 positivos (n =45, aproximadamente)	1) Ivermectina 6 mg 2x/semana por 2 semanas consecutivas 2) Ivermectina 12 mg 2x/semana por 2 semanas consecutivas	Placebo	Primário: Carga viral (RT-PCR) em 1, 2, 4, 7, 10, 12, 14 dias	Lagos University Teaching Hospital, Nigeria
29	EUCTR2020-002091-12-BG³⁰	Recrutamento autorizado	I: 05/05/2020	ECR fase 3, duplo cego, multicêntrico	Adultos e idosos com SARS-CoV-2 confirmada (n=120)	Ivermectin a+ cuidado padrão	Placebo + cuidado padrão	Clearance viral qualitativo (amostra do trato respiratório superior) [prazo: 7º dia]	HUVE-19-CT-001, Bulgaria

Legenda: *não especifica a dose; #dose da combinação; COVID-19: Doença do Coronavírus 2019; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; I: Início; T: Término; PaO2: Pressão Parcial de Oxigênio; n°: número; INR: razão normalizada internacional do tempo de protrombina; NA: não se aplica

²⁸ Scientific Title: In vivo use of ivermectin (IVR) for treatment for corona virus infected patients: a randomized controlled trial

²⁹ Scientific Title: A double-blind clinical trial to repurpose and assess the efficacy and safety of ivermectin in COVID-19

³⁰ Scientific Title: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study investigating efficacy, safety and tolerability of ivermectin HUVE-19 in patients with proven SARS-CoV-2 infection (COVID-19) and manifested clinical symptoms

APÊNDICE 4. Tabela com sumário dos resultados e certeza no conjunto de evidências

Pergunta: Ivermectina comparado a cuidado padrão para pacientes com COVID-19

Avaliação da Certeza							Impacto	Certeza	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Mortalidade									
1	estudo observacional	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Análise univariada: OR: 0,52; IC 95% 0,29-0,96; P = 0,03 Análise ajustada: OR: 0,27; IC 0,09-0,85, p = 0,03; HR 0,37; IC 0,19-0,71; p = 0,03 Análise de subgrupo: Subgrupo comprometimento pulmonar grave: OR: 0,15; IC95%: 0,05-0,47; P = 0,001 Subgrupo comprometimento pulmonar não grave: OR: 0,75; IC95%: 0,24-2,3; p=0,61	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Taxa de extubação									
1	estudo observacional	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	OR: 3,11; IC95%: 0,88-11,00; p = 0,07	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Novo desfecho									
1	estudo observacional	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Controle: vs Ivermectina [mediana, IQR]: 7.0 (4.0, 10.0) vs. 7.0 (4.0, 13.3), p=0,34	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confiança

Legenda

a. Alto risco de viés pela ferramenta de avaliação por tipo específico de estudo. Estudo com amostra não planejada (de conveniência), de delineamento retrospectivo, com ajuste parcial para confundidores. Seleção e inclusão comprometidas e há falhas para controlar adequadamente os fatores de confusão. Os grupos apresentaram diferenças nos fatores prognósticos, o que pode influenciar o desfecho. Presença de limitações metodológicas referentes ao delineamento que diminuem a confiança na estimativa de efeito.

b. Intervalo de confiança amplo e disperso..

APÊNDICE 1. Tabela da Evidência à Decisão do webapp GRADEpro

PERGUNTA

Deve-se usar Ivermectina vs. cuidado padrão para pacientes com COVID-19??	
POPULATION:	pacientes com COVID-19
INTERVENTION:	Ivermectina
COMPARISON:	cuidado padrão
MAIN OUTCOMES:	Mortalidade; Taxa de extubação; Tempo de hospitalização

AVALIAÇÃO

Efeitos desejáveis
Quão substanciais são os efeitos desejáveis?
EVIDÊNCIAS DE PESQUISA
As evidências sobre a eficácia e a segurança da ivermectina são incipientes. A revisão sistemática rápida identificou 1 estudo com qualidade metodológica baixa, que avaliou os efeitos da terapia com ivermectina em pacientes com COVID-19. O estudo apontou redução da mortalidade no grupo que recebeu ivermectina ($p < 0,05$), mas não mostrou diferenças em relação à taxa de extubação e tempo de hospitalização. O estudo apresenta sérios problemas metodológicos e alto risco de viés, fatores que comprometem as suas conclusões e contribuem para que a certeza na evidência seja muito baixa. Não se sabe se, de fato, a eficácia in vitro realmente ocorre in vivo.
Efeitos indesejáveis
Quão substanciais são os efeitos indesejáveis??
EVIDÊNCIAS DE PESQUISA
O estudo não abordou eventos adversos

Certeza na evidência

Qual é a certeza geral na evidência sobre os efeitos??

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

Desfechos	Impacto	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)
Mortalidade	Análise univariada: OR: 0,52; IC 95% 0,29-0,96; P = 0,03 Análise ajustada: OR: 0,27; IC 0,09-0,85, p = 0,03; HR 0,37; IC 0,19-0,71; p = 0,03 Análise de subgrupo: Subgrupo comprometimento pulmonar grave: OR: 0,15; IC95%: 0,05-0,47; P = 0,001 Subgrupo comprometimento pulmonar não grave: OR: 0,75; IC95%: 0,24-2,3; p=0,61	(1 estudo observacional)	⊕⊕○○ BAIXA ^a
Taxa de extubação	OR: 3,11; IC95%: 0,88-11,00; p = 0,07	(1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}
Novo desfecho	Controle: vs Ivermectina [mediana, IQR]: 7.0 (4.0, 10.0) vs. 7.0 (4.0, 13.3), p=0,34	(1 estudo observacional)	⊕⊕○○ BAIXA ^a

- a. Alto risco de viés pela ferramenta de avaliação por tipo específico de estudo. Estudo com amostra não planejada (de conveniência), de delineamento retrospectivo, com ajuste parcial para confundidores. Seleção e inclusão comprometidas e há falhas para controlar adequadamente os fatores de confusão. Os grupos apresentaram diferenças nos fatores prognósticos, o que pode influenciar o desfecho. Presença de limitações metodológicas referentes ao delineamento que diminuem a confiança na estimativa de efeito.
- b. Intervalo de confiança amplo e disperso

Balanco de efeitos

O equilíbrio entre efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

O estudo apontou redução da mortalidade no grupo que recebeu ivermectina ($p < 0,05$), mas não mostrou diferenças em relação à taxa de extubação e tempo de hospitalização.

O estudo não está isento de confundidores, de modo que a interpretação e generalização dos resultados é limitada. O risco de viés foi classificado como crítico, o que interfere na confiança que se tem nos resultados. Ainda não está estabelecida a dose terapêutica para tal finalidade.

Viabilidade

A intervenção é viável de ser implementada?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

Atualmente não existe dose definida para a ivermectina no tratamento da COVID-19. A ivermectina é um medicamento para o qual já existe genérico e de baixo custo.

Se utilizarmos a dose do único estudo clínico publicado até o momento (*at least one oral dose of ivermectin at 200 micrograms/kilogram, considerando* uma pessoa de 70 kg, ou seja 0,014 g ou 14 mg, arredondando para 2 cp de 6 mg que é disponível no Brasil), o custo seria de R\$ 18,18/pessoa (valor da cx com dois cp de 6 mg para o medicamento referência), considerando o valor máximo de PF a 18% ICMS (CMED junho 2020).

Considerando a variação da dose testada e o número de dias de tratamento entre os estudos clínicos em andamento¹, fez-se também um cálculo considerando a maior e menor dose, tendo como referência uma pessoa com 70kg e o valor máximo de PF a 18% ICMS (CMED junho 2020). Os custos de tratamento poderiam variar de R\$ 18,18 a R\$ 192,00.

- 6mg/d por 4d = 4cp de 6mg = R\$ 32,00 (valor da cx com 4 cp para o medicamento referência)

- 200 mcg/kg dose única = 12 mg = 2 cp de 6mg= R\$ 18,18
- 600ug/kg/d por 3d:=42mg/d por 3d = 21cp de 6mg (arredondando para 6 cx com 4) = R\$ 192,00

¹[NCT04381884: Ivermectina 600 µg/kg 1x/dia; NCT04390022: Ivermectina 400mcg/kg; NCT04407507: Ivermectina 12 mg/dia por 3d; NCT04374279 Ivermectina 600ug/kg (dose máxima: 60mg/dia) por 3d; NCT04391127: Ivermectina 12mg (<80kg) ou 18mg (>80kg); NCT04405843: Ivermectina 300 mcg/kg por 5d; NCT04407130: Ivermectina 200 mcg/kg dose única e Ivermectina 200 mcg/kg por 5d; NCT04392713: Ivermectina 12mg dose única; NCT04373824: Ivermectina 200 a 400 mcg/kg ; NCT04399746: Ivermectina 6mg nos dias 0,1, 7 e 8; NCT04374019: Ivermectina 12 mg (<75kg) ou 15 mg (>75kg) por 2d; IRCT20200408046987N1: Ivermectina (dose baixa) 200 mcg/kg 1x e Ivermectina (alta dose) 200 mcg/kg no 1º, 2º e 5º dia; CTRI/2020/04/024948: Ivermectina 12mg por 7d; ISRCTN40302986 Ivermectina 6 mg 2x/semana por 2 semanas consecutivas e Ivermectina 12 mg 2x/semana por 2 semanas consecutivas]