

## 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) e Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).*

### Autores

- Lays Pires Marra – Pesquisadora, UATS-HAOC
- 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
- Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Ângela Maria Bagattini – Pesquisadora, NATS-HSL
- Daniela Vianna Pachito - Pesquisadora, NATS-HSL
- Rachel Riera – Coordenadora, NATS-HSL

Citar como: Marra LP, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Riera R. Ivermectina para covid-19. Revisão sistemática rápida. 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, 06 de maio 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 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 com resultado publicado. Dessa forma, optamos por incluir o estudo in vitro realizado por Caly et al (2020). Neste estudo a ivermectina mostrou reduzir 93% do material genético do SARS-CoV-2 em 24 horas e uma redução de 99,8% após 48 horas. No entanto, 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. Os resultados indicam que as concentrações plasmáticas de ivermectina não alcançaram a concentração efetiva (CE 50%) relatada por Caly et al. Estudos in vitro são comumente realizados nos estágios iniciais do desenvolvimento de medicamentos. Atualmente há quatro ECR em andamento, com resultados previstos a partir de agosto de 2020. **Conclusão:** Apesar dos resultados positivos do estudo in vitro, ainda não é possível saber se a eficácia se repetirá no uso em humanos. Portanto, o uso da ivermectina no tratamento da Covid-19 permanece não comprovado e depende dos resultados dos ensaios clínicos em andamento para que 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 o 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 in vitro, em animais, estudos clínicos primários ou secundários.

## MÉTODOS

### Desenho e local

Esta foi uma revisão rápida desenvolvida na Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS-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/>)
- Biorxiv (<https://www.biorxiv.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 3.** 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 e atualizadas no dia 27 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>) (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) ou Newcastle-Ottawa (6).
- 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 (7).

- Ferramenta criada por Chyderiotis et al. (2018) (8) e adaptada para avaliar a qualidade de estudos *in vitro*.

## Apresentação dos resultados

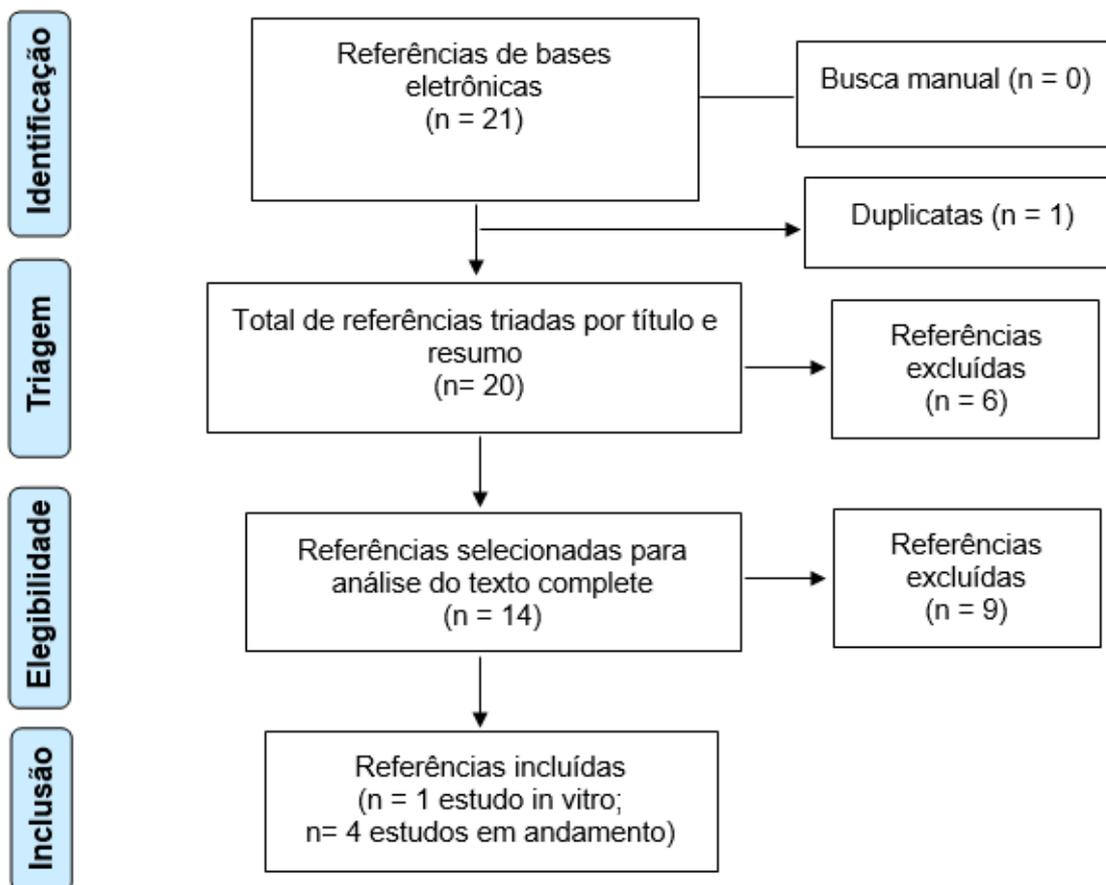
As características dos estudos incluídos, identificados pelas buscas, foram apresentadas narrativamente, com os principais desfechos relatados pelos autores.

## RESULTADOS

### Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 21 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas seis referências que não estavam de acordo com o PICOS após a leitura de título e resumo (primeira etapa). Na leitura do texto completo, quatorze estudos confirmaram a elegibilidade (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, cinco estudos foram incluídos.



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção de estudos

Não foi identificado nenhum estudo clínico com resultado publicado. 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  $\mu$ 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  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  (alteração do RNA viral =  $2^{\Delta\Delta Ct}$ ) 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 (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 $\alpha/\beta 1$ , 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.

#### **Registros de ECR no [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)**

Foram localizados quatro estudos no [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) que têm como objetivo avaliar a eficácia e segurança da ivermectina para o tratamento da COVID-19. Dentre os quatro estudos em andamento, três ainda não iniciaram recrutamento e um está recrutando. Todos os quatro estudos possuem comparadores, que são tratamento de suporte convencional (NCT04360356), a combinação placebo + hidroxicloroquina + azitromicina (NCT04343092) e cloroquina (NCT04351347 e NCT04345419). Dois estudos têm estimativa de término entre agosto e dezembro de 2020 (NCT04360356 e NCT04343092) e os outros dois estudos estão em um horizonte mais distante, com previsão de

finalização em dezembro de 2029 (NCT04345419) e o outro em dezembro de 2030 (NCT04351347). Os estudos em andamento podem ser vistos no Quadro 1.

**Quadro 1:** Características e detalhes metodológicos dos estudos em andamento.

Estudo	NCT04360356	NCT04343092	NCT04351347	NCT04345419
Status	Não recrutando ainda	Recrutando	Não recrutando ainda	Não recrutando ainda
Data prevista início/término	I: 01/05/2020 T: 30/12/ 2020	I: 18/04/2020 T: 01/08/2020	I: 17/04/2020 T: 01/12/2030	I: 15/04/2020 T: 30/12/2029
Desenho	ECR fase 2/ 3, paralelo, duplo cego	ECR fase 1, paralelo, duplo cego	ECR fase 2/ 3, paralelo, aberto	ECR fase 2/ 3, paralelo, cegamento único (paciente)
Participantes (n)	Pacientes adultos sintomáticos com COVID-19 (18-65 anos), ambos os sexos e PCR positivos na amostra nasofaríngea na admissão (n=100)	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)	Pacientes de qualquer idade, com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=60)	Pacientes de qualquer idade, com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=100)
Intervenção	Ivermectina + Nitazoxanida	Ivermectina + Hidroxicloroquina + Azitromicina	1) Ivermectina + cloroquina 2) Nitazoxanida + cloroquina	1) Ivermectina 2) Favipiravir 3) Nitazoxanida 4) Niclosamida
Comparadores	Cuidados padrão	placebo + hidroxicloroquina + azitromicina	Cloroquina	Cloroquina

<b>Principais desfechos de interesse</b>	Desfechos primário: Número de pacientes com PCR COVID-19 negativo [Prazo:10 dias]; Desfechos secundários: Número de pacientes com melhora da frequência respiratória ; Número de pacientes com melhora da PaO2 ; Número de pacientes com soro normalizado IL6 ; Número de pacientes com soro normalizado TNFa ; Número de pacientes com ferro sérico normalizado ; Número de pacientes com ferritina sérica normalizada ; Número de pacientes com razão normalizada internacional normalizada "INR" por tempo de protrombina ; Número de pacientes com hemograma completo normalizado "CBC" ; A taxa de mortalidade entre os pacientes tratados [Prazo:30 dias]	Desfechos primário: Número de pacientes curados avaliados por swab nasofaríngeo, swab orofaríngeo e aspiração sanguínea por covid19 (PCR) em adição a RX torácico [Prazo:15 dias]; Desfechos secundários: Número de participantes com eventos adversos, avaliados por hemograma completo, testes de função hepática (ALT, AST), testes de função renal (uréia no sangue, creatinina sérica) e teste de glicose no sangue em jejum [Prazo:15 dias]	Desfechos primário: Número de pacientes com cura virológica [Prazo: 6 meses]	Desfechos primário: Número de pacientes com carga viral diminuída [Prazo: 6 meses]
<b>Financiamento</b>	Tanta University, Tanta, Egito	University of Baghdad, Baghdad, Iraque	Tanta University, Tanta, Egito	Tanta University, Tanta, Egito

**Legenda:** COVID-19, Doença do Coronavírus 2019; ECR, Ensaio Clínico Randomizado; I, Início; T, Término; PaO2, Pressão Parcial de Oxigênio.

### **Avaliação da qualidade metodológica do estudo incluído**

A avaliação da qualidade metodológica do estudo incluído, bem como as justificativas para cada julgamento é apresentado no **Quadros 2**. Foi adaptada a ferramenta construída por Chyderiotis et al. (2018) (8), 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 estud

**Quadro 2.** Avaliação da qualidade de estudos *in vitro*, adaptado de Chyderiotis et al. (2018) (8)

<b>Etapas críticas do protocolo in vitro</b>	<b>Itens</b>	<b>Pontuação para cada etapa crítica</b>	<b>Pontos atribuídos</b>	<b>Justificativa</b>
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
<b>Pontuação*: 64%</b>				

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

## 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 (9).

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 (9).

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 (9).

## DISCUSSÃO

Nesta revisão rápida o único estudo com resultados publicados 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 $\alpha$ / $\beta$ 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. Um 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 da droga 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, que descreveu incorretamente o medicamento como tratamento ou cura da COVID-19. Essas declarações inadequadas levaram a agência de regulação de medicamentos dos Estados Unidos, o FDA, a emitir um alerta para que as pessoas não utilizem 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). Apesar dos resultados satisfatórios do estudo *in vitro*, ainda não há resultado publicado dos estudos com pessoas com COVID-19. Atualmente há quatro ECR em andamento, com resultados previstos a partir de agosto 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 os níveis sanguíneos de ivermectina alcançados durante a terapia padrão são muito mais baixos do que as concentrações relatadas como inibidora da SARS-CoV-2 na cultura celular (2). E destacam a preocupação com possíveis efeitos adversos importantes 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. Outros estudos que analisaram a perspectiva farmacocinética da ivermectina, também destacam que a probabilidade de um ensaio clínico bem-sucedido que utilize a dose aprovada de ivermectina é baixa, uma vez que as concentrações plasmáticas de ivermectina não alcançaram a concentração efetiva (CE 50%) relatada por Caly et al. (2020), mesmo para um nível de dose 10 vezes maior que a dose aprovada (6,9).

## **CONCLUSÕES**

Até o momento não se sabe se a eficácia da ivermectina "*in vitro*" também está presente *in vivo*. Portanto, o uso da ivermectina no tratamento da Covid-19 permanece não comprovado e depende dos resultados dos ensaios clínicos em andamento para que haja avanço no reconhecimento de sua eficácia e segurança no tratamento da COVID-19.

## REFERÊNCIAS

1. ClinicalTrials.gov. COVID-19 - List Results [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 12]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19>
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* [Internet]. 2020 Apr 3 [cited 2020 Apr 9];104787. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32251768>
3. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5 [cited 2020 Apr 9];5(1):210. Available from: <http://systematicreviewjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions | Cochrane Training* [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 9]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>
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 12;355.
6. 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. [Internet]. 2012 [cited 2020 Apr 9]. Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
7. JBI - Joanna Briggs Institute. Checklist for Case Series Critical Appraisal Checklist for Case Series [Internet]. 2017 [cited 2020 Apr 9]. Available from: <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.htmlwww.joannabriggs.org>
8. 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 [Internet]. Vol. 24, *Clinical*

- Microbiology and Infection. Elsevier B.V.; 2018 [cited 2020 Apr 9]. p. 1130–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29605564>
9. Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. REVECTINA: Ivermectina. Bula de medicamneto. 2014;15. Available from: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8734612014&pIdAnexo=2243449](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=8734612014&pIdAnexo=2243449)
  10. 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* [Internet]. 2020 Apr 22 [cited 2020 Apr 27];100684. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32322397>
  11. 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* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Apr 27];104805. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166354220302199>
  12. Yavuz S, Ünal S. ANTIVIRAL TREATMENT OF COVID-19. *Turkish J Med Sci* [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2020 Apr 27]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293834>
  13. Patrì A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: a synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and/or treatment? *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2020 Apr 10 [cited 2020 Apr 27]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32283237>
  14. 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 pandemia. *bioRxiv*. 2020 Apr 24;2020.04.23.055756.
  15. Schmith VD, Zhou J, Lohmer LR. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19. *medRxiv*. 2020 Apr 26;2020.04.21.20073262.
  16. 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 24;2020.04.19.20071548.

17. 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 22;2020.04.16.20068379.
18. Momekov G, Momekova D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view. medRxiv. 2020 Apr 17;2020.04.11.20061804.

## ANEXO 1

**Quadro 3.** Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas, 27/04/2020

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)	6
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)	1
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)	3
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)	4

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)	3
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	4

## ANEXO 2

**Tabela 1.** Motivo de exclusão dos estudos avaliados

<b>Estudo</b>	<b>Motivo de exclusão</b>
Choudhary et al. (2020) (10)	Revisão narrativa
Bray et al. (2020) (11)	Carta ao editor, inclui opinião de pesquisadores e análise farmacocinética
Yavuz et al. (2020) (12)	Revisão de literatura
Chaccour et al. (2020)	Carta ao editor, inclui opinião de pesquisadores
Patrì A. e Fabbrocini G. (2020) (13)	Carta ao editor, inclui opinião de pesquisadores
Rodon et al. (2020) (14)	In vitro em andamento, não apresentou resultado para ivermectina
Mercurio et al. (2020) (14)	Estudo de simulação computacional
Xing et al. (2020) (14)	Estudo in vitro, não apresentou resultado para ivermectina
Schmith et al. (2020) (15)	Estudo de simulação computacional
Aguilar et al. (2020) (16)	Revisão sistemática, inclui estudo já inserido anteriormente
Arshad et al. (2020) (17)	Estudo de farmacocinética/ farmacodinâmica, inclui estudo já inserido anteriormente
Momekov et al. (2020) (18)	Estudo de farmacocinética/ farmacodinâmica, inclui estudo já inserido anteriormente