



**Instituto Nacional de Cardiologia
Coordenação de Ensino e Pesquisa
Programa de Pós-Graduação
Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Eficácia e segurança da Ivermectina
em pacientes adultos, com suspeita
ou diagnóstico de Covid-19**

André Almeida Magalhães
Dezembro/2022

Sumário

1.CONDIÇÃO CLÍNICA	6
1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos	6
1.2 Tratamento recomendado.....	10
1.3 Carga da Doença	13
2.TECNOLOGIA	15
2.1 Descrição	15
2.2 Ficha técnica Ivermectina	16
2.3 Custo da Tecnologia e acessibilidade	17
3.ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	17
3.1 Pergunta Estruturada	17
3.2 Busca por Evidência.....	18
4.Resultados	18
4.1. Resultado da Análise de Evidência.....	18
4.2 Interpretação dos Resultados (Eficácia)	20
4.3 Qualidade metodológica da revisão sistemática (Amstar 2)	29
5. Recomendações Nacionais e Internacionais	29
6. Discussão	30
7.Conclusão	31
8. Referências	32
9.APÊNDICES	35
10. ANEXOS	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Representações da Proteína S e ECA2 -----	6
Figura 2 Evolução de Novos Casos de Covid-19 no mundo-----	8
Figura 3. Evolução de Novos Casos de Covid-19 no Brasil-----	9
Figura 4. Algoritmo de uso de oxigênio e suporte ventilatório na COVID-19-----	12
Figura 5. Custo por Internação por Covid-19 na Saúde Suplementar (dezembro 20 a dezembro 21) -----	14
Figura 6. Possível mecanismo de ação antiviral da ivermectina-----	16
Figura 7 Fluxograma do processo de inclusão dos estudos-----	19
Figura 8. Gráfico Floresta Ivermectina comparada ao placebo ou cuidado padrão (Mortalidade por qualquer causa até 28 dias)-----	22
Figura 9. Gráfico Floresta ivermectina comparada ao placebo ou cuidado padrão (Piora clínica: Necessidade de ventilação mecânica até 28 dias) pacientes internados-----	23
Figura 10. Gráfico Floresta-Ivermectina comparada ao placebo ou cuidado padrão (duração da hospitalização)-----	23
Figura 11. Gráfico Floresta Ivermectina comparada ao placebo ou cuidado padrão (remoção viral até 7 dias), pacientes internados-----	24
Figura 12. Gráfico Floresta Ivermectina comparada ao placebo ou cuidado padrão (Mortalidade por qualquer causa até 28 dias), pacientes em regime ambulatorial-----	25
Figura 13 Gráfico Floresta Ivermectina comparada ao placebo ou cuidado padrão (Piora Clínica Necessidade de Ventilação Mecânica Invasiva até 28 dias), pacientes em regime ambulatorial-----	26
Figura 14 Gráfico Floresta. Ivermectina comparada ao placebo ou cuidado padrão (Eventos adversos até 28 dias) pacientes internados -----	28
Figura 15. Gráfico Floresta. Ivermectina comparada ao placebo ou cuidado padrão (Eventos adversos até 28 dias) pacientes em regime ambulatorial-----	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave hospitalizados, segundo classificação final do caso e semana epidemiológica de início de sintomas. Brasil 2020 a 2022, até a SE 11-----	10
Tabela 2. Gastos (em reais) das internações hospitalares para tratamento clínico da infecção pelo coronavírus segundo região do país, fevereiro a dezembro de 2020-----	14
Tabela 3 Ivermectina comparada com placebo ou tratamento padrão pacientes internados com Covid-19 .Resultados Desfechos de Eficácia-----	21
Tabela 4 Ivermectina comparada com placebo ou tratamento padrão pacientes em regime ambulatorial com Covid-19. Resultados Desfechos de Eficácia-----	25
Tabela 5 Ivermectina comparada com placebo ou tratamento padrão pacientes internados e em ambiente ambulatorial com Covid-19 leve a grave. Eventos Adversos -----	27

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Pergunta estruturada original para elaboração do relatório (PICO).....	18
Quadro 2 - Estratégias de busca utilizadas.....	18

1.CONDIÇÃO CLÍNICA

1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

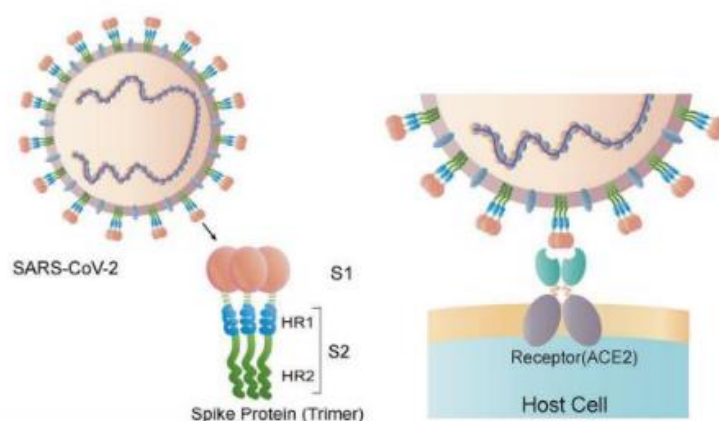
A Covid-19 (infecção respiratória aguda) se originou a partir de um novo tipo de coronavírus (SARS Coronavirus – 2 “SARS-CoV-2”) em Wuhan, China, alcançando praticamente todos os países do mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou esta doença como uma pandemia em 11 de março de 2020 (1).

A doença é considerada uma zoonose, infecção naturalmente transmissível entre animais vertebrados e seres humanos, onde os animais não doentes albergam e eliminam os agentes etiológicos(2).

O SARS-CoV-2 consiste em um vírus envelopado, de RNA fita simples, pertencente ao subgrupo beta da família Coronaviridae e, como o próprio nome “coronavírus” representa, se caracteriza pela presença de “pontas em forma de coroa” em sua superfície.

A COVID-19 tem transmissão respiratória e seus sintomas variam desde um leve resfriado ou estado gripal (tosse seca, febre, forte dor de cabeça e cansaço) até casos mais graves (danos à função de órgãos) podendo levar à morte(3)(4)(5). Para infectar as células humanas, o novo coronavírus usa a proteína spike (S), que contém um domínio receptor-obrigatório (RBD) que se liga ao receptor da enzima conversora da angiotensina II (ACE2 – em inglês ou ECA2), permitindo a fusão entre as membranas e absorção do vírus por endocitose (6). A figura 1 apresenta uma ilustração do SARS- Cov-2.

Figura 1 - Representações da Proteína S e ECA2



Proteína S = Proteína SPIKE. ACE2 = Enzima Conversora da Angiotensina II

Fonte: Adaptado de Huang et al., 2020 por Alves (2021) (6) (7)

A OMS considera cinco variantes de preocupação do Covid-19 (alfa, beta, gama, delta e mais recentemente a ômicron). A ômicron é uma variante altamente divergente com um alto número de mutações, incluindo mutações na proteína *Spike*, algumas das quais estão associadas com o potencial de fuga imunológica humoral e maior transmissibilidade. A variante Omicron compreende quatro linhagens, incluindo B.1.1.529, BA.1, BA.2 e BA.3. (8).

Os dados disponíveis sugerem que um terço das infecções pelo SARS-CoV-2 permanecem assintomáticas, mas ainda há incerteza em torno dessa estimativa. Cerca de 80% dos casos sintomáticos apresentam sintomas leves, incluindo tosse, febre, mialgia, dor de cabeça, dispneia, dor de garganta, diarreia, náusea e vômito, e perda de olfato e paladar(1).

A gestão ambulatorial é adequada para a maioria das pessoas com um curso leve de COVID-19. Casos moderados, graves e críticos (aproximadamente 20%), com a necessidade de suplementação de oxigênio, suporte ventilatório ou cuidados médicos intensivos, causam uma carga considerável para os sistemas de saúde (1).

Os fatores de risco definidos para forma grave da Covid-19 incluem o aumento da idade (acima de 60 anos) e certas comorbidades. Comorbidades como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica e outras doenças pulmonares, malignidades, doença renal crônica, transplante de células-tronco sólidas ou hematopoiéticas, e obesidade estão associadas à COVID-19 grave e a mortalidade. (1)(9). A incidência de comorbidades em infectados foi de 36,8%. As principais comorbidades relatadas foram: hipertensão arterial (18,6%), seguida por doenças cardiovasculares (14,4%) e diabetes. (11,9%)(10).

Até 19 de março de 2022 foram confirmados no mundo 469.713.452 (11) casos de Covid-19. Os Estados Unidos foram o país com o maior número de casos acumulados (79.728.165), seguido por Índia (43.007.841), Brasil (29.617.266), França (24.108.645) e Reino Unido (20.154.286). Em relação aos óbitos, foram confirmados 6.074.560 no mundo (11).

A figura 2 mostra a evolução de novos casos de Covid-19 no mundo a partir do surgimento desta doença.

Figura 2 - Evolução de Novos Casos de Covid-19 no Mundo até 28 de março de 2022.

Novos casos e mortes

Fonte: [Our World In Data](https://ourworldindata.org) · Última atualização: há 15 horas



Fonte: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer> acessado em 30/03/2022

A taxa de incidência da COVID-19 nos países variou de 3 a 79.068 casos por 100.000 habitantes, com mediana de 7.886 e média de 16.482 casos por 100.000 habitantes (11).

Os Estados Unidos foram o país com maior número acumulado de óbitos (971.087), seguido por Brasil (657.102), Índia (516.479), Rússia (356.812) e México (321.931) (7).

Quanto à taxa de mortalidade por COVID-19, houve variação de zero (países sem óbitos registrados) a 1.724 óbitos para cada 100.000 habitantes, com mediana de 86 e média de 291 casos por 100.000 habitantes (7).

No Brasil a taxa de incidência acumulada situa-se em 13.986,5 casos por 100.000 habitantes e a taxa de mortalidade acumulada em 310,3 óbitos por 100 mil habitantes(11).

A figura 3 apresenta a evolução cíclica dos novos casos no Brasil inclusive a evolução recente da variante ômicron em 2022.

Figura 3 - Evolução de Novos Casos de Covid-19 no Brasil

Novos casos e mortes

Fonte: JHU CSSE COVID-19 Data · Última atualização: há 14 horas



A cada dia novos casos informados desde o dia anterior são mostrados · [Sobre esses dados](#)

Casos

Fonte: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer> acessado em 30/03/2022

Dados dos primeiros 425 casos (12) confirmados de pneumonia pelo SARS-CoV-2 mostram uma média do período de incubação de 5,2 dias, podendo se estender até 12,5 dias(9). Estudos posteriores demonstraram período de incubação de até 14 dias após a exposição, com a maioria ocorrendo entre 4 e 5 dias. São descritas quatro possíveis fontes de transmissão, seja por gotícula, contato ou aerossol: 1. Transmissão por pessoas sintomáticas; 2. Transmissão pré-sintomas; 3. Transmissão por assintomáticos; 4. Transmissão através de superfícies contaminadas (2).

Segundo a OMS a taxa global de letalidade de casos para o Covid-19 é de 2,2%. Essa taxa é influenciada por fatores que incluem idade, condições pré-existentes subjacentes e gravidade da doença e varia significativamente entre os países (13)(14).

Em outra publicação que considerou dados de uma meta-análise (3) foi relatado que a Covid-19 pode se apresentar como leve, moderada ou grave acompanhada de pneumonia grave, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), SEPSE ou Choque.

A tabela 1 apresenta a distribuição de casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave em pacientes

hospitalizados no Brasil.

Tabela 1. Casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave hospitalizados, segundo classificação final de caso e semana epidemiológica de início de sintomas. Brasil, 2020 a 2022 até 11ª semana epidemiológica(SE 11) (11).

SRAG	TOTAL 2022 (até SE 11)	
	n	%
Covid-19	103.476	56,0%
Influenza	4.917	2,7%
Outros vírus respiratórios	2.365	1,3%
Outros agentes etiológicos	741	0,4%
Não especificada	45.252	24,5%
Em investigação	28.086	15,1%
TOTAL	184.837	100,0%

SE = Semana Epidemiológica; SRAG = Síndrome Respiratória Aguda Grave
 Fonte: Extraído de Boletim Epidemiológico MS Março 2022(11)

O teste de rotina, padrão ouro, recomendado pela OMS e pelo *Food and Drug Administration*(FDA) é o ensaio da transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR do inglês *reverse transcription poliymerase chain reaction*), considerado valioso na fase inicial de infecção, até mesmo em pessoas assintomáticas (15)(16)(17) (4). Esta técnica é denominada por teste de amplificação do ácido nucleico (NAAT), que tem como alvo as sequências do material genético (específico do patógeno) que foram citados anteriormente.

O diagnóstico da COVID-19 pode ainda ser realizado a partir de moléculas provenientes da resposta imunológica contra os antígenos virais (produção de anticorpos) por meio de testes sorológicos (imunoensaios enzimáticos, de micropartículas quimioluminescentes, de fluorescência e de fluxo lateral) e, em alterações na concentração de biomarcadores de órgãos afetados pelo vírus (marcadores inflamatórios, de funções renais e hepáticas, etc.)

1.2 Tratamento recomendado

As seguintes terapias são indicadas no tratamento dos pacientes hospitalizados com COVID-19 no Brasil de acordo com as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 publicadas em julho de 2021: • Anticoagulantes em dose de profilaxia para tromboembolismo venoso, preferencialmente heparina não fracionada, na dose de 5.000 UI,

subcutânea (SC) 8/8h, enquanto o paciente estiver hospitalizado; • Corticosteroides nos pacientes em uso de O2 suplementar, preferencialmente dexametasona intravenosa ou via oral, na dose de 6 mg/dia, por 10 dias. • Antimicrobianos não devem ser utilizados como profilaxia, devendo ser considerados somente naqueles pacientes com suspeita de infecção bacteriana associada(18).

O baricitinibe foi recentemente incorporado no SUS. Trata-se de um imunomodulador que atua sobre a atividade da interleucina – [IL-6] (citocina pró-inflamatória) e representaria uma estratégia para o tratamento de pacientes com COVID-19 que tiveram comprometimento pulmonar devido a resposta hiperinflamatória desencadeada pela tempestade de citocinas característica na infecção causada pelo vírus SARS-COV2(18).

A suplementação de oxigênio e estratégias para corrigir hipoxemia, segundo as diretrizes para tratamento hospitalar poderia contemplar o seguinte roteiro.

- Iniciar com cateter nasal de baixo fluxo, 1 L/min, podendo ofertar até 6 L/min;
- Reduzir fluxo de oxigênio caso Saturação Periférica de Oxigênio (SpO2) acima de 94%;
- Caso seja necessário fluxo maior que 6 L/min para obter SpO2 acima de 90%, utilizar máscara com reservatório não reinalante, que pode ser escalonada para ventilação não-invasiva(VNI) ou cateter nasal de alto fluxo (CNAF)(19), se disponíveis;
- Não há evidência para recomendar o uso de posição prona espontânea;
- Se, a despeito das medidas não invasivas, a SpO2 persistir abaixo de 90% e/ou a frequência respiratória continuar elevada, considerar ventilação invasiva.

A figura 4 apresenta um resumo esquemático destes procedimentos

Figura 4 - Algoritmo de uso de oxigênio e suporte ventilatório na COVID-19

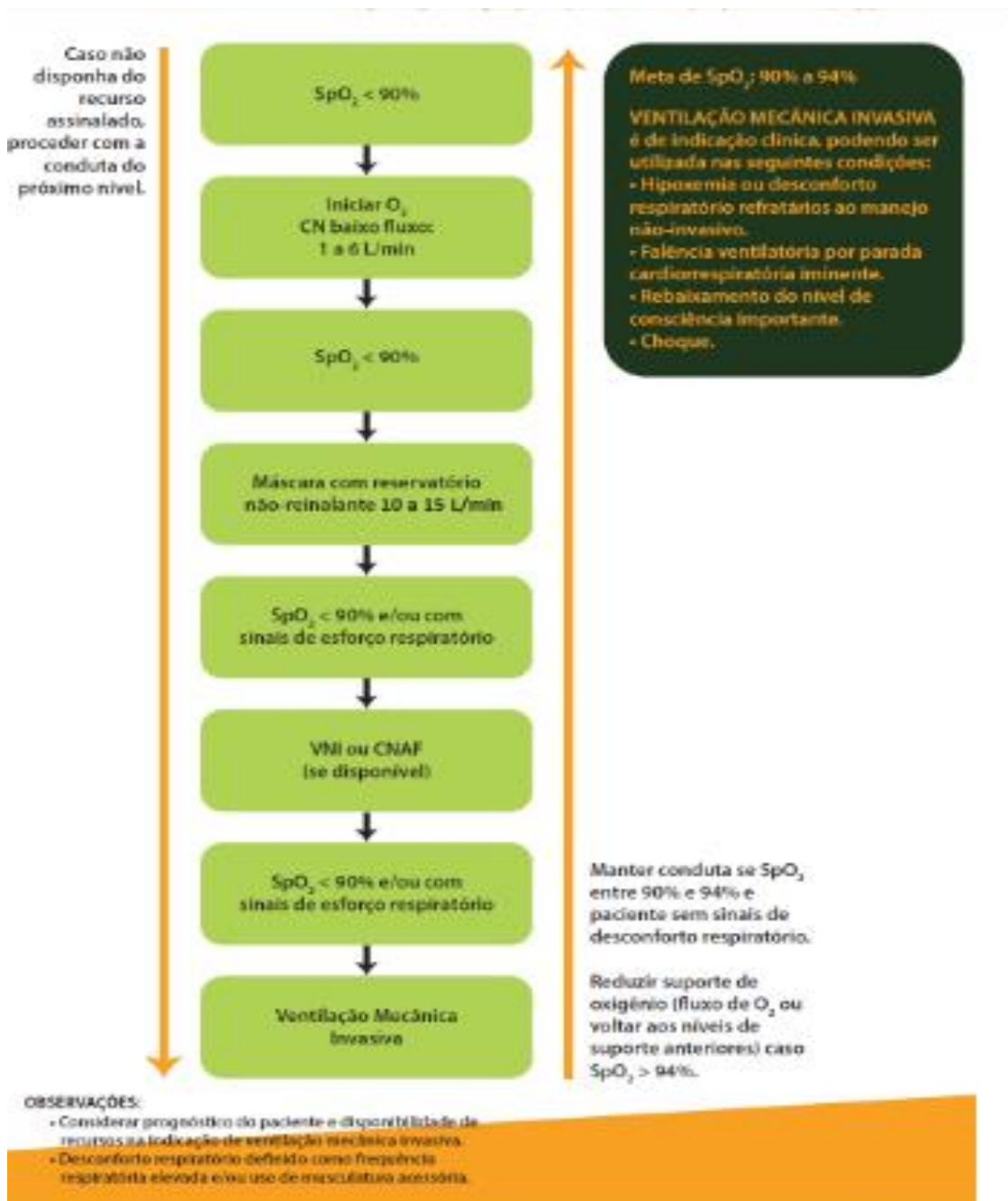


Figura 1. Algoritmo de uso de oxigênio e suporte ventilatório na COVID-19

Em pacientes em regime ambulatorial, poucas terapias medicamentosas mostraram-se eficazes no tratamento de paciente com Covid-19. (20).

Recentemente foi aprovada a incorporação no SUS do fármaco composto pelos antivirais nirmatrelvir e ritonavir. Essa associação medicamentosa é administrada por via oral e indicada em pacientes com Covid-19 leve à moderada, não hospitalizados, que apresentam elevado risco de complicações e sem necessidade de uso de oxigênio suplementar.

A OMS acredita que intervenções terapêuticas para o manejo de pacientes com COVID-19 associados aos casos graves ou críticos que visam respostas de hospedeiros (como corticosteroides e bloqueadores de receptores IL-6) permaneçam eficazes. No entanto, dados preliminares de publicações não revisadas sugerem que alguns dos anticorpos monoclonais desenvolvidos contra o SARS-CoV-2 podem ter prejudicado a neutralização contra a variante ômicron. Os anticorpos monoclonais precisarão ser testados individualmente para sua ligação de antígeno e neutralização do vírus, e esses estudos devem ser priorizados. Dados in vitro preliminares sugerem que os antivirais retêm atividade contra a variante Omicron (8).

1.3 Carga da Doença

Com base em dados do SIH-SUS foram registradas 462.149 internações hospitalares entre fevereiro e dezembro de 2020. Estas internações tiveram como procedimento principal o tratamento de usuários com Covid-19, representando um gasto total de R\$ 2.248.011.968. Estima-se que 85% desse valor foi gasto com serviços hospitalares e 15% com serviços profissionais.

Dentre todas as regiões do país, verificou-se que a maior parcela dos gastos ocorreu na região Sudeste, representando cerca de 45% do total. As regiões Sul e região Norte apresentaram, respectivamente, o maior e o menor valor médio por internação, conforme a tabela 2 (21).

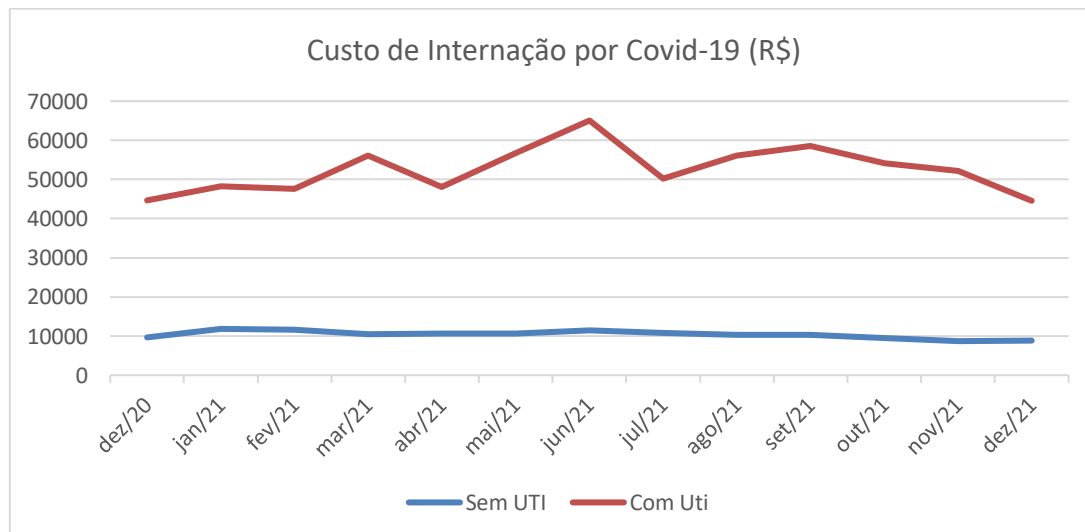
Tabela 2 Gastos (em reais) das internações hospitalares para tratamento clínico da infecção pelo coronavírus segundo região do país, fevereiro – dezembro de 2020

Região	Valor total do gasto ^b (R\$)	Valor dos serviços hospitalares ^c (R\$)	Valor dos serviços profissionais ^d (R\$)	Valor médio por internação ^e (R\$)
Norte	133.723.986,43	111.708.340,36	22.015.646,07	3.157,96
Nordeste	550.997.791,12	465.375.038,13	85.622.752,99	4.489,91
Sudeste	1.010.529.436,45	857.747.748,55	152.776.809,87	5.154,34
Sul	381.184.490,20	324.887.362,21	56.297.127,99	6.165,64
Centro-Oeste	171.576.264,24	145.114.948,61	26.460.690,51	4.376,16
Total	2.248.011.968,44	1.904.833.437,86	343.173.027,43	4.864,26

Fonte: Extraído de Santos et al, 2021(21)

Na saúde suplementar o custo total de internação para Covid-19 com e sem UTI alcançou o seu pico em junho e setembro de 2021, respectivamente, conforme a figura 5.

Figura 5. Custo por Internação (R\$) por Covid-19 (Sem UTI e Com UTI) na Saúde Suplementar



Nota: Custo por internação é o produto do custo por diária e da duração em dias de internação
 Fonte: Extraído e adaptado da NOTA TÉCNICA Nº 1/2022/DIDES-DIFIS-DIOPE-DIPRO/ANS¹.

¹ https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/coronavirus-covid-19/notas-tecnicas_covid-9/sei_ans-23155885-nota-tecnica.pdf/view

Quanto aos exames de detecção de Covid-19, tanto o número de exames de RT-PCR como os exames de pesquisa de anticorpos, seguiam em queda no mês de outubro de 2021. Na comparação com o mesmo período do ano anterior, houve redução de 34% nos exames de RT-PCR e 87% para as pesquisas de anticorpos realizadas no setor(22).

2.TECNOLOGIA

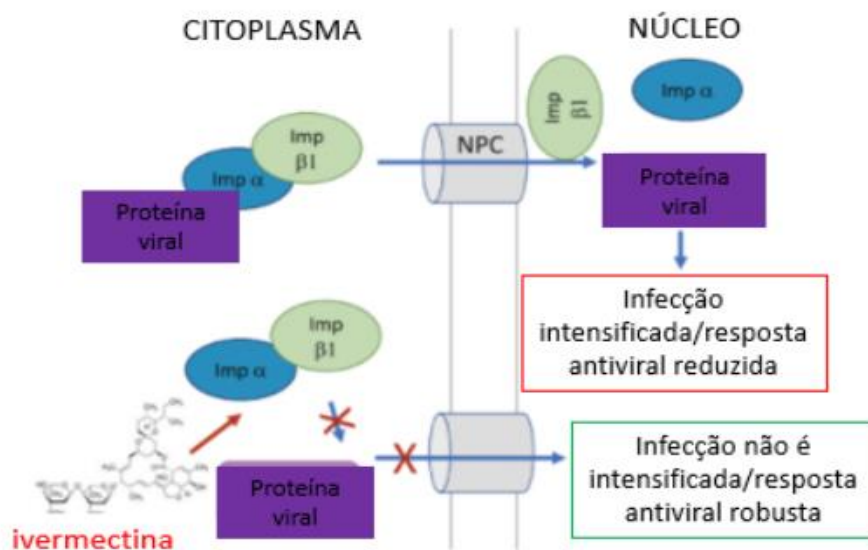
2.1 Descrição

A Ivermectina foi lançada em 1981 para uso em animais. É um agente antiparasitário pertencente ao grupo de avermectinas, originalmente um metabólito de fermentação produzido pela bactéria *Streptomyces avermitilis*. A ivermectina foi introduzida para uso médico em 1982 e é eficaz contra vários tipos de nematoides, helmintos, e ectoparasitas como ácaros e piolhos(1). O modo de ação baseia-se na vinculação a canais específicos de membrana celular que só ocorrem em invertebrados. A ativação do canal leva, em última análise à hiperpolarização induzida por cloreto. Consequentemente, os parasitas ficam paralisados e morrem, interrompendo seu ciclo de reprodução (23)(24)(4). A ivermectina está na Lista de Medicamentos Essenciais da OMS por sua alta eficácia contra infestações ectoparasitas humanas OMS 2019(25) com a seguinte classificação 6- *medicamentos anti-infecciosos; 26-soluções que corrijam distúrbios da água, dos eletrólitos e ácido-base*).

No decorrer dos anos, devido ao perfil de segurança bem estabelecido, a ivermectina começou a ser estudada para o uso em outras doenças e demonstrou inibição *in vitro* (de alguns vírus de RNA fita-simples como dengue, Zika, febre amarela, vírus do Oeste do Nilo e vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) (25)(6)(25). O possível mecanismo identificado refere-se à inibição da importação nuclear de partículas virais, considerando que diferentes vírus de RNA dependem do complexo da importina para infectar as células do hospedeiro. A importina α tem o papel de carregar as proteínas do citoplasma para o núcleo, sendo possível apenas com o transportador, importina β (6)

A figura 6 apresenta o possível mecanismo de atuação da ivermectina

Figura 6 - Possível mecanismo de ação antiviral da ivermectina



*NPC = Nuclear Pore Complex or Poro Nuclear; Imp = importina

Fonte: Alves, 2021 adaptado por Alves J, 2021 (6) de Caly et Al, 2020 (página 2)(26)

2.2 Ficha técnica Ivermectina

Princípio ativo: Ivermectina(27)

Nome comercial: Vermectil, Revectina, Annita, Mectizan, Ivomec, entre outros ou se apresenta como Medicamento Genérico

Apresentação: Comprimidos (6 mg). Embalagens contendo 2, 4 ou 500 comprimidos.

Fabricante: Vários

Indicação aprovada na Anvisa: tratamentos de estrogiloidíase, oncocercose, filariose, ascaridíase, escabiose, sarcoptes e pediculose, estrogiloidíase em hospedeiros imunocomprometidos e Sarna crostosa em hospedeiros imunocomprometidos.

Contraindicações: Para uso por pacientes com meningite ou outras afecções do Sistema Nervoso Central que possam afetar a barreira hematoencefálica, devido aos seus efeitos nos receptores GABA-érgicos do cérebro. O uso concomitante deste medicamento com fármacos potencializadores da atividade GABA tais como barbituratos, benzodiazepínicos, ácido valpróico e oxibato de sódio não é recomendado, uma vez que a ivermectina pode interagir com os

receptores GABA no Sistema Nervoso Central. Este medicamento é contraindicado para uso por crianças com menos de 15 kg ou menores de 5 anos.²

Eventos adversos: Dentro das reações adversas mais comuns, inclui-se dor de cabeça, dor muscular, falta de ar, dores pelo corpo, febre, reações na pele, enjoo, falta de apetite, vômitos, inchaço no rosto e membros. Pós-comercializações: reações adversas de grau ≥ 3 mais frequentemente relatadas ($\geq 5\%$) foram neutropenia (9,3%), anemia (7%) e pneumonia (5,7%).

2.3 Custo da Tecnologia e acessibilidade

Foram realizadas consultas na lista de Preço da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED (12/04/2022) obtendo-se um preço de R\$ 15, considerando uma cartela com dois comprimidos de 6 mg (preços fábrica com a incidência de ICMS de 18% "PF 18%"). O preço máximo de venda ao governo (PMVG) seria de aproximadamente R\$ 10,00 (Redutor de 33%).

Já em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS) – base do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), a média ponderado do preço unitário no período de 19 de novembro de 2020 a 19 de maio de 2022 foi de R\$ 0,67 por comprimido de 6 mg.

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

3.1 Pergunta Estruturada

No quadro 1 está descrita a pergunta estruturada a partir do acrônimo PICO (Paciente, Intervenção, Comparador e Desfecho – *outcome*).

² Não há indicação para o tratamento de Covid-19

Quadro 1 - Pergunta estruturada para elaboração do relatório (pico)

População	Adultos, sem comorbidades graves, com suspeita (incluindo exposição) ou diagnóstico confirmado para Covid-19
Intervenção (tecnologia)	Ivermectina.
Comparação	Placebo, ou qualquer outro tratamento ativo.
Desfechos (outcomes)	Mortalidade relacionada à COVID-19, mortalidade geral, internação em unidade de terapia intensiva, carga viral, após o tratamento, <i>remoção viral</i> , duração da internação e eventos adversos;

Foram consultadas as bases eletrônicas *The Cochrane Library* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) até 12 de abril de 2022 sem restrição de idioma.

3.2 Busca por Evidência

As estratégias de busca estão dispostas no quadro 2.

Quadro 2 - estratégias de busca

Base de dados	Estratégia de Busca
LILACS	Ivermectina AND Covid 19 AND Revisão OR Revisão Sistemática
BibliotecaCochrane	<p>("coronavirus") OR (covid-19)OR ("SARS CoV")OR ("2019 ncov")</p> <p>("ivermectin* OR stromectol* OR mectizan* OR "MK 933" OR MK933 OR eqvalan* OR soolantra* OR sklice* OR stromectal*OR ivomec*)</p> <p>Filtro: <i>Systematic Review</i></p>

Foram consideradas somente revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e revisões rápidas ou pareceres técnicos elaborados a partir de estudos clínicos randomizados, que são os mais adequados para responder à pergunta de pesquisa.

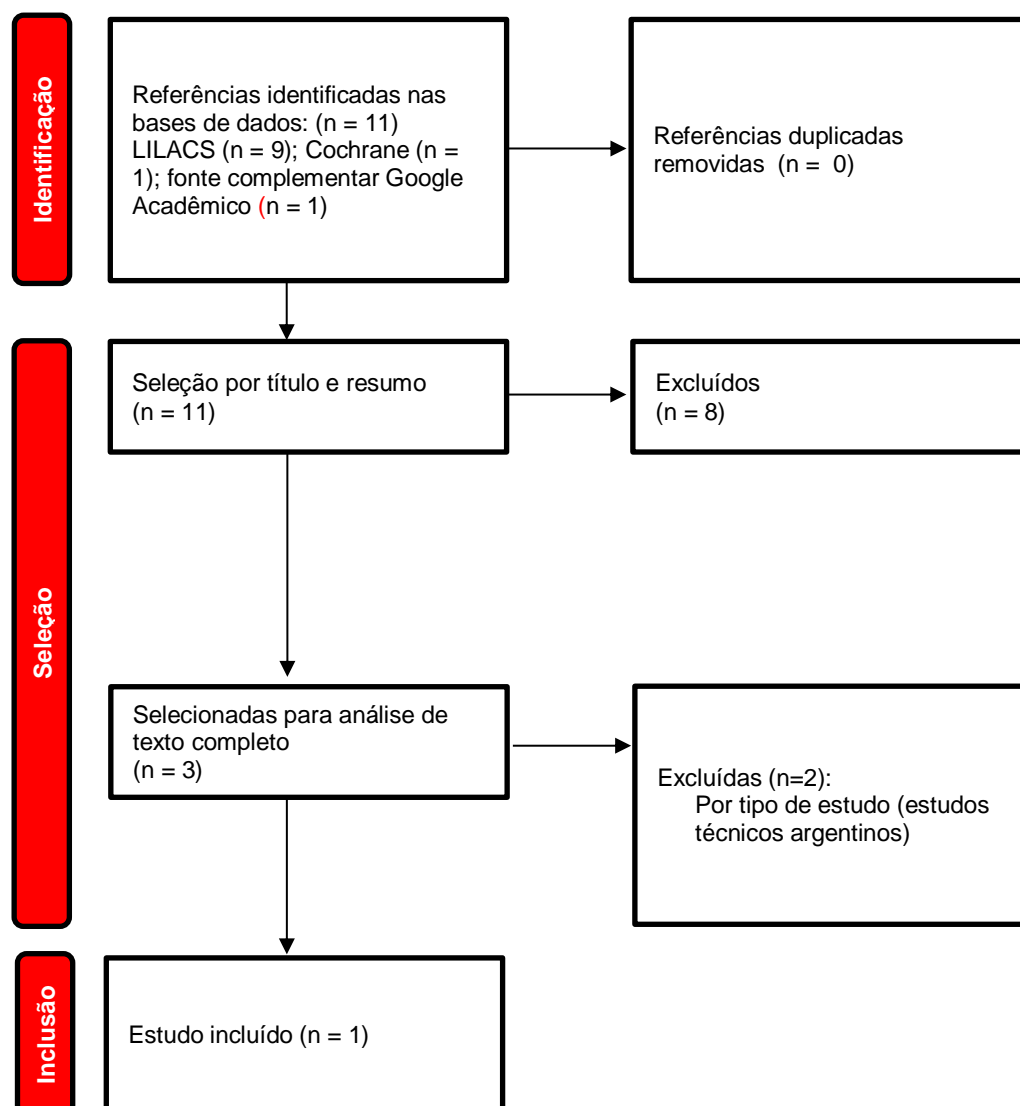
4. Resultados

4.1. Resultado da Análise de Evidência

Foram recuperados 10 artigos e selecionada uma revisão sistemática. O fluxograma de seleção

dos artigos encontra-se na figura 7.

Figura 7 - Fluxograma do processo de inclusão de estudos



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Foi incluída uma revisão sistemática com meta-análise(1) que avaliou catorze estudos clínicos randomizados. A população estudada incluiu 1.678 pessoas. A maioria dos estudos relatou uma idade média geral de 43 anos com intervalo médio de 28 a 62 anos e incluiu pessoas com muito pouca ou nenhuma comorbidade (por exemplo, obesidade). Este principal fator de risco para COVID-19 grave, só foi relatado em três estudos (16, 17, 18) Considerando a idade e as condições

pré-existentes como os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de COVID-19 grave, **a evidência atual não se aplica aos pacientes que estão em maior risco de morte por COVID-19" (grifo nosso)**. Os cenários considerados são "pacientes internados", "pacientes em regime ambulatorial" e pessoas expostas ao vírus.

Os comparadores utilizados foram os seguintes: Pacientes internados = Placebo ou cuidado-padrão; Pacientes em regime ambulatorial e Pacientes expostos ao Vírus = não tratamento.

A intervenção consistiu na administração de ivermectina por via oral em doses única ou múltiplas por até 5 dias. As doses fixas variaram de 12 a 24 mg por dia; as múltiplas de 100 µg/kg e 400 µg/kg.

O risco de viés foi avaliado com a ferramenta RoB 2.0 (na revisão sistemática) que avalia cinco tipos de vieses (processo de randomização, sigilo da alocação, perda de seguimento, risco de mensuração e risco de publicação) e um risco global por desfecho.

Dos 41 resultados (tipo de desfecho por estudo) 56,1% foram avaliados como "alguma preocupação" quanto ao risco global de viés pela ferramenta Rob 2.0. Desse total treze (31,7%) foram classificados com alto risco de viés devido à perda de dados e não cegamento da mensuração dos desfechos. No anexo 1 encontra-se o resultado desta avaliação.

Os autores realizaram um recorte desconsiderando os estudos com alto risco de viés. Tal análise foi denominada primária. Na análise secundária foram incluídos esses estudos.

4.2 Interpretação dos Resultados (Eficácia)

Os resultados dos desfechos de eficácia foram apresentados em três cenários: pacientes com Covid-19 internados, pacientes com Covid-19 em regime ambulatorial e pacientes expostos ao vírus.

1º:Cenário:pacientes internados com Covid-19

População: pessoas com doença moderada a grave (escala da OMS 4-9); todos os estudos que contribuíram para os resultados da tabela de resumo dos achados incluíram pessoas com a

doença moderada (escala da OMS 4 ou 5).

Intervenção: Ivermectina; dose diária variável

Comparador: Placebo ou cuidado padrão.

A tabela 3 apresenta os resultados dos principais desfechos de eficácia. Os demais desfechos constam no Anexo 2

Tabela 3 - Ivermectina comparada com placebo ou tratamento padrão pacientes internados com Covid-19 moderada a grave

Resultados	Efeitos absolutos antecipados* (IC 95%)		Efeito Relativo(95% IC)	Número de participantes
	Risco com placebo ou padrão de cuidado	Risco com Ivermectina		
Mortalidade por todas as causas até 28 dias	96 por1000	58 por 1000 (13 até 241)	RR 0,60 (0,14 até 2,51)	185 (2 RCTs)
Piora clínica: necessidade de ventilação mecânica invasiva até 28 dias	85 por 1000	47 por 1000 (9 por 220)	RR 0,55 (0,11 até 2,59)	185 (2 RCTs)
Duração da hospitalização (3)	A duração média da internação no grupo placebo foi de 9,7 dias	A duração média da internação no grupo ivermectina foi 0,1 dias a menos (2,43 dias a menos para 2,23 dias a mais)	MD-0,10 (-2,43 até 2,33)	45 (1 RCT)
Liberação viral em 7 dias (4)	292 por 1000	531 por 1000 (149 até 1000)	RR 1,82 (0,51 até 6,48)	159 (2 RCTs)

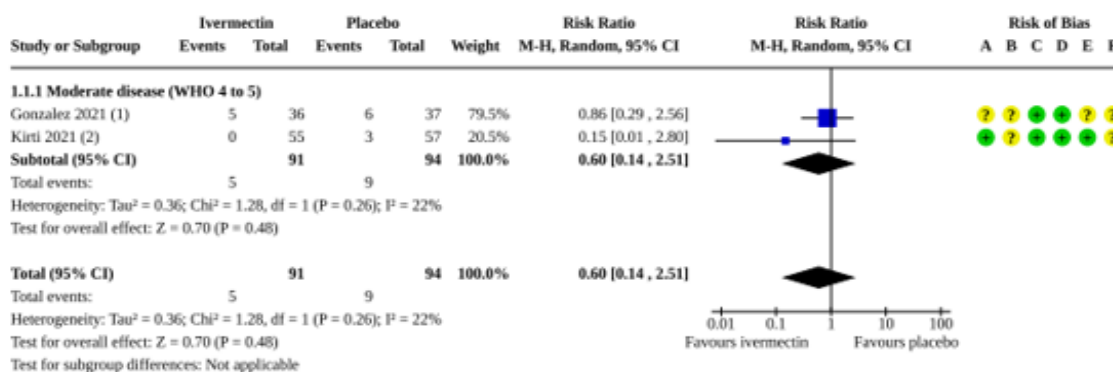
Observação: Resultados de análise primária que excluiu os estudos com risco de viés alto

Fonte: Adaptado de POPP et al. (2021)(1)

A certeza das evidências para os desfechos foi avaliada como muito baixa pelo GRADE, exceto o desfecho duração da hospitalização para o qual a certeza de evidência foi avaliada como baixa.

A figura 8 apresenta o gráfico de floresta e meta-análise do desfecho mortalidade por todas as causas até 28 dias (Análise Primária).

Figura 8 - Ivermectina comparada ao placebo ou cuidado padrão para indivíduos com Covid-19 moderada ou grave. Desfecho: Mortalidade por todas as causas até 28 dias (Análise Primária).



Footnotes

(1) Time point (28 days), participants (WHO 5), intervention (ivermectin 12 mg or 18 mg daily for 5 days), comparator (placebo)

(2) Time point (28 days), participants (WHO 4 to 5), intervention (ivermectin 12 mg daily for 2 days), comparator (placebo)

Risk of bias legend

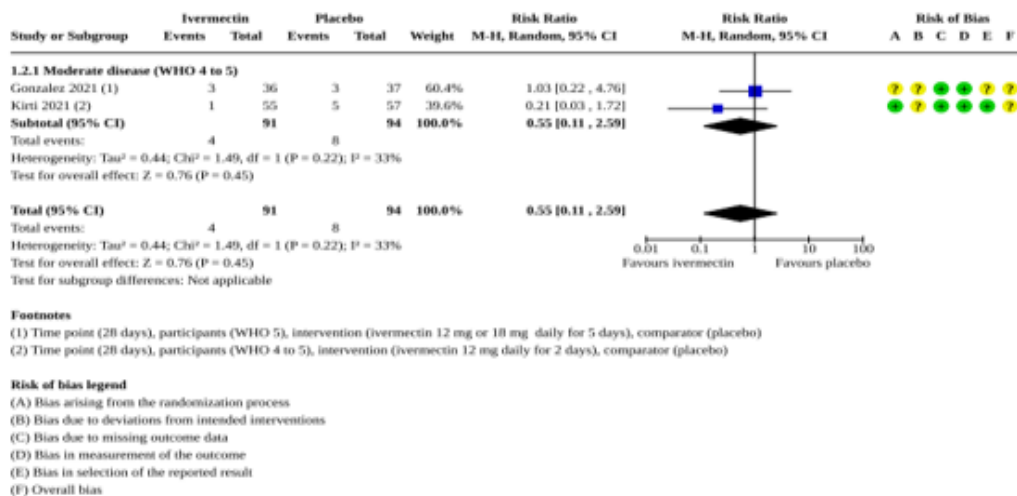
- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

Observação: Na análise primária foram excluídos os estudos com alto risco de viés
Fonte: Extraído de POPP et al. (2021)(1)

Conclusão: Não há certeza se a ivermectina reduz ou aumenta a mortalidade por todas as causas em até 28 dias em comparação com o placebo

A Figura 9 apresenta o gráfico de floresta e meta-análise do desfecho Piora Clínica: Necessidade de Ventilação Mecânica Invasiva até 28 dias.

Figura 9 - Ivermectina comparada ao placebo ou cuidado padrão para indivíduos com Covid-19 moderada ou grave. Desfecho: Piora Clínica - Necessidade de Ventilação Mecânica Invasiva até 28 dias (Análise Primária)

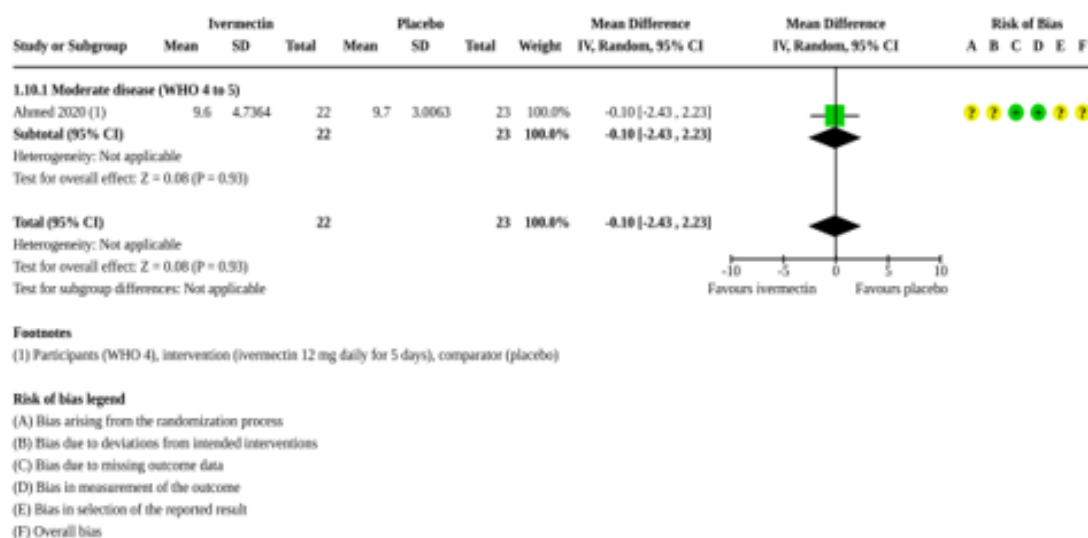


Observação: Na análise primária foram excluídos os estudos com alto risco de viés
 Fonte: Extraído de POPP et al. (2021)(1)

Conclusão: Não há certeza se a ivermectina reduz ou aumenta o desfecho piora clínica medida pela necessidade de ventilação mecânica invasiva até 28 dias

A Figura 10 apresenta os resultados da meta-análise do desfecho duração da hospitalização (análise primária)

Figura 10 - Ivermectina comparada ao placebo ou cuidado padrão para indivíduos com Covid-19 moderada ou grave. Desfecho Duração da Hospitalização (Análise Primária)

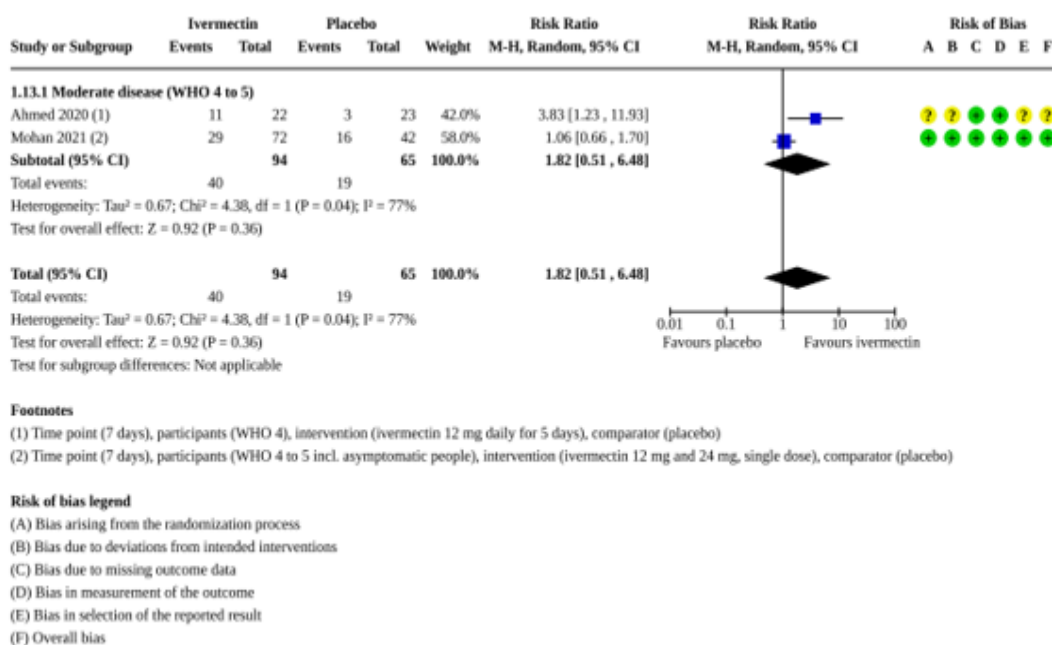


Observação: Na análise primária foram excluídos os estudos com alto risco de viés
 Fonte: Extraído de POPP et al. (2021)(1)

Conclusão: A ivermectina pode ter pouco ou nenhum efeito na duração da internação em comparação com o placebo

A Figura 11 apresenta os resultados da meta-análise do desfecho remoção viral até 7 dias (análise primária)

Figura 11 - Ivermectina comparada ao placebo ou cuidado padrão para indivíduos com Covid-19 moderada ou grave. Desfecho remoção viral até 7 dias (Análise Primária)



Observação: Na análise primária foram excluídos os estudos com alto risco de viés
 Fonte: Extraído de POPP et al. (2021)(1)

Conclusão: Não há certeza se a ivermectina aumenta ou reduz a depuração viral em sete dias em comparação ao placebo (RR 1,82, IC 95% 0,51 a 6,48; 2 estudos, 159 participantes; evidência de qualidade muito baixa).

2º Cenário: Pacientes em regime (tratamento) ambulatorial

População: pessoas com doença leve (escala da OMS 1-3); todos os estudos que contribuíram para os resultados da tabela de resumo dos achados incluíram pessoas com doença leve (escala da OMS 2 ou 3)

Intervenção: Ivermectina; dose diária variável

Comparador: placebo ou cuidado padrão.

A tabela 4 apresenta os resultados dos principais desfechos de eficácia em regime de tratamento ambulatorial. Os demais desfechos de segurança constam no Anexo3.

Tabela 4 - Ivermectina comparada com placebo ou tratamento padrão pacientes em regime ambulatorial com Covid-19 leva a moderada (análise primária*)

Resultados	Efeitos absolutos antecipados* (IC 95%)		Efeito Relativo(95% CI)	Número de participantes
	Risco com placebo ou padrão de cuidado	Risco com Ivermectina		
Mortalidade por todas as causas até 28 dias	5 por 1000	2 por 1000 (1 até 40)	RR 0,33 (0,01 até 8,05)	422 (2 RCTs)
Piora clínica: necessidade de ventilação mecânica invasiva até 14 dias	2 por 1000	5 por 1000 (0 até 122)	RR 2,97 (0,12 até 72,47)	398 (1 RCT)

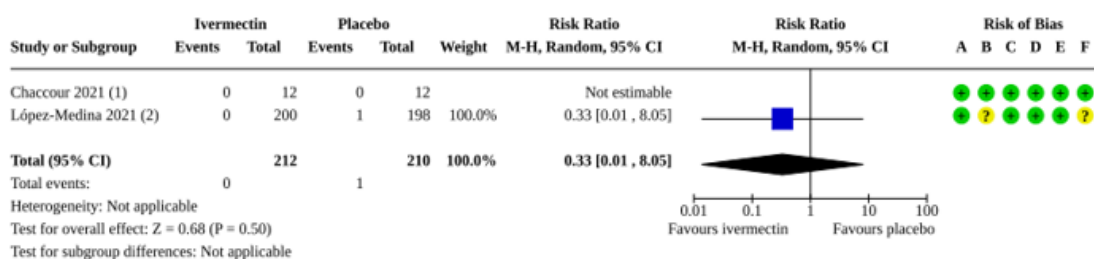
Observação: Resultados de análise primária que excluiu os estudos com alto risco de viés

Fonte: Adaptado de POPP et al. (2021)

As certezas de evidência para os desfechos do quadro acima foram avaliadas como muito baixa pelo GRADE.

A figura 12 apresenta o gráfico de floresta e os resultados da meta-análise do desfecho mortalidade por todas as causas até 28 dias (análise primária)

Figura 12 - Ivermectina comparada ao placebo ou cuidado padrão para indivíduos com Covid-19 leve Desfecho mortalidade por qualquer causa até 28 dias (análise primária)*



Footnotes

(1) Time point (28 days), participants (WHO 2 to 3), intervention (ivermectin 0.4 mg/kg, single dose), comparator (placebo)

(2) Time point (21 days), participants (WHO 2 to 5, < 1% participants at WHO 4 and 5), intervention (ivermectin 0.3 mg/kg daily for 5 days), comparator (placebo)

Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

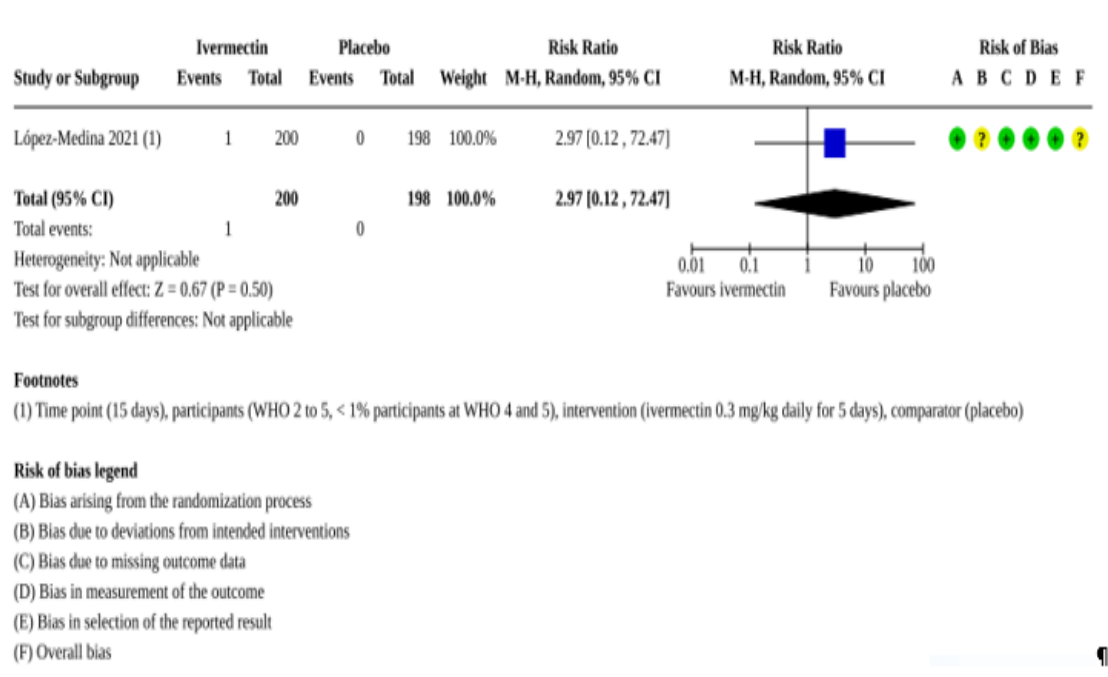
Fonte: Extraído de POPP et al. (2021)(1)

Observação: *Na análise primária foram excluídos os estudos com altos risco de viés

Conclusão: Não há certeza se a ivermectina reduz ou aumenta a mortalidade por todas as causas em até 28 dias em comparação com o placebo

A figura 13 apresenta o gráfico de floresta e os resultados da meta-análise do desfecho piora clínica – necessidade de ventilação mecânica invasiva até 14 dias, pacientes com quadro leve.

Figura 13 - Ivermectina comparada ao placebo ou cuidado padrão para indivíduos com Covid-19 leve. Desfecho: Piora clínica - necessidade de ventilação mecânica invasiva até 14 dias (análise primária)*



Observação: *Na análise primária foram excluídos os estudos com altos risco de viés
Fonte: Extraído de POPP et al. (2021)(1)

Conclusão: Não há certeza se a ivermectina reduz ou aumenta a piora clínica medida pela necessidade de ventilação mecânica invasiva em até 28 dia comparado ao placebo

3º Cenário: Prevenção (ambiente ambulatorial ou hospitalar), pacientes expostos ao vírus

No único estudo incluído (304 pessoas) nenhum paciente faleceu em qualquer um dos braços; desta forma a medida de efeito RR para o desfecho mortalidade por qualquer causa até 28 dias não pode ser calculada.

Os demais desfechos constam do Anexo 4

4.3 Interpretação Resultados (Segurança)

A tabela 5 apresenta o desfecho eventos adversos (qualquer grau) até 28 dias para pacientes com Covid-19 internados e em ambiente ambulatorial. Os demais desfechos de segurança são apresentados nos Anexos 2 e 3.

Tabela 5 - Ivermectina comparada com placebo ou tratamento padrão em pacientes internados, e em ambiente ambulatorial com Covid-19 leve a grave. Eventos Adversos até 28 dias

<u>Resultados</u>	<u>Efeitos absolutos antecipados* (IC 95%)</u>		<u>Efeito Relativo(95% CI)</u>	<u>Número de participantes</u>
	<u>Risco com placebo ou padrão de cuidado</u>	<u>Risco com Ivermectina</u>		
<u>Eventos adversos (qualquer grau) até 28 dias/Pacientes Internados com Covid-19</u>	<u>115 por 1000</u>	<u>139 por 1000</u>	<u>RR 1,21</u>	<u>152</u>
		<u>(58 até 342)</u>	<u>(0,50 até 2,97)</u>	<u>(1 RCT)</u>
<u>Eventos adversos (qualquer grau) até 28 dias/Pacientes em tratamento Ambulatoril com ICovid-19</u>	<u>790 por 1000</u>	<u>751 por 1000</u>	<u>RR 0,95</u>	<u>422</u>
		<u>679 até 830)</u>	<u>0,86 a 1,01)</u>	<u>(2 RCT</u>

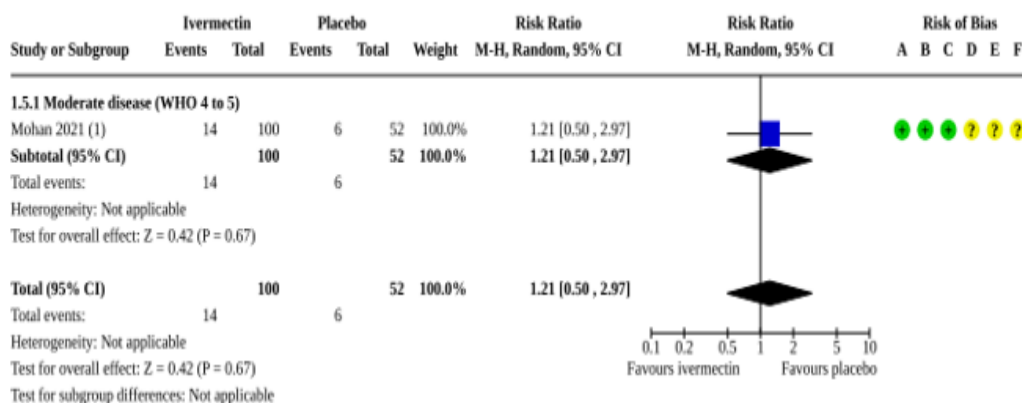
Observação: Resultados de análise primária que excluiu os estudos com altos risco de viés

Fonte: Adaptado de POPP et al. (2021)

A certeza das evidências para os desfechos foram avaliadas como muito baixa e baixa pelo GRADE, respectivamente, nos cenários pacientes internados e em regime ambulatorial.

A figura 14 apresenta o gráfico de floresta e os resultados da meta-análise do desfecho eventos adversos até 28 dias em pacientes internados com Covid-19.

Figura 14 - Ivermectina comparada com placebo ou tratamento padrão pacientes internados com Covid-19 moderada e grave. Desfecho Eventos Adversos (qualquer grau até 28 dias)



Footnotes

(1) Time point (14 days), participants (WHO 4 to 5 incl. asymptomatic people), intervention (ivermectin 12 mg and 24 mg, single dose), comparator (placebo)

Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

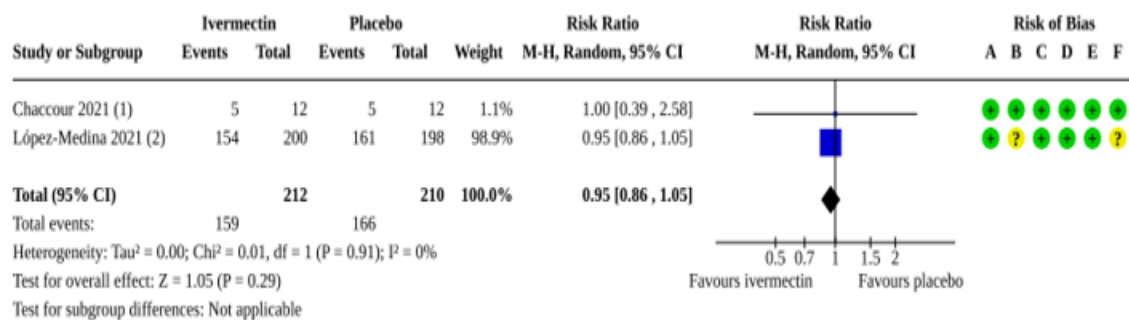
Observação: Na análise primária foram excluídos os estudos com altos risco de viés

Fonte: Extraído de POPP et al. (2021)(1)

Conclusão: Não há certeza se a ivermectina reduz ou aumenta os eventos adversos em qualquer grau até 28 dias

A figura 15 apresenta o gráfico de floresta e os resultados da meta-análise do desfecho eventos adversos até 28 dias em pacientes tratados em ambiente ambulatorial com Covid-19.

Figura 15. Ivermectina comparada com placebo ou tratamento padrão pacientes em regime ambulatorial com Covid-19 leve.



Footnotes

(1) Time point (28 days), participants (WHO 2 to 3), intervention (ivermectin 0.4 mg/kg, single dose), comparator (placebo)

(2) Time point (21 days), participants (WHO 2 to 5, < 1% participants at WHO 4 and 5), intervention (ivermectin 0.3 mg/kg daily for 5 days), comparator (placebo)

Risk of bias legend

- (A) Bias arising from the randomization process
- (B) Bias due to deviations from intended interventions
- (C) Bias due to missing outcome data
- (D) Bias in measurement of the outcome
- (E) Bias in selection of the reported result
- (F) Overall bias

1

Conclusão: A ivermectina pode ter pouco ou nenhum efeito em qualquer evento adverso até 28 dias.

4.3 Qualidade metodológica da revisão sistemática (Amstar 2)

Com base nos requisitos da ferramenta Amstar 2 (31) cuja avaliação é apresentada no Apêndice 1, a revisão sistemática foi considerada com qualidade metodológica moderada.

5. Recomendações Nacionais e Internacionais

Recomendações da OMS, atualizadas em 31 de março de 2021 (OMS 2021b); Agência Europeia de Medicamentos, atualizada em 22 de março de 2021 (EMA 2021); Sociedade de Doenças Infecciosas da América, atualizada em 13 de fevereiro de 2021 (IDSA 2021); e o COVID Management Guidelines India Group, atualizado em 15 de maio de 2021 (COVID Guidelines India 2021), concordam que a ivermectina só deve ser usada para o tratamento do COVID-19 no contexto de ensaios clínicos(1).

Não foram encontradas recomendações sobre o uso da ivermectina em pacientes com Covid-19 no *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Scottish Medicines Consortium Consortium* (SMC) e *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBAC)(32).

O informe nº4 da *Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud* - CONETEC (Argentina) foi atualizado em fevereiro de 2022. Considerou que não há motivos para a incorporação da Ivermectina visto o elevado nível de incerteza sobre o desfecho mortalidade e que este medicamento poderia não ter efeitos relevantes sobre os desfechos relacionados a melhora clínica e tempo de internação.

A ANVISA por intermédio da nota de esclarecimento nº 20 de 16/07/2020 ressaltou que as indicações aprovadas para a Ivermectina são aquelas constantes da bula e que o uso deste medicamento para indicação não previstas é de escolha e responsabilidade do médico prescritor.

6. Discussão

A revisão sistemática (1) utilizada como base para este parecer foi avaliada com qualidade metodológica moderada (Amstar 2) e com base nas atuais evidências concluiu que há uma incerteza sobre a eficácia e a segurança da ivermectina usada para tratar ou prevenir COVID-19. Os estudos que foram inconcluídos são pequenos e poucos. Vários estudos estão em andamento e poderiam produzir respostas mais claras nas atualizações de revisão. No geral, as evidências confiáveis disponíveis não suportam o uso de ivermectina para tratamento ou prevenção de COVID-19. Soma-se a isso a baixa qualidade de evidência dos estudos visto que a maioria dos 41 resultados dos estudos incluídos (56,1%) tinha algum nível de preocupação com o risco de viés. Treze (31,7%) resultados apresentaram um alto risco de viés.

Entretanto foi apontado que ensaios registrados mais recentemente estavam propondo um número muito maior de participantes. Com tamanhos de grupo que variam dentro dos milhares, esses ensaios poderiam ajudar a aumentar a certeza das evidências sobre a eficácia e a segurança da ivermectina.

O sistema COVID-NET é um sistema de vigilância populacional que coleta dados sobre

internações associadas ao COVID-19 em laboratório entre crianças e adultos por meio de uma rede de mais de 250 hospitais de atendimento, em diferentes regiões dos Estados Unidos. Com base neste sistema a taxa de internações mensais associadas ao COVID-19 por 100.000 habitantes em adultos ≥ 18 anos (novembro de 2021) é de 190/100.000 habitantes por mês em não vacinados em comparação com 12,6/100.000 habitantes por mês naqueles com um calendário completo de vacinação(33). Portanto, pode-se concluir que a vacinação é a estratégia mais eficaz para evitar internações, com uma redução de aproximadamente dez vezes no risco de sofrer esse desfecho (9).

7.Conclusão

De acordo com as evidências científicas disponíveis, a ivermectina não está recomendada para o tratamento da Covid-19.

8. Referências

1. Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, Gould S, Kranke P, Meybohm P, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane database Syst Rev.* 2021;7:CD015017.
2. Souza ASR, Amorim MMR, Melo AS de O, Delgado AM, Florêncio ACMC da C, de Oliveira TV, et al. General aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev Bras Saude Matern Infant.* 2021;21:S47–64.
3. Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr (Rio J) [Internet].* 2021;97(1):7–12. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.08.001>
4. Diagnosis of COVID-19 in clinical analysis laboratories. *Research, Society and Development, [S. l.], v. 11, n. 1, p. e49511125286, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i1.25286.* Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/25286>.
5. Taleghani N, Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. *Biosens Bioelectron [Internet].* 2021;174:112830. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112830>
6. Alves JF. Revisão Bibliográfica sobre evidências científicas da possível ação da ivermectina frente ao SARS-CoV-2. TCC, Curso de Graduação Farmácia-Bioquímica, Araraquara, 2021.
7. Huang Y, Yang C, Xu X feng, Xu W, Liu S wen. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin [Internet].* 2020;41(9):1141–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>
8. Health W, Headquarters O. Enhancing response to Omicron SARS-CoV-2 variant : Technical brief and priority actions for Member States ([https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states)). 2022;(January):1–28.
9. Luis J, Rocha L, Waib LF, Carrilho CM, Margareth S, Lobo A et al. Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com Covid-19 *Journal_ Infection_ Control.* 2020;9(2). Disponível em http://www.abennacional.org.br/site/wp-content/uploads/2020/05/Journal_Infection_Control.pdf
10. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med.* 2020;288(3):335–44.
11. Saúde MDA. Boletim epidemiológico especial. 2022;
12. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–207.

13. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) Continuing Education Activity. 2021.
14. Sumense JS. Carga Viral Absoluta de Sars-Cov-2 e sua relação com Sintomas e Desfechos Clínicos em Pacientes Infectados. TCC, Cursos de Ciências da Vida e da Natureza (ilacvn). Foz do Iguaçu, 2021
15. Coltart CEM, Collet-fenson LB. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Co sua nnect , the company ' s public news and information. 2020;(January):56–80.
16. Jing R, Kudinha T, Zhou ML, Xiao M, Wang H, Yang WH, et al. Laboratory diagnosis of COVID-19 in China: A review of challenging cases and analysis. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2021;54(1):17–26. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.10.004>
17. Li C, Zhao C, Bao J, Tang B, Wang Y, Gu B. Laboratory diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020;510(June):35–46. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.045>
18. Baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal , ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. 2022;
19. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 - Capítulo 2: Tratamento Farmacológico. Relatório Recom Protoc Clínicos e Diretrizes Ter [Internet]. 2021;1–101. Available at: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2021/maio/26/20210517_Relatorio_Diretrizes_Brasileira_Covid_Capitulo_1_CP_36.pdf
20. Ministério da Saúde. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com COVID-19. Relatório Recom Protoc Clínicos e Diretrizes Ter [Internet]. 2021;1–155. Available at: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2021/maio/26/20210517_Relatorio_Diretrizes_Brasileira_Covid_Capitulo_1_CP_36.pdf
21. Santos HLPC dos, Maciel FBM, Junior GMS, Martins PC, Prado NM de BL. Gastos públicos com internações hospitalares para tratamento da covid-19 no Brasil em 2020. *Rev Saude Publica*. 2021;55:52.
22. Dides I. Tabela 1– Operadoras e Beneficiários da Amostra por Modalidade de Operadora Fonte: SIB/ANS, prévia de abril de 2021 e ANS/RI, maio de 2021. 2021;1–27.
23. Campbell WC, Fisher MH, Stapley EO, Albers-Schonberg G, Jacob TA. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent. *Science* (80-) [Internet]. 1983;221(4613):823–8.

Available at: <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/221/4613/823>

24. Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA. Ivermectin: Pharmacology and application in dermatology. *Int J Dermatol.* 2005;44(12):981–8.
25. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: Keeping rigor in times of urgency. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1156–7.
26. 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;178(April):3–6.
27. Cerdelga MS 1.8326.0327. Bula do Profissional de Saúde. *Bulário Eletrônico ANVISA [Internet].* 2021;1–13. Available at: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Cerdelga>
28. Zeeshan Khan Chachar A, Ahmad Khan K, Asif M, Tanveer K, Khaqan A, Basri R. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. *Int J Sci.* 2020;9(09):31–5.
29. Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, Alonso DF, et al. Antiviral Effect of High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19: A Pilot Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre Trial. *SSRN Electron J.* 2020;
30. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms among Adults with Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2021;325(14):1426–35.
31. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:1–9.
32. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação do Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. No 2019/1 [Internet]. 2019;1:1–20. Available at: <chrome-extension://dagcmkpagjilhakfdhnbomgmjdpkdklff/enhanced-reader.html?pdf=https%3A%2F%2Fbrxt.mendeley.com%2Fdocument%2Fcontent%2Fde9dc97-e038-3a64-999b-8fdf1699a4b0%0Amoz-extension://49275573-6aab-4b60-a5da-2b3c5083f8bb/enhanced-reader.html?openApp&pd>
33. Salud CN de E de T de. Ivermectina para el tratamiento de pacientes con COVID-19. 2022; Available at: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/62xzu>

9.APÊNDICES

APÊNDICE 1-DESCRIÇÃO DOS ITENS E JULGAMENTO (Amstar 2)

AMSTAR 2

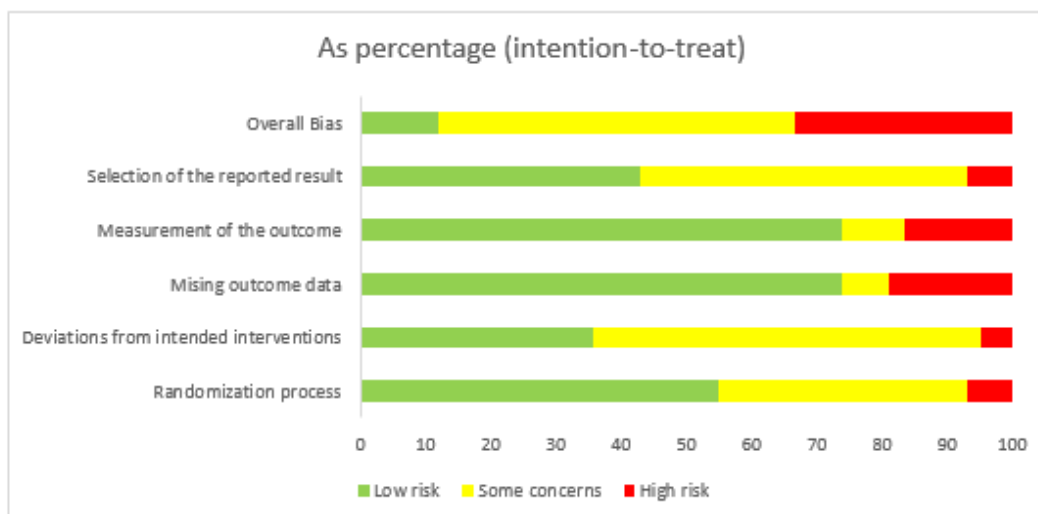
Item	Descrição Sucinta Item AMSTAR-2	Sim	Julgamentos		
			Parcialmente Sim	Não	"Não aplicável"
1	Questões de pesquisa e critérios de inclusão	X			
2	Design a priori	X			
3	Justificativas para a seleção do desenho do estudo				
4	Estratégias de busca	x			
5	Seleção de estudo em duplicata	x			
6	Extração de dados em duplicata.	X			
7	Referência aos estudos excluídos	X			
8	Características dos estudos incluídos	x			
9	Técnica para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos		X ⁽¹⁾		
10	Relato da fonte de financiamento para os estudos incluídos	X			
11	Métodos para analisar resultados	x			
12	Avaliação do impacto do risco de viés nos resultados da metanálise	x			
13	Consideração do risco de viés na interpretação e discussão dos resultados	X			
14	Discussão e explicação da heterogeneidade	x			
15	Investigação do viés de publicação	x		X ⁽²⁾	
16	Relato do conflito de interesses dos autores	x			
Soma		14	1	1	0

(1) Não há garantia de que não houve "seleção do resultado relatado entre múltiplas medidas ou análises de um resultado especificado"

(2) Não foram realizados testes gráficos, embora há uma discussão forte sobre este possível viés que poderá ser mitigada numa atualização próxima

Observação: Adaptado a partir das tabelas 1 e 2 de Latorraca C et al. 2019

10. ANEXOS

ANEXO 1- Resultado da Avaliação do Risco de Viés

Fonte: Extraído de Popp et al (2021) disponível em DOI: 10.5281/zenodo.5118956

ANEXO 2- Resultados de todos os desfechos de eficácia e segurança para pacientes internados por Covid-19 do estudo de Popp et al, 2021

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1.1 All-cause mortality up to 28 days (primary analysis)	2	185	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.60 [0.14, 2.51]
1.2 Worsening of clinical status – need for invasive mechanical ventilation up to 28 days (primary analysis)	2	185	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.55 [0.11, 2.59]
1.3 Worsening of clinical status – need for oxygen up to 28 days (primary analysis)	1	45	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Not estimable
1.4 Improvement of clinical status – participants discharged without respiratory deterioration or death at 28 days (primary analysis)	1	73	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.03 [0.78, 1.35]
1.5 Any adverse events within 28 days (primary analysis)	1	152	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.21 [0.50, 2.97]
1.6 Any adverse events within 28 days (secondary analysis)	4	314	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.04 [0.61, 1.79]
1.7 Serious adverse events within 28 days (primary analysis)	2	197	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.55 [0.07, 35.89]
1.8 Serious adverse events within 28 days (secondary analysis)	3	242	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.55 [0.07, 35.89]
1.9 Admission to intensive care unit (primary analysis)	2	143	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.53 [0.11, 2.51]
1.10 Duration of hospitalization (primary analysis)	1	45	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.10 [-2.43, 2.23]
1.11 Viral clearance at 3 days (primary analysis)	2	170	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) Risk	1,02 (0,45, 2,32)
1.12 Viral clearance at 3 days (secondary analysis)	4	288	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.73 [0.59, 5.04]
1.13 Viral clearance at 7 days (primary analysis)	2	159	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.82 [0.51, 6.48]
1.14 Viral clearance at 7 days (secondary analysis)	4	265	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1,19 (0,76,1,86)
1.15 Viral clearance at 14 days (primary analysis)	1	45	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1,97 (1,13, 1,45)
1.16 1.15 Viral clearance at 14 days (secondary analysis)	2	69	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2,07 (1,28 ,2,33)

Fonte: Extraído de Popp et al, 2021

ANEXO 3-Resultados de todos os desfechos de eficácia e segurança para pacientes em tratamento ambulatorial por Covid-19 do estudo de Popp et al, 2021

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
2.1 All-cause mortality up to 28 days (primary analysis)	2	422	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.33 [0.01, 8.05]
2.2 Worsening of clinical status – need for invasive mechanical ventilation up to 14 days (primary analysis)	1	398	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.97 [0.12, 72.47]
2.3 Worsening of clinical status – need for non-invasive mechanical ventilation or high flow up to 14 days (primary analysis)	1	398	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Not estimable
2.4 Symptom resolution – number of participants with symptoms resolved up to 14 days (primary analysis)	1	398	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.04 [0.89, 1.21]
2.5 Duration to symptom resolution (secondary analysis)	1	62	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-1.02 [-2.76, 0.72]
2.6 Any adverse events within 28 days (primary analysis)	2	422	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.95 [0.86, 1.05]
2.7 Serious adverse events within 28 days (primary analysis)	2	422	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.99 [0.14, 6.96]
2.8 Viral clearance at 7 days (primary analysis)	1	24	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	3.00 [0.13, 67.06]
2.9 Viral clearance at 14 days (secondary analysis)	1	40	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.95 [0.79, 1.13]

Fonte: Extraído de Popp et al, 2021

ANEXO 4 - Resultados de todos os desfechos de eficácia para pacientes expostos

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
3.1 Development of clinical COVID-19 symptoms (secondary analysis)	1	304	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.13 [0.08, 0.21]
3.2 Any adverse events within 14 days (secondary analysis)	1	304	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	11.50 [0.68, 193.21]

Fonte: Extraído de Popp et al, 2021