

NITAZOXANIDA NO TRATAMENTO DE 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 Sírio-Libanês (NATS-HSL) e o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV).

Autores

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

Citar como: Matuoka JY, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Stein C, Falavigna M, Bagattini AM, Pachito DV, Colpani V, Riera R, Oliveira Jr HA. Nitazoxanida no tratamento de covid-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em:

<https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/22/nitazoxanida-para-tratamento-de-covid-19/>.

Acessado em [acrescentar dia, mês e ano].

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

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

São Paulo, 09 de junho de 2020.

RESUMO

Contexto: A covid-19 é uma pandemia de risco muito alto a nível global pela OMS. Até o momento não existem terapias específicas, embora diferentes tratamentos estejam em investigação. Mais recentemente, tem havido crescente interesse no uso da nitazoxanida no tratamento de covid-19, dada sua atividade antiviral de amplo espectro. **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da nitazoxanida para covid-19. **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*). **Resultados:** Após o processo de seleção, foram avaliados onze estudos clínicos em andamento e dois estudos *in vitro*. **Conclusão:** Dois estudos *in vitro* mostram possível ação da nitazoxanida contra SARS-CoV-2. Onze estudos com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da nitazoxanida no tratamento de covid-19 estão em andamento. Devido à ausência de evidência clínica sobre o uso deste medicamento para o tratamento de infecção pelo novo coronavírus, não é possível recomendar seu uso como terapia para covid-19.

Palavras-chave: Covid-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; Nitazoxanide; antiparasitic agents.

CONTEXTO

Em dezembro de 2019, foi notificado um cluster de indivíduos com pneumonia de origem desconhecida na região de Wuhan, na China. Por meio de análises moleculares, evidenciou-se que o agente patológico era um novo betacoronavírus, o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), estruturalmente semelhante ao SARS-CoV e ao *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) (1–3).

O SARS-CoV-2 causa a doença do coronavírus 2019 (covid-19). Sintomas iniciais incluem febre, tosse seca e fadiga, podendo evoluir para desconforto respiratório e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) (2–4). Desde dezembro de 2019, o SARS-CoV-2 já foi responsável por mais de seis milhões de infecções e mais de 371 mil óbitos no mundo (5).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), não existem evidências que embasem o uso de um tratamento específico. O manejo da doença é feito por meio da prevenção de contaminação, com isolamento social, medidas de higiene; detecção precoce; monitoramento; e tratamento de suporte (6–8).

O rápido aumento do número de casos e o elevado número de mortes, com grande impacto sobre a saúde pública e a economia dos diferentes países resultam em urgência na identificação de um tratamento eficaz contra a doença (9,10). A OMS e os pesquisadores atualmente estão buscando identificar medicamentos que são atualmente utilizados para o tratamento de outras doenças, com perfil de segurança aceitável (10). Mais recentemente, tem se discutido acerca do uso de nitazoxanida para o tratamento de covid-19. Inicialmente, este medicamento era utilizado para tratamento de infecções parasitárias, mas mais recentemente, descobriu-se que ele tem ação antiviral de amplo espectro (11,12).

Estudos *in vitro* e em modelos animais mostraram que este medicamento tem ação antiviral contra coronavírus murino, bovino e entérico humano, de modo que pesquisadores sugerem que a nitazoxanida seja investigada em estudos clínicos para o tratamento de infecções respiratórias por coronavírus (13).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

A nitazoxanida (2-acetiloxi-N-(5-nitro-2-tiazolil) benzamida) é um agente antiparasitário sintético de amplo espectro indicado para o tratamento de (14):

- Gastroenterites virais provocadas por rotavírus e norovírus (14);
- Helmintíases provocadas por nematódeos, cestódeos e trematódeos, como: *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Trichuris trichiura*, *Taenia sp* e *Hymenolepis nana* (14);
- Amebíase, para tratamento da diarreia por amebíase intestinal aguda ou disenteria amebiana causada pelo complexo *Entamoeba histolytica/díspar* (14);
- Giardíase, para tratamento da diarreia causada por *Giardia lamblia* ou *Giardia intestinalis* (14);
- Criptosporidíase, para tratamento da diarreia causada por *Cryptosporidium parvum* (14);
- Blastocistose, balantidíase e isosporíase, causadas, respectivamente, por *Blastocystis hominis*, *Balantidium coli* e *Isospora belli* (14).

Acredita-se que a atividade antiprotozoária e vermífuga do composto ocorra pela interferência no metabolismo energético anaeróbico do parasita. Entretanto, o mecanismo de ação não está completamente elucidado, de modo que outros mecanismos possam estar envolvidos. A atividade antiviral se dá pela inibição da replicação viral (14).

A nitazoxanida está contraindicada para pacientes com doença hepática ou renal e indivíduos com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula. Em apresentação de comprimido revestido, esta contraindicada para crianças menores de 12 anos e, em caso de pó para suspensão oral, há contraindicação para menores de um ano (14).

Reações adversas comuns incluem dor abdominal do tipo cólica, diarreia, náusea, vômito e dor de cabeça. Com menor frequência, pode ocorrer reação alérgica, aumento dos níveis sanguíneos de transaminase glutâmica pirúvica, anemia, aumento do apetite, aumento da creatinina no sangue, hiperidrose, tontura, coloração amarelo claro no olho, febre, flatulência, hipertensão, prurido, rinite, aumento das glândulas salivares, taquicardia, coloração amarelada ou amarelo-esverdeada da urina ou esperma (14).

JUSTIFICATIVA

As recentes discussões sobre o uso da nitazoxanida para o tratamento de covid-19, bem como a emergente necessidade de identificar um tratamento eficaz para a doença, levaram à necessidade de avaliar as evidências diretas e indiretas disponíveis desta terapêutica.

Para 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 a nitazoxanida tratamento de covid-19.

OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de nitazoxanida para o tratamento de covid-19.

PERGUNTA ESTRUTURADA (acrônimo PICOS)

O medicamento nitazoxanida é eficaz e seguro para o tratamento de covid-19?

- P (população): Pessoas infecção covid-19 confirmada.
- I (intervenção): Nitazoxanida
- C (comparadores): Placebo, tratamento convencional ou outros tratamentos ativos.

- O (*outcomes*, desfechos): Desfechos de eficácia e segurança detalhados adiante.
- S (*studies*, estudos): Ensaio clínico randomizado, estudo de coorte e de caso controle, séries e relatos de caso, estudos com modelos animais e *in vitro*.

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 Moinhos de Vento (NATS-HMV).

Critérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participantes

Pacientes (adultos e crianças) com suspeita ou diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2. Na ausência de evidência direta para estes pacientes, estudos com pacientes com infecção por SARS-CoV ou MERS-CoV foram considerados para inclusão.

(b) Tipo de intervenção

Nitazoxanida em monoterapia ou em associação com outras intervenções, desde que seja possível avaliar o efeito isolado deste medicamento.

(c) Tipos de estudos

Tendo em conta o número limitado de estudos que possa ter sido publicado até o momento e que o objetivo desta revisão é mapear o conhecimento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, 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 experimentais pré-clínicos ou estudos em animais e *in vitro* foram considerados apenas na ausência de qualquer estudo clínico em humanos.

Critérios para exclusão de estudos

Publicações em outros idiomas que não inglês, espanhol e português foram excluídos devido à necessidade de resposta rápida.

Desfechos

Foram considerados nesta revisão rápida quaisquer desfechos clínicos e laboratoriais conforme relatados pelos estudos incluídos e priorizando os seguintes;

Primários

- Mortalidade relacionada à infecção por SARS-CoV-2 (covid-19);
- Eventos adversos (EA) graves;
- Síndrome respiratória aguda por SARS-CoV-2 (covid-19).

Secundários

- Mortalidade geral (por todas as causas);
- Internação em unidade de terapia intensiva;
- Necessidade de ventilação mecânica invasiva;
- Eventos adversos não graves;
- Qualidade de vida.

Terciários:

- Desfechos laboratoriais ou de exames de imagem;
- Tempo de internação hospitalar;
- Tempo de internação em unidade de terapia intensiva.

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

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

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

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

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

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)
- WHO ICTRP (<https://www.who.int/ictrp/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 no quadro do **Apêndice 1**. Não foram utilizados filtros restrições de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram realizadas em 17 de abril de 2020 e atualizadas em 29 de maio de 2020.

Busca manual

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

Seleção dos estudos

Na primeira versão, o processo de seleção dos estudos foi realizado por duas revisoras independentes, e qualquer divergência foi resolvida por consenso. Nesta atualização, apenas uma revisora realizou o processo de seleção, seguindo os critérios pré-estabelecidos. 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>) (15).

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 (17);
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I (18);
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I (18);
- 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 (19);
- Estudos *in vitro* não foram avaliados quanto à sua qualidade metodológica devido à inexistência de ferramenta padronizada e validada.

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. Os dados dos desfechos avaliados pelos estudos incluídos foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e

outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância e (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p), quando disponíveis.

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Considerando a ausência de estudos clínicos que tenham investigado a nitazoxanida na população de interesse, não foi possível avaliar a certeza do corpo de evidências pelo GRADE.

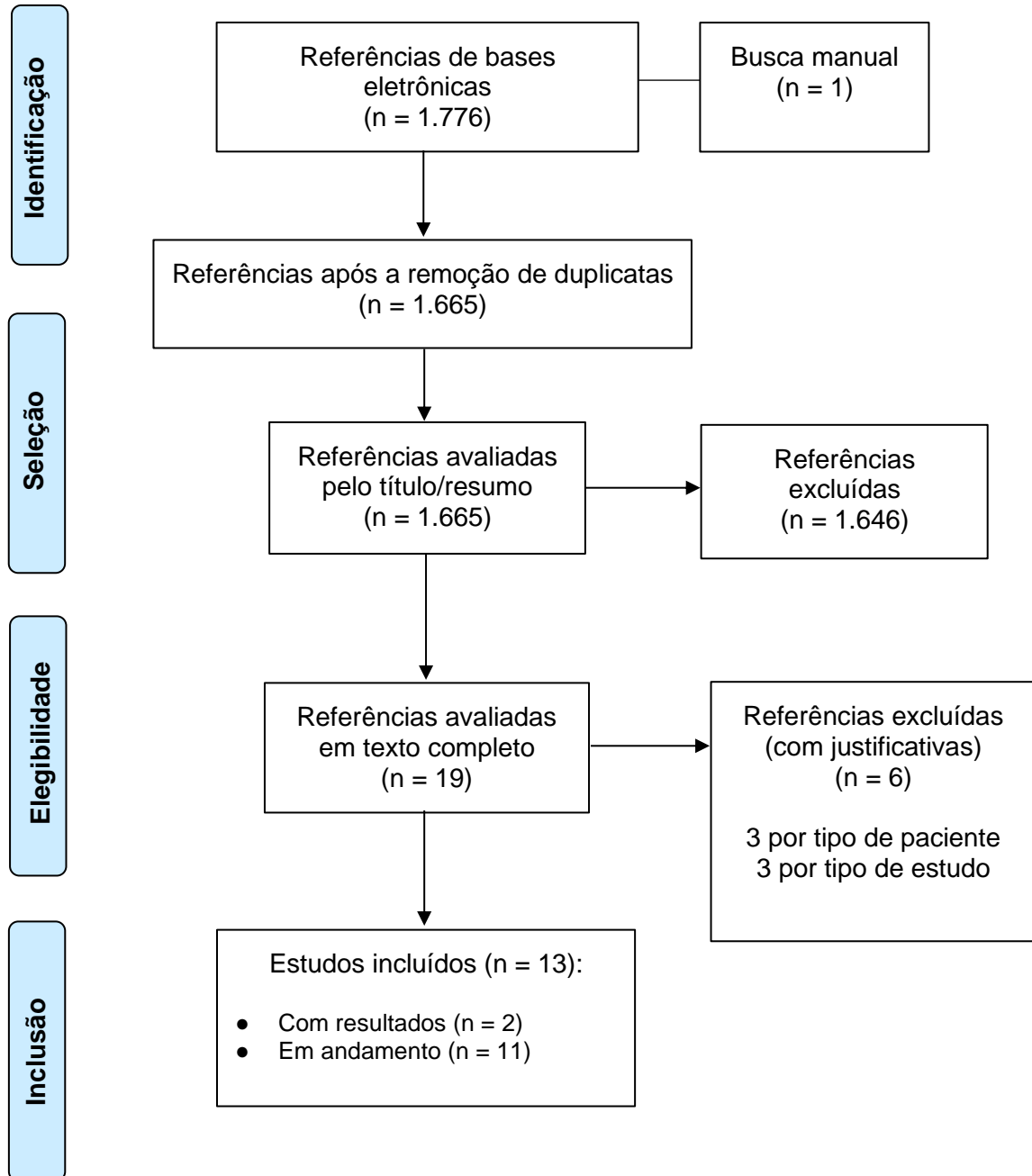
RESULTADOS

Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 1.776 referências e um estudo foi incluído por busca manual. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 112 referências duplicadas (referências idênticas) e 1.646 referências que não estavam de acordo com a pergunta PICOS após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A leitura do texto completo das 19 referências selecionadas confirmou a elegibilidade de 11 estudos clínicos em andamento e dois estudos com resultados (20,21). Seis referências foram excluídas (11,13,22–25) e as razões para exclusão estão apresentadas no **Apêndice 2**.

O fluxograma do processo de seleção está apresentado na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos.



Foram localizados dois estudos *in vitro* que avaliaram os efeitos da nitazoxanida contra o SARS-CoV-2 (20,21). Em um dos estudos, observou-se que a nitazoxanida apresentou atividade *in vitro* contra células infectadas por SARS-CoV-2 em concentrações micromolares baixas ($EC_{50} = 2,12 \mu M$, EC_{50} : Concentração Eficaz Média), de modo que os autores consideram adequado investigar o uso desta molécula no tratamento de covid-19 (20).

Em outro estudo que avaliou a atividade da nitazoxanida contra o SARS-CoV-2, os autores estimaram, a partir do estudo de Wang et al., 2020 (20), os valores de EC_{90} e calcularam a razão entre a concentração plasmática máxima da nitazoxanida e o EC_{90} (Concentração Eficaz para suprimir 90% dos vírus). Em concentrações máximas, o medicamento excedeu a EC_{90} em duas vezes ou mais. Quando avaliadas as concentrações pulmonares, observou-se que o medicamento excedeu o EC_{50} e o EC_{90} em 3,1 e 1,4 vezes. A razão $C_{m\acute{a}x}/EC$ (50 ou 90), quando apresenta valores > 1 , indica que a concentração plasmática máxima excedeu o necessário para inibir 50% ou 90% da replicação viral (21).

Ressalta-se que esses são estudos *in-vitro*, os quais não permitem qualquer extrapolação dos achados para a prática clínica.

O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados dos estudos incluídos.

Quadro 1. Características e resultados dos estudos completos incluídos.

Estudo	Wang et al., 2020 (20)	Arshad et al., 2020 ^{*,†} (21)
Desenho	Estudo <i>in vitro</i>	Estudo <i>in vitro</i>
População / Condição de interesse	Células infectadas por SARS-CoV-2	Células infectadas por SARS-CoV-2
Intervenção	Nitazoxanida	Nitazoxanida
Financiamento	National Science and Technology Major Projects, National Natural Science Foundation of China e Emergency Scientific Research Project for 2019-nCoV from Hubei Province	NR
EC_{50}/ EC_{90}	$EC_{50} = 2,12 \mu M$	$EC_{90} > 1 \mu M$ (Valor exato NR)

CC50	CC50 > 35,53 µM	NR
Cmáx/ EC90	NR	Em concentrações máximas, a nitazoxanida excedeu EC90 em 2x ou mais
Cmáx pulmão/EC	NR	A nitazoxanida excedeu o EC50 em 3,1x e o EC90 em 1,4x
Risco de viés	NA	NA

Legenda: CC, concentração citotóxica média; Cmáx, Concentração Plasmática Máxima no pulmão; EC 50, Concentração Eficaz Média – para supressão de 50% dos vírus; EC 90, Concentração Eficaz para suprimir 90% dos vírus; NA, não avaliado (inexistência de ferramenta padronizada e validada); NR, Não Reportado; SARS-CoV-2, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*.

* Valores estimados a partir do estudo de Wang et al., 2020; † *Pre print*.

Adicionalmente, foram localizados 11 estudos no *ClinicalTrials.gov* que têm como objetivo avaliar a eficácia e segurança da nitazoxanida para o tratamento da covid-19. Dois deles incluirão também pacientes com outros tipos de infecções respiratórias (NCT04343248 e NCT04359680). Dentre os 11 estudos, apenas três estão recrutando (NCT04341493, NCT04348409 e NCT0440624) e os demais ainda não iniciaram o recrutamento.

Um estudo terá braço único (NCT04406246). Três estudos compararão a nitazoxanida em monoterapia ao placebo (NCT04343248, NCT04348409 e NCT04359680), enquanto um (NCT04345419) terá comparadores ativos (cloroquina, favipiravir, ivermectina, niclosamida). Dois estudos testarão combinações de nitazoxanida com outros medicamentos (antivirais, antiparasitários, antimaláricos) comparados a estas mesmas classes de medicamentos, em monoterapia ou diferentes combinações (NCT04351347, NCT04341493 e NCT04382846); ao tratamento padrão (NCT04360356 e NCT04361318); ou a nenhum tratamento (NCT04392427).

Oito estudos têm previsão de término entre os meses de junho a dezembro de 2020 (NCT04343248, NCT04348409, NCT04351347, NCT04341493, NCT04360356, NCT04361318, NCT04359680 e NCT04406246), enquanto três deles estão em um horizonte mais distante com finalização estimada em maio de 2022 (NCT04392427), dezembro de 2029 (NCT04345419) e dezembro de 2030 (NCT04382846).

Os detalhes atualizados dos onze estudos clínicos em andamento estão apresentados no quadro do **Apêndice 3**.

DISCUSSÃO

O crescimento exponencial do número de casos de covid-19, bem como o aumento acelerado do número de mortes em decorrência da doença pelo mundo resulta em uma corrida pela descoberta de um tratamento específico (10). Até o momento, o manejo da covid-19 é baseado na prevenção, na detecção precoce e nos cuidados de suporte (6–8).

Mais recentemente, descobriu-se que a nitazoxanida, além de atividade antiparasitária, também tem atividade antiviral *in vitro* de amplo espectro. Seu uso para o tratamento de infecções virais tem sido investigado, sobretudo para infecções respiratórias por influenza (13,26,27).

Em pacientes com infecções não complicadas por influenza, o uso de nitazoxanida resultou em redução da duração de sintomas (26). Em estudo com pacientes com infecções respiratórias graves por influenza e outros vírus semelhantes à influenza observou-se que, embora o tratamento tenha sido seguro, o uso de nitazoxanida não resultou em redução do tempo de internação hospitalar comparado ao placebo (27).

Em revisão de literatura sobre a segurança da nitazoxanida, foram incluídos nove ensaios clínicos randomizados que avaliaram eventos adversos em pacientes com infecções por bactérias, micobactérias, platelmintos, amebas e vírus (influenza). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos que receberam nitazoxanida, placebo ou comparador ativo em eventos adversos (EA) graus 1 a 4, graves ou gastrointestinais. Um dos estudos incluídos sugeriu que EA gastrointestinais leves são dose dependentes (25).

Estudos *in vitro* e em modelos animais demonstraram que a nitazoxanida inibe a replicação viral de coronavírus canino, murino, bovino e entérico humano (11,13). Similarmente, estudo *in vitro* com MERS-CoV, observou-se que o medicamento foi capaz de inibir a replicação viral, tanto em forma de nitazoxanida ou seu metabólito ativo, a tizoxanida. Neste mesmo estudo,

observou-se que a concentração inibitória máxima foi semelhante à observada para o vírus da influenza (11).

Mais recentemente, dois estudos *in vitro* específicos para SARS-CoV-2 foram publicados. Ambos mostraram que a nitazoxanida tem possível ação contra SARS-CoV-2 e atinge concentrações máximas sistêmicas e nos pulmões que excedem o necessário para inibir a replicação viral em 50% e 90%, de modo que os autores dos estudos sugerem que o medicamento seja testado em estudos clínicos (20,21).

Deve-se levar em consideração que não existem estudos clínicos que comprovem estes achados. Ademais, os resultados obtidos pelos autores podem estar sujeitos a variações, a depender da metodologia utilizada. Isto não foi observado para o caso da nitazoxanida, já que apenas um estudo avaliou sua ação contra covid-19 e o outro avaliou outros desfechos com base no primeiro. Entretanto, diferentes estudos realizados com outras moléculas encontraram valores diversos de EC50, por exemplo, para o mesmo medicamento (21).

Com base em estudos animais, observou-se que a nitazoxanida também reduziu níveis plasmáticos de citocinas inflamatórias, incluindo IL-6. Deste modo, Rossignol, 2016 aponta que o medicamento pode resultar em melhores desfechos clínicos pela inibição de superprodução de citocinas inflamatórias em pacientes com infecção por MERS-CoV. Considerando estes dados e os resultados dos estudos com pacientes com infecções por influenza, o autor sugere investigação do uso da nitazoxanida para o tratamento de infecção por MERS-CoV (11).

No contexto da covid-19, alguns autores sugerem que outro potencial benefício da nitazoxanida consiste em seu impacto na imunidade inata, com a potencialização da produção de interferon tipo I, e na broncodilatação de vias aéreas pela inibição de canais de íon TMEM16A (24).

No **Apêndice 4** consta tabela *Evidence to Decision* (EtD) com sumarização das principais informações a respeito da nitazoxanida para o tratamento de covid-19, com base em evidências diretas e indiretas.

Cautela deve ser tomada na interpretação dos achados. Não foram localizados estudos clínicos que tenham avaliado o uso da nitazoxanida em pacientes com infecções por SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, de modo que as evidências são indiretas, provenientes de estudos em infecções respiratórias por influenza e estudos *in vitro* e pré-clínicos com diferentes tipos de coronavírus. Ademais, um dos estudos incluídos foi publicado como *pre print* e não passou por revisão por pares de periódico científico (21). Atualmente, existem onze estudos em andamento com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da nitazoxanida em pacientes com covid-19, sendo que a maioria tem previsão de término entre junho e dezembro de 2020.

CONCLUSÕES

Não foi identificado nenhum estudo clínico que investigou o uso deste medicamento em pacientes infectados por MERS-CoV, SARS-CoV ou SARS-CoV-2. Dois estudos *in vitro* evidenciaram possível ação da nitazoxanida contra o SARS-CoV-2. Atualmente existem onze estudos clínicos em andamento que estão avaliando a nitazoxanida em pacientes com SARS-CoV-2, sendo que oito têm previsão de término ainda em 2020. Diante da inexistência de evidências acerca da eficácia e segurança da nitazoxanida ainda não é possível fazer recomendações sobre o uso desta intervenção no tratamento de covid-19.

REFERÊNCIAS

1. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Feb;
2. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Feb;
3. Beeching NJ, Fletcher TE, Fowler R. covid-19. *BMJ Best Practice*. 2020.
4. Kuiken T, Fouchier RAM, Schutten M, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, van Riel D, et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*. 2003 Jul;362(9380):263–70.
5. WHO. Coronavirus disease (covid-19) Situation Report – 133 [Internet]. WHO. 2020

- [cited 2020 Jun 1]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200601-covid-19-sitrep-133.pdf?sfvrsn=9a56f2ac_4
6. WHO. Considerations for quarantine of individuals in the context of containment for coronavirus disease (covid-19). WHO Interim Guidance. 2020.
 7. WHO. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. WHO Interim Guid. 2020;
 8. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when covid-19 disease is suspected. 2020.
 9. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020 May;92(5):479–90.
 10. K. K, J. C. Race to find covid-19 treatments accelerates. *Science (80-)* [Internet]. 2020;367(6485):1412–3. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2005424138>
 11. Rossignol J-F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health.* 2016;9(3):227–30.
 12. Rossignol J-F. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res.* 2014 Oct;110:94–103.
 13. Cao J, Forrest JC, Zhang X. A screen of the NIH Clinical Collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Res.* 2015 Feb;114:1–10.
 14. ANVISA. ANNITA® - nitazoxanida. *Farm. Resp: Dra. Marcia Weiss I. Campos - CRF-RJ* nº 4499. Farmoquímica S/A. 2018.
 15. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 216AD;5(210).
 16. 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;
 17. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. Cochrane. Cochrane; 2019.
 18. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic 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:i4919.
 19. The Joanna Briggs Institute. *The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Case Series.* 2017.
 20. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine

- effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Vol. 30, Cell research. England; 2020. p. 269–71.
21. Arshad U, Pertinez H, Box H, Tatham L, Rajoli RK, Curley P, et al. Prioritisation of Anti-SARS-Cov-2 Drug Repurposing Opportunities Based on Plasma and Target Site Concentrations Derived from their Established Human Pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther. 2020 May;
 22. Kelleni MT. Nitazoxanide/azithromycin combination for covid-19: A suggested new protocol for early management. Pharmacol Res. 2020 Apr;157:104874.
 23. Padmanabhan S. Potential dual therapeutic approach against SARS-CoV-2/covid-19 with Nitazoxanide and Hydroxychloroquine [Internet]. Research Gate. 2020 [cited 2020 Jun 1]. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/339941717_Potential_dual_therapeutic_approach_against_SARS-CoV-2covid-19_with_Nitazoxanide_and_Hydroxychloroquine
 24. Rajoli RKR, Pertinez H, Arshad U, Box H, Tatham L, Curley P, et al. Dose prediction for repurposing nitazoxanide in SARS-CoV-2 treatment or chemoprophylaxis. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.05.01.20087130. Available from:
<http://medrxiv.org/content/early/2020/05/06/2020.05.01.20087130.abstract>
 25. Pepperrell T, Pilkington V, Owen A, Wang J, Hill AM. Review of safety and minimum pricing of nitazoxanide for potential treatment of covid-19. Vol. 6, Journal of virus eradication. 2020. p. 52–60.
 26. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, Resnick H, Samudrala S, Ginocchio C, et al. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. lancet Infect Dis [Internet]. 2014;14(7):609-618. Available from:
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00999220/full>
 27. Gamino-Arroyo AE, Guerrero ML, McCarthy S, Ramirez-Venegas A, Llamosas-Gallardo B, Galindo-Fraga A, et al. Efficacy and Safety of Nitazoxanide in Addition to Standard of Care for the Treatment of Severe Acute Respiratory Illness. Clin Infect Dis [Internet]. 2019;69(11):1903-1911. Available from:
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02006500/full>

APÊNDICES

Apêndice 1. Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Medline via PubMed	("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 middle east respiratory syndrome coronavirus OR "SARS Virus"[Mesh] OR sars-cov OR sars cov OR mers-cov OR mers cov) AND ("nitazoxanide"[Supplementary Concept] OR "Antiparasitic Agents"[Mesh] OR "Anthelmintics"[Mesh] OR nitazoxanide OR nitazoxanida OR NTZ OR antiparasitic agents OR antiparasitic agent OR anti parasitic agents OR anti parasitic agent OR antiparasitic drugs OR antiparasitic drug OR anti parasitic drugs OR anti parasitic drug OR antiparasitics OR antiparasitic OR anti parasitic OR parasiticides OR parasiticide OR anthelmintics OR vermifuge OR vermifuges OR anthelmintic)	62 (17/04) +82 (29/05)
Embase	('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related 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 ('nitazoxanide'/exp OR ntz OR nitazoxanida OR 'antiparasitic agent'/exp OR 'anti parasitic agent' OR 'antiparasitic agents' OR 'anti parasitic agents' OR 'antiparasitic drug' OR 'anti parasitic drug' OR 'antiparasitic drugs' OR 'anti parasitic drugs' OR antiparasitics OR 'anti parasitics' OR 'anti parasitic' OR 'anthelmintic agent'/exp OR 'anthelmintic agents' OR anthelmintics OR anthelmint OR 'parasiticides'/exp OR parasiticide OR vermifuges OR vermifuge) AND [embase]/lim	171 (17/04) +471 (29/05)
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 #1 OR #2 (Word variations have been searched) #4 MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees #5 #3 OR #4 (Word variations have been searched) #10 (nitazoxanide OR NTZ OR nitazoxanida) OR (antiparasitic agents OR anti parasitic agents OR antiparasitic agent OR anti parasitic agent OR antiparasitics OR anti parasitics OR antiparasitic OR anti parasitic OR parasiticides OR parasiticide OR antiparasitic drugs OR anti parasitic drugs OR antiparasitic drug OR anti parasitic drug) OR (anthelmintics OR anthelmintic) OR (vermifuges OR vermifuge) (Word variations have been searched) #11 #5 AND #10 (Word variations have been searched)	755 (17/04) +13 (29/05)
MedRxiv	(MERS CoV OR SARS CoV OR SARS CoV 2 OR covid-19) AND (nitazoxanide OR NTZ OR antiparasitic agents OR anthelmintics)	1 (17/04) +8 (29/05)
Opengrey	(covid-19 OR SARS-CoV2 OR SARS-CoV OR MERS-CoV OR severe acute respiratory syndrome coronavirus OR middle east respiratory syndrome coronavirus) AND (nitazoxanide OR NTZ OR antiparasitic agents OR anti parasitic agents OR antiparasitics OR antiparasitic drugs OR anti parasitic drugs OR parasiticides OR anthelmintics OR vermifuges)	0 (17/04 e 29/05)
ClinicalTrials.gov	nitazoxanide OR NTZ OR antiparasitic agents OR anti parasitic agents OR antiparasitics OR antiparasitic drugs OR anti parasitic drugs OR parasiticides OR anthelmintics OR vermifuges COVID 19 OR covid-19 OR SARS-CoV 2 OR SARS-CoV-2 OR nCoV 2019 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus	108 (17/04) +95 (29/05)

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
	2 OR MERS-CoV OR MERS CoV OR middle east respiratory syndrome coronavirus	
WHO ICRTIP	Busca em planilha atualizada em 29/05 (utilizado filtro "nitazoxanide" em intervenção)	10 (29/05)
Total:		1776

Apêndice 2. Estudos excluídos e razões para exclusão.

Estudo	Justificativa para exclusão
Kelleni, 2020 (22)	Carta ao editor com proposta de combinação nitazoxanida + azitromicina sem dados clínicos.
Padmanabhan, 2020 (23)	<i>Pre print</i> com proposta de combinação nitazoxanida + hidroxicloroquina sem dados clínicos.
Rajoli et al., 2020 (24)	Modelo de predição de dose de nitazoxanida para o tratamento de covid-19 com base na literatura para outras infecções virais.
Pepperrell et al., 2020 (25)	Revisão de literatura sobre a segurança da nitazoxanida. Inclui pacientes com diferentes patologias (micobactérias, bactérias e vírus), mas não incluiu infecções por coronavírus
Rossignol et al., 2016 (11)	Revisão narrativa que avaliou outras doenças respiratórias e se baseou em estudos in vitro.
Cao et al., 2015 (13)	Estudo pré-clínico que avalia o potencial de diferentes drogas contra coronavírus, incluindo a nitazoxanida. Entretanto, foca em coronavírus bovino e entérico humano.

Apêndice 3. Características e detalhes metodológicos dos 11 estudos em andamento.

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT04343248	Ainda não recrutando	I: 30/04/2020 T: 31/08/2020	ECR fase III, paralelo, triplo cego	Pacientes idosos (65 – 120 anos) de instituições de longa permanência com infecção respiratória confirmada e sintomática (n = 600)	Nitazoxanida	Placebo	Infecções respiratórias ou covid-19 confirmada e sintomática	Romark Laboratories L.C.
NCT04348409	Recrutando	I: 12/04/2020 T:30/06/2020	ECR paralelo, quadruplo cego	Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de covid-19 em uso de O ₂ suplementar (sem VM) (n = 50)	Nitazoxanida	Placebo	Carga viral	Azidus Brasil
NCT04351347	Ainda não recrutando	I: 17/04/2020 T: 01/12/2020	ECR fase II/III, paralelo, aberto	Pacientes com covid-19 (n = 60)	Cloroquina	Cloroquina + nitazoxanida; Cloroquina + ivermectina	Número de pacientes com cura virológica	Tanta University
NCT04341493	Recrutando	I: 06/04/2020 T: 30/12/2020	ECR fase IV, paralelo, cegamento único	Pacientes com covid-19 (a partir de 5 anos) com fatores de risco para complicações da doença (n = 86)	Nitazoxanida + Hidroxicloroquina	Hidroxicloroquina	Necessidade de VM	Hugo Mendieta Zeron
NCT04345419	Ainda não recrutando	I: 15/04/2020 T: 12/2029	ECR fase II/III, paralelo, cegamento único	Pacientes com covid-19 (n = 100)	Cloroquina	Favipiravir; Nitazoxanida; Ivermectina; Niclosamida.	Número de pacientes com redução de carga viral	Tanta University
NCT04360356	Ainda não recrutando	I: 05/2020 T: 12/2020	ECR fase II/III, paralelo, duplo cego	Pacientes adultos com covid-19 (n = 100)	Ivermectina + Nitazoxanida	Tratamento Padrão	Número de pacientes com PCR negativo para SARS-CoV-2	Tanta University
NCT04361318	Ainda não recrutando	I: 05/2020 T: 12/2020	ECR fase II/III, paralelo, duplo cego	Pacientes adultos com covid-19 (n = 100)	Hidroxicloroquina + Nitazoxanida	Tratamento Padrão	Número de pacientes com PCR negativo para SARS-CoV-2	Tanta University

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT04392427	Ainda não recrutando	I: 05/2020 T: 05/2022	ECR fase III, sequencial, cegamento único	Pacientes com covid-19 a partir de 12 anos (n = 100)	Ivermectina + Nitazoxanida + Ribavirina	Controles sem intervenção	PCR negativo para SARS-CoV-2	Mansoura University
NCT04382846	Ainda não recrutando	I: 08/05/2020 T: 01/12/2030	ECR fase III, paralelo, aberto	Pacientes adultos com covid-19 (n = 80)	Nitazoxanida + Azitromicina	Ivermectina + cloroquina; Nitazoxanida + ivermectina; Nitazoxanida + azitromicina + ivermectina	Número de pacientes com cura virológica	Tanta University
NCT04359680	Ainda não recrutando	I: 30/04/2020 T: 31/08/2020	ECR fase III, paralelo, triplo cego	Profissionais da área saúde adultos com infecção respiratória confirmada e em risco aumentado de exposição ao SARS-CoV-2 (n = 800)	Nitazoxanida	Placebo	Infecções respiratórias ou covid-19 confirmada e sintomática	Romark Laboratories L.C.
NCT04406246	Recrutando	I: 21/05/2020 T: 31/12/2020	ECR fase IV, aberto, braço único	Profissionais da área saúde adultos com sintomas de covid-19 (n = 800)	Nitazoxanida	Sem comparador	Profissionais de saúde que requerem internação.	Materno-Perinatal Hospital of the State of Mexico

Legenda: covid-19, Doença do Coronavírus 2019; ECR, Ensaio Clínico Randomizado; I, Início; O₂, oxigênio; T, Término; VM, ventilação mecânica.

Apêndice 4. Tabela da Evidência à Decisão do webapp GRADEpro.

PERGUNTA

NITAZOXANIDA DEVE SER USADA PARA covid-19?	
POPULAÇÃO:	covid-19
INTERVENÇÃO:	Nitazoxanida
COMPARISON:	Tratamento de suporte padrão ou outros tratamentos
MAIN OUTCOMES:	Melhora clínica, redução de carga viral, redução de mortalidade, segurança.

AVALIAÇÃO

Efeitos desejáveis e indesejáveis
Quão substanciais são os efeitos desejáveis?
CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none">- A nitazoxanida apresentou ação in vitro contra SARS-CoV-2 e atingiu concentrações plasmáticas superiores às necessárias para inibir 50% e 90% da replicação viral.- Não existem estudos clínicos finalizados sobre o uso da nitazoxanida para o tratamento de covid-19.- Em estudos com pacientes com infecções pelo vírus <i>Influenza</i>, o uso de nitazoxanida resultou em redução da duração de sintomas. Em estudo com pacientes com infecções respiratórias graves por influenza e outros vírus semelhantes à influenza observou-se que, embora o tratamento tenha sido seguro, o uso de nitazoxanida não resultou em redução do tempo de internação hospitalar comparado ao placebo.- Em revisão de literatura sobre a segurança da nitazoxanida, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos que receberam nitazoxanida, placebo ou comparador ativo em EA graus 1-4, graves ou gastrointestinais. Um dos estudos incluídos sugeriu que EA gastrointestinais leves são dose dependentes. Esta revisão incluiu apenas que avaliaram eventos adversos em pacientes com infecções por bactérias, micobactérias, platelmintos, amebas e vírus (influenza).-Evidências indiretas sugerem ainda potenciais benefícios adicionais da nitazoxanida pela redução de citocinas inflamatórias (incluindo IL-6), pelo estímulo à produção de interferon tipo I e pela broncodilatação de vias aéreas pela inibição de canais de íon TMEM16A.

Certeza na evidência

Qual é a certeza geral na evidência sobre os efeitos?

CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

- A evidência disponível para covid-19 é restrita a dois estudos in vitro que avaliaram diferentes moléculas como potenciais tratamentos para a doença, incluindo a nitazoxanida;
- Não foram localizados estudos clínicos que avaliaram a nitazoxanida para o tratamento de infecções por SARS-CoV, SARS-CoV-2 ou MERS-CoV;
- Os resultados de eficácia e segurança da nitazoxanida estão disponíveis apenas para outros agentes patológicos (bactérias, micobactérias, vermes e outros vírus);
- Deste modo, existem muitas incertezas quanto à evidência disponível (tabela de Perfil das Evidências não preenchida devido à ausência de estudos clínicos).

Recursos necessários

Quão substanciais são os recursos necessários (custos)?

CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

Para o cálculo dos custos do tratamento, considerou-se que:

- O custo da nitazoxanida disponível na versão vigente da tabela CMED - utilizou-se o valor PMVG 18% (R\$ 157,88 para caixa com 30 comprimidos - medicamento genérico);
- O tratamento para covid-19 geralmente tem duração de 7 - 14 dias - para sermos conservadores, o cálculo foi feito para 14 dias de tratamento;
- Ainda não se sabe qual a dose necessária para o tratamento de covid-19 - considerou-se as posologias indicadas em bula: 500 mg ou 1.000 mg duas vezes ao dia.
- Para pacientes que utilizarem 500 mg duas vezes ao dia: R\$ 157,88/ paciente (uma caixa com 30 cp.)
- Para pacientes que utilizarem 1.000 mg duas vezes ao dia: R\$ 315,76/ paciente (duas caixas com 30 cp.)
- Os valores apresentados são apenas estimativas do custo do tratamento, sujeito a incertezas. Foram considerados apenas os custos de aquisição do medicamento, de modo que custos de exames laboratoriais, de imagem, monitorização, tratamentos de eventos adversos, que também contribuem para o custo total do tratamento não foram considerados. Ademais, a dose recomendada e a duração do tratamento de covid-19 são desconhecidas. A posologia foi baseada no indicado em bula, podendo não corresponder à dose real necessária.

Viabilidade

A intervenção é viável de ser implementada?

CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS

- O medicamento já está disponível no Brasil para tratamento de outras doenças parasitárias;
- Existem genéricos e similares do medicamento;
- Trata-se de um medicamento com custo relativamente baixo, considerando-se que o tratamento é feito por um período limitado de tempo.