

Uso da nitazoxanida como uma alternativa de tratamento promissor do coronavírus COVID-19: uma revisão de literatura**Use of nitazoxanide as a promising alternative treatment for coronavirus COVID-19: a literature review**

DOI:10.34119/bjhrv3n3-108

Recebimento dos originais: 05/04/2019

Aceitação para publicação: 28/05/2020

Yohana de Oliveira Ponte

Mestranda em Odontopediatria pela Faculdade São Leopoldo Mandic.

Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic (SLMANDIC)

Endereço: Rua Dr. José Rocha Junqueira, 13 – Swift, Campinas – SP, Brasil.

E-mail: yohanaponte@bol.com.br

Amanda de Albuquerque Vasconcelos

Mestre e doutoranda em Odontopediatria pela Faculdade São Leopoldo Mandic.

Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic (SLMANDIC)

Endereço: Rua Dr. José Rocha Junqueira, 13 – Swift, Campinas – SP, Brasil.

E-mail: amanda_vasconcelos@hotmail.com

Daniela Cavalcante Girão

Mestre e doutoranda em Odontopediatria pela Faculdade São Leopoldo Mandic.

Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic (SLMANDIC)

Endereço: Rua Dr. José Rocha Junqueira, 13 – Swift, Campinas – SP, Brasil.

E-mail: danielagirao@gmail.com

Cláudia Alencar Henrique da Costa

Especialista em Odontopediatria pela Faculdade São Leopoldo Mandic.

Instituição: Faculdade São Leopoldo Mandic (SLMANDIC)

Endereço: Rua Padre Valdevino, 1415 - Aldeota, Fortaleza – CE, Brasil.

E-mail: claudinha_alencar05@hotmail.com

Italo Sarto Carvalho Rodrigues

Doutor e mestre em Microbiologia e Imunologia Oral pela Universidade Estadual de Campinas.

Instituição: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP/ FOP)

Endereço: Av. Limeira, 901 - Areião, Piracicaba - SP, Brasil.

E-mail: italo.scr@gmail.com

RESUMO

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre o uso da nitazoxanida como uma alternativa de tratamento promissor para o coronavírus. Foi realizada uma busca no período de 20/04/2020 a 29/04/2020, na base de dados PubMed, utilizando-se os descritores “nitazoxanide” e “coronavírus”, combinados pelo operador booleano “AND”. Foram encontrados 07 estudos, dos quais após uma leitura minuciosa de títulos e resumos selecionaram-se 03. Entre os estudos realizados a nitazoxanida apresenta-se com um grande

potencial antiviral para o tratamento de gripes e outras infecções respiratórias virais, além disso, ainda é reduzido o número de estudos laboratoriais e clínicos randomizados sobre esse medicamento. São necessários estudos laboratoriais e clínicos, sobretudo com ênfase na relação desta droga com a COVID-19, para compreender o mecanismo de ação da nitazoxanida e afirmar ou negar a sua possível contribuição para o tratamento dessa doença.

Palavras-chave: Infecções por Coronavírus; Antivirais; Pandemias.

ABSTRACT

The objective is To m a literature review on the use of nitazoxanide as a promising alternative treatment for the coronavirus. It was carried out a search from 20/04/2020 to 29/04/2020 in the PubMed database, using the descriptors "nitazoxanide" and "coronavirus", combined by the boolean operator "AND". Seven studies were found, from which, after a thorough reading of titles and abstracts, 03 of them were selected. Among the studies performed, nitazoxanide has a great antiviral potential for the treatment of flu and other viral respiratory infections, and the number of laboratory studies and randomized clinical on this drug is still small. Laboratory and clinical studies are necessary, especially with emphasis on the relationship of this drug with COVID-19, to understand the mechanism of action of nitazoxanide and to affirm or deny its possible contribution to the treatment of this disease.

Keywords: Coronavirus infections; Antivirals; Pandemias.

1 INTRODUÇÃO

Diante de um contexto de pandemia de COVID-19 (Doença de Coronavírus-2019) que se configura um sério problema de saúde pública, pois além de ser uma doença respiratória altamente contagiosa, apresenta risco de morte (HUANG et al, 2020), a busca está incessante por medicamentos eficazes para uso no seu tratamento.

Mesmo com o registro de epidemias anteriores devido ao coronavírus, até o momento, não há vacina aprovada eficaz para o tratamento da infecção causada pelo COVID-19 (SARMA et al, 2020). Embora existam estudos com vários tipos de medicamentos visando a inibição da replicação viral, ainda não existem fortes evidências sobre um tratamento eficaz (YAVUZ; ÜNAL, 2020).

A nitazoxanida foi originalmente desenvolvida como um agente antiprotozoário e parasitário de amplo espectro, porém é considerada como um agente antiviral de amplo espectro em desenvolvimento para o uso no tratamento de gripe e infecções respiratórias virais (ROSSIGNOL, 2014).

Os registros existentes são relacionados com estudos *in vitro* da nitazoxanida contra o coronavírus, além de testes em camundongos, atividade na redução da duração dos sintomas da influenza em humanos e ensaios clínicos comprovando uma segurança favorável e um amplo uso após a comercialização. Porém, ainda são necessários estudos *in vitro* para ampliar a

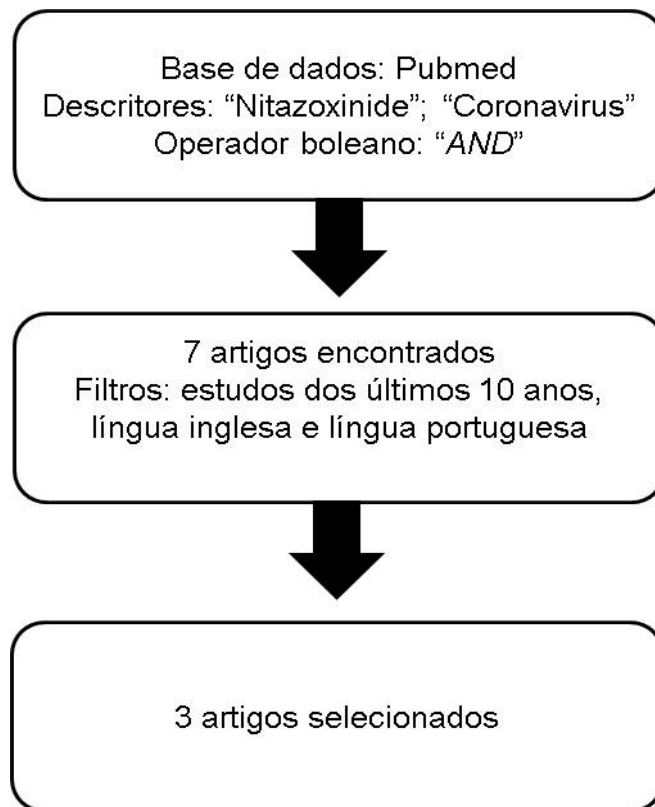
compreensão do seu mecanismo de ação, bem como o desenvolvimento de estudos clínicos randomizados (ROSSIGNOL, 2016).

Sendo assim, o propósito nesse estudo é realizar uma revisão de literatura sobre o uso da nitazoxanida como uma alternativa de tratamento promissor para o coronavírus.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma busca no período de 20/04/2020 a 29/04/2020, na base de dados PubMed, utilizando-se os descritores “nitazoxanide” e “coronavírus”, combinados pelo operador booleano “AND”. Foram encontrados 07 estudos, dos quais após uma leitura minuciosa de títulos e resumos selecionaram-se 03 (Figura 1).

Figura 1- Fluxograma metodológico da busca bibliográfica.



Fonte: dados da pesquisa, 2020.

Foram incluídos estudos disponíveis com texto completo, dos últimos 10 anos, escritos nos idiomas inglês ou português e excluídos os que não estavam disponíveis na base de dados PubMed, editoriais, artigos que enfatizavam aspectos moleculares do vírus e os não relacionados com o tema.

3 RESULTADOS

No seu estudo em 2016, Rossignol (2016) ressalta que estudos in vitro e ensaios clínicos randomizados envolvendo a nitazoxanida contra o coronavírus ainda não foram realizados (Tabela 1). Assim, diante da pandemia de COVID-19, pode-se sugerir que seja um momento bastante oportuno para a realização de tais estudos.

Até o momento, a base da terapia para COVID-19 são os cuidados de suporte otimizados. Além disso, existem mais de 300 ensaios clínicos com vários antivirais e imunomoduladores sendo desenvolvidos, em diferentes estágios de avaliação da COVID-19 e alguns deles serão publicados nos próximos meses (YAVUZ; ÜNAL, 2020).

Tabela 1 – Estudos incluídos na revisão de literatura.

Autor/Ano	Principais resultados
Rossignol (2014)	<i>“Nos próximos cinco anos, o desenvolvimento clínico da nitazoxanida provavelmente se concentrará principalmente em infecções respiratórias virais. Serão necessários ensaios clínicos em populações especiais com influenza ou doenças semelhantes à influenza para avaliar o benefício do medicamento em pacientes hospitalizados, pacientes pediátricos e pessoas em risco de complicações da influenza.”</i>
Rossignol (2016)	<i>“Pesquisas futuras devem incluir in vitro estudos de mecanismo, modelos animais de infecção por coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), ensaios clínicos, incluindo ensaios de variação de dose e avaliação da terapia combinada com outros potenciais antivirais do MERS-CoV.”</i>
Yavuz; Ünal S (2020)	<i>“Os agentes que estão sendo mais frequentemente usados para o COVID-19 na Turquia e em todo o mundo, incluem a cloroquina, hidroxicloroquina, ritonavir, favipiravir e remdesivir. E recentemente, foi relatada uma atividade contra o SARS-CoV-2 in vitro e licenciado para o tratamento de outras infecções, a nitazoxanida e a ivermectina.”</i>

Fonte: dados extraídos de ROSSIGNOL, 2014; ROSSIGNOL, 2016; YAVUZ; ÜNAL, 2020.

O metabólito ativo circulante da nitazoxanida, a tizoxanida, inibe a replicação de uma ampla variedade de cepas de influenza A e B, incluindo vários subtipos, além de outros vírus em ensaios de cultura como o vírus sincicial respiratório e o coronavírus (ROSSIGNOL, 2016). Foi ressaltado que existem ensaios clínicos em andamento com a nitazoxanida 600mg para o tratamento de gripe não complicada aguda, embora o mecanismo de ação da nitazoxanida contra o vírus influenza ainda não seja totalmente compreendido, mostrou-se redução significativa da duração dos sintomas em pacientes com etiologia viral desconhecida (ROSSIGNOL, 2014).

Assim, a nitazoxanida está sendo estudada em monoterapia e em combinação com oseltamivir (ROSSIGNOL, 2014).

Dessa forma, os resultados indicam que entre os estudos realizados a nitazoxanida apresenta-se com um grande potencial antiviral para o tratamento de gripes e outras infecções respiratórias virais (ROSSIGNOL, 2016).

4 DISCUSSÃO

Os estudos apresentam concordância com relação à ampla comercialização e indicação para o tratamento de amplo espectro de infecções parasitárias intestinais da nitazoxanida, na América Latina e na Índia (ROSSIGNOL, 2014; ROSSIGNOL, 2016).

Além disso, destaca-se o potencial significativo de segurança no uso desse medicamento visto que mais de 75 milhões de pessoas, incluindo adultos e crianças, utilizaram após a sua comercialização e não apresentaram problemas (ROSSIGNOL, 2014).

Com relação ao tratamento de infecções sistêmicas em modelos animais e seres humanos, existem alguns desafios a serem enfrentados como a meia-vida de eliminação da droga que é muito curta e a sua baixíssima solubilidade (ROSSIGNOL, 2014).

Um ensaio clínico de fase 2b / 3 que a administração oral de nitazoxanida 600 mg duas vezes ao dia, durante cinco dias, reduziu a duração dos sintomas clínicos e reduziu o derramamento viral em comparação com o placebo em pessoas com influenza confirmada em laboratório. Assim, a nitazoxanida e outras tiazolidas de liberação controlada apresentam uma atividade antiviral de amplo espectro em que uma de suas funções sistêmicas seria um novo agente com mecanismo de ação para o tratamento da influenza (ROSSIGNOL, 2014).

Ademais, a nitazonida exibe atividade *in vitro* contra alguns tipos de coronavírus, pela exibição da proteína N viral, além de suprimir a produção de interleucina 6 e de citocinas pró-inflamatórias nas células mononucleares do sangue periférico em camundongos (ROSSIGNOL, 2014).

Na busca urgente por tratamentos efetivos para conter a pandemia, outros fármacos como a cloroquina, hidroxicloroquina, ritonavir, favipiravir e remdesivir, estão sendo utilizados para o tratamento na COVID-19, embora ainda não haja fortes evidências científicas que comprovem a eficácia de nenhum desses medicamentos, alguns desses agentes estão sendo usados em todo o mundo com base em evidências *in vitro* ou extrapoladas em estudos observacionais (YAVUZ; ÜNAL, 2020).

Em um ensaio clínico, a hidroxicloroquina demonstrou uma redução na carga viral de COVID-19, mostrando um aumento na intensidade quando associado ao antibiótico azitromicina (GAUTRET et al., 2020). Com relação a nitazoxanida, ainda não foi concluído nenhum ensaio clínico que indique a sua eficácia para esse tratamento.

A pouca disponibilidade de artigos científicos sobre o tema apresenta-se como um vies e uma das maiores limitações desse estudo, assim, a realização de mais estudos sobre a associação da nitazoxanida no tratamento para COVID-19 é fundamental.

5 CONCLUSÃO

Ainda são necessários estudos laboratoriais e clínicos, sobretudo com ênfase na relação desta droga com a COVID-19, para compreender o mecanismo de ação da nitazonida e afirmar ou negar a sua possível contribuição para o tratamento dessa doença.

REFERÊNCIAS

Gautret, Philippe et al. Hidroxicloroquina e azitromicina como tratamento de COVID-19: resultados de um ensaio clínico não randomizado de rótulo aberto. *Revista Internacional de Agentes Antimicrobianos*, p.105949, 2020.

Huang CL, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. [publicado Janeiro 24, 2020]. *Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res.*, v. 110, p. 94-103, 2014.

Rossignol JF. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health.*, v.9, n.3, p. 227–230, 2016. doi:10.1016/j.jiph.2016.04.001

Sarma P, et al. Therapeutic options for the treatment of 2019-novel coronavirus: An evidence-based approach. *Indian J Pharmacol.*, v.52, n.1, p. 1–5, 2020.

Yavuz SS, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.*, v. 50, p. 611-619, 2020.