

NITAZOXANIDA COMO POSSÍVEL TRATAMENTO DA COVID-19

Até estar disponível aos pacientes, um novo medicamento passa por um processo longo e rigoroso e pode levar de 10 a 15 anos para evoluir de uma promissora molécula ou princípio ativo até um medicamento. Só então, recebe a aprovação dos órgãos reguladores de registro de medicamento, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, para o início da sua comercialização.

Em situação de pandemia, como a que estamos vivendo com a ameaça do SARS-CoV-2, a estratégia é usar fármacos já aprovados por agências reguladoras mundiais de registro de medicamentos, para uma determinada doença e que apresentem potencial para tratar a COVID-19. Isso porque esses medicamentos já possuem informações técnicas de absorção, de distribuição, de excreção e de toxicidade, além de efeitos colaterais, testados em humanos antes de entrarem no mercado.

Assim, estão sendo testadas diversas substâncias “*in vitro*”* com potencial antiviral para SARS-CoV-2, para que, então, possam ser realizados ensaios clínicos em pacientes com a COVID-19.

Nesse contexto, estudos têm sido desenvolvidos com a substância nitazoxanida. No Brasil, o medicamento de referência, que contém nitazoxanida como princípio ativo, tem o nome comercial Annita® (nº de registro 103900173 - 26/12/2015), com apresentação comercial na forma farmacêutica de comprimido revestido e pó para suspensão oral (ANVISA-Consultas; BRASIL, 2012).

No Brasil, o medicamento Annita® (nitazoxanida) está aprovado pela ANVISA para os seguintes tratamentos: a) gastroenterites virais causadas por Rotavírus e Norovírus; b) como um anti-helmíntico efetivo contra nematódeos, cestódeos e trematódeos, indicado no tratamento de *Enterobius vermiculares*, *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercolaris*, Ancilostomíase, *Trichuris trichiura*, *Taenia* sp, *Hymenolepis nana*; c) para o tratamento da diarreia causada por amebíases intestinais agudas ou disenteria amebiana causada pelo complexo *Entamoeba histolytica/díspar*; e d) também para o tratamento da diarreia causada por *Giardia lamblia* ou *Giardia intestinalise* por protozoários como *Cryptosporidium parvum*, *Blastocistis hominis*, *Balantidium coli* e *Isospora belli* (BRASIL, 2012).

* *In vitro* (“*em vidro*”) é uma expressão latina que significa “no vidro”, usada para designar todos os fenômenos biológicos que ocorrem fora dos sistemas vivos, em um ambiente controlado e fechado de um laboratório e que são feitos normalmente em recipientes de vidro

Quadro 1. Informações descritas na bula técnica do medicamento

Metabólito ativo:	Tizoxanida e tizoxanida glicuronídeo
Concentrações plasmáticas máximas	4h
Biodisponibilidade	70% (no plasma, mais de 99% da tizoxanida estão ligadas às proteínas)
Tempo de meia-vida	Aproximadamente 1,3 h. (99,9% da tizoxanida circulante está ligada às proteínas plasmáticas) (BROEKHIYSEN et al., 2000).
Eliminação/Excreção	É excretada na urina, bile e fezes e a tizoxanida glicuronídeo é excretada na urina e na bile. Aproximadamente dois terços da dose oral de nitazoxanida são excretados nas fezes e um terço na urina.
Segurança e toxicidade	<p>Uma triagem clínica de 2014 para avaliar a segurança cardíaca em humanos, não mostrou nenhum efeito sobre a repolarização cardíaca (TAUBEL et al., 2014). É estimado que mais do que 75 milhões de adultos e crianças tenham sido expostos à nitazoxanida para tratamento de infecções parasitárias intestinais sem problemas significativos de segurança relacionados a esta droga (ROSSIGNOL, 2014).</p> <p>Os efeitos toxicológicos agudos e subcrônicos de nitazoxanida foram investigados em níveis próximos ou superiores à dose terapêutica em ratos, camundongos, cães e gatos. Doses e gavagens orais únicas de 0,625 a 10 g.kg⁻¹ de peso corporal administrados em ratos e camundongos. Doses orais únicas de 1 a 10 g.kg⁻¹ de peso corporal foram administrados em cápsulas a cães e gatos. Os valores agudos de LD₅₀ por via oral foram superiores a 10 g.kg⁻¹ em ratos, cães e gatos e 1,4 g.kg⁻¹ em camundongos. A toxicidade sistêmica foi avaliada em um estudo de dose repetida em ratos nas doses de 50, 150 e 450 mg por kg/ dia por 14 semanas. <u>O grupo de dose mais elevada</u></p>
Efeitos secundários (colaterais):	Conforme Taubel et al. (2014): Gastrointestinal (Muito comum: mal estar abdominal inespecífico e dor abdominal tipo cólica. Incomum: vômitos e diarreia. Rara: constipação, flatulência e náuseas, dispepsia); Glandular (Comum: Hiperidrose); Nervoso (Incomum: cefaleia. Rara: insônia, desmaios, tremores); Metabólico/Nutricional (Muito comum: alterações de apetite - diminuição ou perda. Rara: aumento do apetite); Imunológico (Rara: aumento do apetite); Reprodutor (Rara: metrorragia, amenorreia); Geral (Rara: dor nas costas, câimbra nas pernas, mialgia, dor de ouvido, febre, calafrios); Renal e urinário (Rara: doença renal, disúria, descoloração da urina); Cardiovascular (Rara:

	hipertensão, taquicardia) e Dermatológico (Rara: prurido da pele e rash cutâneo).
Interação medicamento-medimento	Não tem efeitos significativos na inibição do citocromo P450 e, portanto, não são esperadas interações medicamentosas. No entanto, a nitazoxanida possui alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas e, por isso, deve-se ter cautela no caso de coadministração com outros fármacos com elevada taxa de ligação proteica, como os anticoagulantes cumarínicos (por ex., varfarina) e o anticonvulsivante fenitoína.
Contra indicação	Doenças hepáticas ou doença renal; hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.
A farmacocinética da nitazoxanida após a sua administração na forma de comprimidos em pacientes pediátricos com menos de 12 anos de idade não foi estudada. Também não se estudou a farmacocinética da nitazoxanida após a sua administração na forma de suspensão oral em crianças com menos de 1 ano de idade.	
Fonte: http://www.fqmgrupo.com.br/fqmfarma/uploads/attachment/14482676955cee823431f9e.pdf ; ROSSIGNOL, 2014; TAUBEL et al., 2014.	

O trabalho de revisão sistemática e de metanálise realizado por Rossignol (2014) demonstrou que a nitazoxanida apresenta potencial para ser um medicamento antiviral de amplo espectro por inibir a replicação de uma ampla variedade de outros vírus que contenham RNA ou DNA, incluindo vírus influenza (causador da H1N1), vírus sincicial respiratório, parainfluenza, coronavírus, rotavírus, norovírus, hepatite B, hepatite C, dengue, febre amarela, vírus da encefalite japonesa e vírus da imunodeficiência humana em ensaios de cultura de células. Na verdade a tizoxanida, é um metabólito ativo circulante da nitazoxanida, que é responsável por esse efeito antiviral *in vitro*. Abaixo a tabela do artigo que apresenta os resultados obtidos:

Table 1
In vitro studies of tizoxanide against respiratory viruses.

Strain	Cell line	EC ₅₀ (µg/mL)	SI ¹	Reference
<i>Orthomyxoviridae: influenza A and B</i>				
H1N1 A/Puerto Rico/8/34	MDCK	0.3	>50	Rossignol et al. (2009a,b)
	Monocytic U937	0.3	>50	Rossignol et al. (2009a,b)
	T-lymphocytic Jurkat	0.3	>50	Rossignol et al. (2009a,b)
	Alveolar type II-like A549	0.3	>50	
H1N1 A/Wisconsin/33	MDCK	0.5	>100	Rossignol et al. (2009a,b)
H1N1 A/Parma/24/09 (oseltamivir-R)	MDCK	0.4	>125	Belardo et al. (2011)
H1N1 A/Goose/Italy/29624603	MDCK	1.5	>33	Belardo et al. (2011)
H1N1 A/California/04/p2009	MDCK	<0.34		Sleeman et al. (2014)
H3N2v A/Ohio/88/2012	MDCK	<0.27		Sleeman et al. (2014)
H3N2v A/Ohio/83/2012	MDCK	<1.75		Sleeman et al. (2014)
H3N2 A/Washington/01/2007	MDCK	<0.5		Sleeman et al. (2014)
H3N2 A/Texas/12/2007	MDCK	<0.72		Sleeman et al. (2014)
H3N2 A/Firenze/7/03	MDCK	1.0	>50	Belardo et al. (2011)
H3N2 A/Parma/6/07 (amantadine-R)	MDCK	0.3	>166	Belardo et al. (2011)
H3N8 A/Canine/Colorado-1/224986/06	MDCK	0.2	644	Ashton et al. (2010)
H3N8 A/Canine/Colorado-3/3/06	MDCK	0.2	751	Ashton et al. (2010)
H3N8 A/Canine/Colorado-4/2025974/07	MDCK	0.2	374	Ashton et al. (2010)
H5N9 A/Chicken/Italy/9097/97	MDCK	0.5	>100	Rossignol et al. (2009a,b)
H7N1 A/Turkey/Italy/RA5563/99	MDCK	1.5	>33	Belardo et al. (2011)
Influenza B/Parma/3/04	MDCK	0.9	>55	Rossignol et al. (2009a,b)
<i>Paramyxoviridae</i>				
Parainfluenza Sendai virus (SeV)	37RC	0.5	>100	Rossignol and Santoro, (2014)
Respiratory syncytial virus (RSV) A-2	HeLa ATCC	0.3	>166	Rossignol and Santoro, (2014)
<i>Coronaviridae</i>				
Canine coronavirus S-378 (CCoV)	A72	1.0	>50	Rossignol and Santoro, (2014)
<i>Picornaviridae</i>				
Human rhinovirus type 2	HeLa R19	>50		Rossignol and Santoro, (2014)

¹ Selectivity index (IC₅₀/50% cytotoxic concentration).

Fonte: ROSSIGNOL, J. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Research*, v. 110, p. 94-103, 2014.

Devido a sua atividade antiviral de amplo espectro, a nitazoxanida foi avaliada no tratamento da influenza e de outras infecções respiratórias agudas. Os resultados positivos foram demonstrados em um ensaio clínico prospectivo randomizado de fase 2b/3 para o tratamento ambulatorial da gripe, em que uma dose de 600 mg por via oral de nitazoxanida foi associada a uma melhora de aproximadamente um dia no tempo de resolução dos sintomas quando comparado ao placebo (p = 0,008) (HAFFIZULLA et al., 2014).

Recentemente, devido à pandemia de COVID-19, novos estudos “*in vitro*” estão em desenvolvimento para demonstrar o potencial no tratamento de pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2.

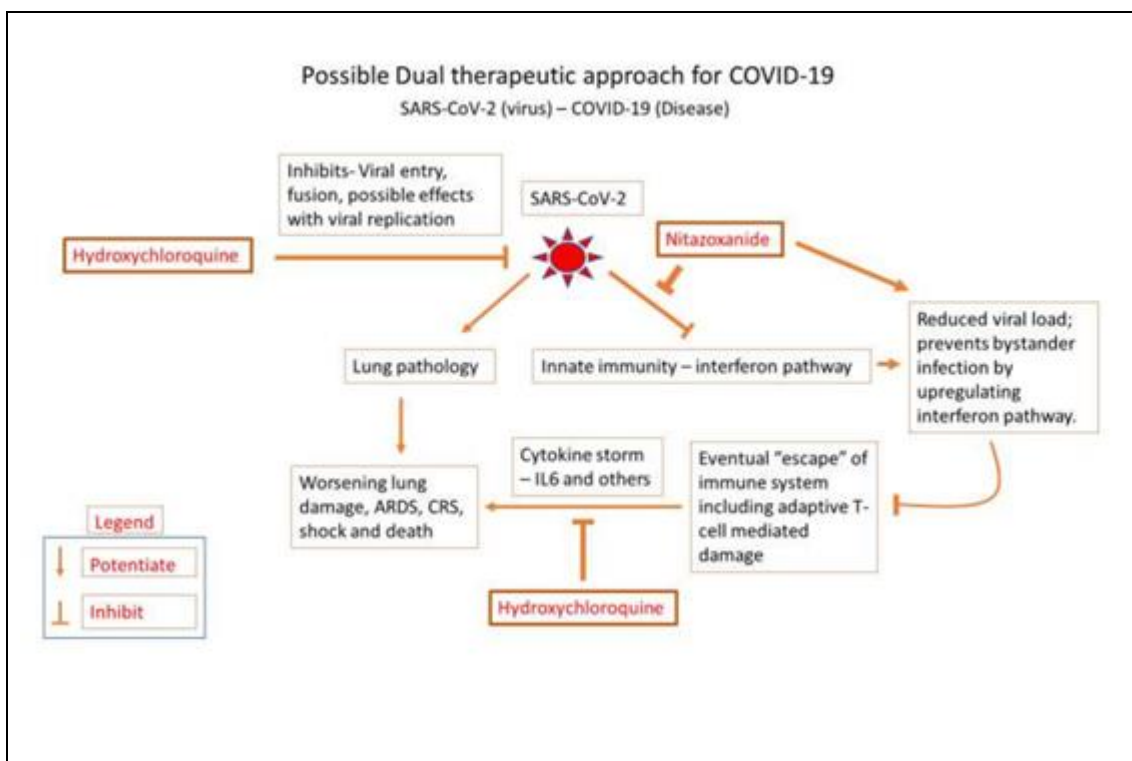
Quadro 2: Informações descritas no artigo: Manli Wang, et al. 2020. *Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro*. **Cell Research** doi: 10.1038/s41422-020-0282-0

Local onde foi desenvolvido	Metodologia	Resultado
State Key Laboratory of Virology, Wuhan Institute of Virology, Center for Biosafety Mega-Science, Chinese Academy of Sciences, 430071, Wuhan, China e Institute of Pharmacology and Toxicology, 100850, Beijing, China	<ul style="list-style-type: none">▪ Inicialmente a citotoxicidade da nitazoxanida (e das outras substâncias testadas) em células Vero E6 (ATCC-1586) foi determinada pelo ensaio CCK8;▪ Foram utilizadas células Vero E6 infectadas com nCoV-2019 BetabCoV / Wuhan / WIV04 / 20192 a uma multiplicidade de infecção (MOI) de 0,05 na presença de concentrações variadas da nitazoxanida (entre outras substâncias testadas);▪ DMSO foi usado como controle;▪ As eficiências foram avaliadas pela quantificação dos números de cópias virais no sobrenadante celular com técnicas de Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (qRT-PCR), em tempo real e confirmadas com visualização da expressão da nucleoproteína viral (NP) por microscopia de imunofluorescência 48 horas após a infecção (pi) (o efeito citopático não era óbvio neste momento da infecção).	<p>A nitazoxanida inibiu o vírus 2019-nCoV a uma baixa concentração micromolar (EC50 = 2,12 µM; CC50 > 35,53 µM; SI > 16,76).</p> <ul style="list-style-type: none">- Concentração efetiva semi-máxima (CE50);- Concentração semi-citotóxica (CC50);- Índice de seletividade (SI).

Uma nova abordagem terapêutica sinérgica contra SARS-CoV-2 / COVID-19, associando nitazoxanida e a hidroxicloroquina também foi proposta, para tentar associar mecanismos antivirais e a resposta dos hospedeiros para o controle desta doença. Ambos os medicamentos estão prontamente disponíveis e aprovados por agências de registro de medicamentos pelo mundo. De acordo com Padmanabhan (2020), a hidroxicloroquina “*in vitro*” apresentou atividade contra SARS-CoV-2, reduzindo a entrada viral (interferindo na glicosilação da ECA2 e aumentou o pH endossômico e apresenta possibilidades de atividades imunomoduladoras que regulam os danos no hospedeiro

mediados por uma tempestade de citocinas, como a Interleucina-6 (IL6). Adicionalmente, a nitazoxanida regula positivamente a resposta imune inata que pode impedir a replicação viral em curso nas células infectadas e, potencialmente, prevenir a infecção viral das células não infectadas, reduzindo a carga viral geral.

O autor conclui que a combinação dessas duas substâncias com diferentes atividades pode, hipoteticamente, reduzir sinergicamente a intensidade da doença e reduzir, potencialmente, o derramamento viral para diminuir a transmissão. Esses mecanismos hipostenizados pelo autor foram apresentados em figura esquemática:



Fonte: PADMANABHAN, S. Potential dual therapeutic approach against SARSCoV-2/COVID-19 with Nitazoxanide and Hydroxychloroquine. March 2020. **Research Gate** DOI: 10.13140/RG.2.2.28124.74882. License:CC BY-NC-SA 4.0. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/339941717_Potential_dual_therapeutic_approach_against_SARS-CoV-2COVID-19_with_Nitazoxanide_and_Hydroxychloroquine

A partir de resultado “*in vitro*”, a Nitazoxanida demonstrou potencial para o tratamento de pacientes com COVID-19. Apesar de apresentar baixa toxicidade em doses terapêuticas usadas para o tratamento de parasitoses em humanos, ainda são necessários ensaios clínicos prospectivos randomizados que comprovem a eficácia no tratamento da COVID-19 em pacientes doentes.

Adicionalmente, de acordo com Nota Técnica N° 167/2012, Brasília, junho de 2012, publicada pelo Ministério da Saúde Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União (BRASIL, 2012):

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização dessa medicação para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

Por isso, o uso da nitazoxanide em humanos para o tratamento da COVID-19 deve ser de caráter experimental e aprovado por Comitê de Ética em Humanos (CEP) devidamente registrado e credenciado no Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde no Brasil.

REFERÊNCIAS

ANVISA- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. CONSULTAS. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351275533200426/?substancia=6921>>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE CONSULTORIA JURÍDICA/ADVOCACIA GERAL DA UNIÃO. Nota Técnica N° 167/2012 Brasília, junho de 2012. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/11/Nitazoxanida---atualizada-em-29-10-2013-.pdf>.

BROEKHUYSEN, J. et al. Nitazoxanide: pharmacokinetics and metabolism in man. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 38, p. 387-394, 2000. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/12338307_Nitazoxanide_Pharmacokinetics_and_metabolism_in_man>. DOI: 10.5414/cpp38387

HAFFIZULLA, J. et al. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 7, p. 609-618, 2014. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(14\)70717-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(14)70717-0/fulltext)>. DOI: 10.1016/s1473-3099(14)70717-0.

MANLI, W. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell Research**, v. 30, p. 269-271, 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>>. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.

MURPHY, J. R.; FRIEDMANN, J. C. Pre-clinical Toxicology of Nitazoxanide - A New Antiparasitic Compound. **Journal of Applied Toxicology**, v. 5, n. 2, 1985. DOI: <https://doi.org/10.1002/jat.2550050202>

PADMANABHAN, S. Potential dual therapeutic approach against SARSCoV-2/COVID-19 with Nitazoxanide and Hydroxychloroquine. **Research Gate**, march, 2020. DOI: [10.13140/RG.2.2.28124.74882](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.28124.74882). License:CC BY-NC-SA 4.0. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/339941717_Potential_dual_therapeutic_approach_aga_inst_SARS-CoV-2COVID-19_with_Nitazoxanide_and_Hydroxychloroquine.

ROSSIGNOL, J. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. **Antiviral Research**, v. 110, p. 94-103, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354214002137?via%3Dihub>. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.07.014>.

TAUBEL, J. et al. Analyzing the Relationship of QT Interval and Exposure to Nitazoxanide, a Prospective Candidate for Influenza Antiviral Therapy-A Formal TQT Study. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 54, n. 9, p. 987-994, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24691901>. DOI: [10.1002/jcph.300](https://doi.org/10.1002/jcph.300).

Os autores informam que devido às crescentes atualizações sobre o tema COVID-19, este texto poderá ser atualizado e substituído no site.

Maringá, 15.04.2020, 08:30h