

Nitaxozanida: uma breve revisão inserida no contexto do COVID-19

Nitaxozanide: a brief review in the context of COVID-19

DOI:10.34119/bjhrv4n2-155

Recebimento dos originais: 04/02/2021

Aceitação para publicação: 18/03/2021

Giovanna Victória Moreti

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário São Camilo- CUSC

Instituição de atuação atual: Centro Universitário São Camilo

E-mail: gymoreti@gmail.com

Marcella Scardua Pesani Lima

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário São Camilo- CUSC

Instituição de atuação atual: Centro Universitário São Camilo

E-mail: marcellascarduapl@gmail.com

Maria Tereza Santos Araújo

Doutora em ciências, área de Farmacologia

Instituição de atuação atual: Centro Universitário São Camilo

Endereço: Rua Irmã Lucília, 400 – Massaguaçu – Caraguatatuba

E-mail: tecafarm@hotmail.com

André Luiz de Moura

Doutorado em Ciências – Universidade Federal de São Paulo

Instituição de atuação atual Centro Universitário São Camilo

Endereço: Rua Monsenhor de Paula Rodrigues. 129, apartamento 183B, Santos - SP

E-mail. aldm_moura@yahoo.com.br

Claudia Becker

Pós Doutora em Biologia Molecular no Laboratório de Genética e Cardiologia

Molecular InCor HCFMUSP

Instituição de atuação atual Centro Universitário São Camilo

Endereço: Rua Leonardo Cerveira Varandas, 50 apto 13 bloco 2

E-mail : mlclaudiabecker@terra.com.br

Heder Frank Gianotto Estrela

Doutor em Ciência, área de Farmacologia.

Instituição de atuação atual: Centro Universitário São Camilo (CUSC)

Endereço: Avenida da Aclimação n° 489, apt 111

E-mail: hederfrank@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: O ano de 2020 foi marcado pelo surgimento da Covid-19, que teve seu primeiro relato na cidade de Wuhan, China. O Sars-Cov-2 foi responsável pela pandemia dessa doença, embora a família do coronavírus tenha causado outras epidemias, como SARS (2002) e MERS (2012). Diante da gravidade desta infecção, o desenvolvimento de pesquisas sobre medicamentos que possam ser utilizados no tratamento da Covid-19 se

faz necessário, sendo a Nitazoxanida um dos sugeridos. Objetivo: Descrever o mecanismo de ação da nitazoxanida e buscar informações que possam esclarecer seu possível uso para o tratamento da Covid-19. Métodos: Foi realizada uma revisão narrativa da literatura utilizando as bases Pubmed e Scielo, tendo como descritores “nitazoxanide”, “nitazoxanide AND coronavirus”; “ nitazoxanide AND Sars-cov”. Foram selecionados 30 artigos de 2015 a 2020 dos quais apenas 9 relacionavam diretamente o fármaco ao coronavírus. Resultados/Discussão: A pandemia decretada em 2020 foi ocasionada pela nova cepa de coronavírus denominado Sars-Cov-2. Este, embora possua semelhança com outros vírus da família Coronaviridae, os quais causaram epidemias anteriores, 2002 (SARS-Cov) e em 2012 (Mers-Cov), apresenta maior transmissibilidade. Para reconhecer e infectar a célula alvo de diversos órgãos como coração, rins e pulmões, o Sars-Cov-2 utiliza como receptores a Enzima Conversora de Angiotensina tipo II (ACE2), causando a doença Covid-19. A nitazoxanida foi um dos fármacos propostos para o tratamento de pacientes contaminados pelo vírus, . Estudos in vitro mostraram sua capacidade na inibição da produção de interleucinas, da entrada e transmissão viral de célula a célula denotando efeito antiviral, o qual foi registrado para influenza, rotavírus e Mers-Cov. Entretanto, os ensaios clínicos não relataram diferença significativa entre seus efeitos em pacientes infectados em relação ao grupo placebo. Conclusão: Embora a nitazoxanida seja um dos medicamentos propostos para auxiliar no tratamento de pacientes com COVID-19, os estudos realizados in vivo não relataram diferença na recuperação de pacientes infectados em uso do medicamento quando comparados ao grupo placebo. Porém trata-se de resultados preliminares, de modo que a elaboração de estudos com métodos mais eficazes, se torna necessária.

Palavras-chave: “Nitazoxanide”, “Nitazoxanide AND coronavirus”, “ Nitazoxanide AND Sars-cov”

ABSTRACT

Introduction: The year 2020 was marked by the emergence of Covid-19, which the first report was in Wuhan, China. Sars-Cov-2 was responsible for the pandemic of this disease, although the coronavirus family has caused other epidemics, such as SARS (2002) and MERS (2012). Considering the severity of this infection, the development of research about medications that can be used in the treatment of COVID-19 is necessary, in this case, Nitazoxanide began to be suggested. Objective: To describe the mechanism of action of nitazoxanide and to seek information that can clarify its possible use for the treatment of Covid-19. Methods: A narrative review of the literature was performed using the Pubmed and Scielo databases, with the keywords "nitazoxanide", "nitazoxanide AND coronavirus"; "Nitazoxanide AND Sars-cov". In the databases, 30 articles were selected from 2015 to 2020 of which only 9 directly related the drug to the coronavirus. Results / Discussion: The pandemic decreed in 2020 was caused by the new strain of coronavirus called Sars-Cov-2. This one has similarity with other viruses of the Coronaviridae family, responsible for previous epidemics, 2002 (SARS-Cov) and in 2012 (Mers-Cov), although this new one presents greater transmissibility. Since Sars-Cov-2 uses ACE2 receptors, it makes possible to infect the cells of various organs such as the heart, kidneys and lungs, causing Covid-19 disease. Nitazoxanide was one of the proposed drugs, in which its active ingredient is an antiparasitic agent that acts by interfering in the transfer of electrons dependent on the enzyme PFOR - related to the production of energy in anaerobic metabolism. In addition, in vitro studies have shown its ability to inhibit interleukin production, cell-to-cell viral entry and transmission denoting antiviral effect, which has been reported for influenza, rotavirus and, according to in vitro studies, Mers-

Cov. However, clinical trials have reported no significant difference between their effects in infected patients compared to the placebo group. Conclusion: Although nitazoxanide was one of the drugs proposed to assist in the treatment of patients with COVID-19, studies conducted in vivo did not report any difference in the recovery of infected patients using the drug when compared to the placebo group. However, these are preliminary results, so the elaboration of studies with more effective methods becomes necessary.

Keywords: "Nitazoxanide", "Nitazoxanide AND coronavirus", " Nitazoxanide AND Sars-cov.

1 INTRODUÇÃO

O ano de 2020 foi marcado pelo surgimento de sintomas que, futuramente, foram classificados como pertencentes a uma nova doença, a Covid-19. Essa doença teve seu primeiro relato na cidade de Wuhan ⁽¹²⁾. A partir disso, notou-se que a doença seria causada por um vírus pertencente à família *Coronaviridae*, a qual recebe essa classificação por uma de suas estruturas, as spikes⁸, fortemente relacionadas à infectividade viral.

Essa nova cepa, denominada de Sars-Cov-2 foi responsável pela pandemia que marcou o ano de 2020 com mais de 12.476.028 de casos confirmados no mundo até o dia 11 de julho de 2020¹². Apesar de ser um vírus novo, o mundo já havia sofrido epidemias causadas por outros tipos de coronavírus, como SARS em 2002 e MERS em 2012, os quais, embora apresentassem menor infectividade e transmissibilidade que a nova mutação, possuem diversas semelhanças estruturais e genéticas¹⁰.

A partir dessa herança genética, deu-se início à corrida em busca de medicamentos capazes de conter o novo vírus pandêmico. Assim, diversos fármacos, de diferentes classes foram trazidos à tona, o que originou múltiplas revisões e ensaios clínicos. Dentre esse grupo, encontra-se a Nitazoxanida, conhecida por ser um agente antiparasitário, principalmente, utilizado para o tratamento de infecções intestinais, mas que possui efeito antiviral para influenza, rotavírus e, segundo estudos in vitro, MERS-CoV².

Desse modo, em meio a uma situação emergencial como a vivenciada atualmente, torna-se imprescindível a elaboração e publicação de artigos científicos, que busquem esclarecer os mais diversos fatos dos fármacos, bem como seu modo de ação, efeitos colaterais e seu uso, para os profissionais de saúde e à população no geral. Assim se faz com esse artigo, que trará esclarecimentos sobre a Nitazoxanida.

2 METODOLOGIA

Nesse artigo, foi realizada uma revisão narrativa da literatura, onde foram utilizadas as plataformas Pubmed e Scielo, utilizando como descritores “Nitazoxanide”; “Nitazoxanide AND coronavirus”; “ Nitazoxanide AND Sars-cov2”. Foram incluídos artigos completos publicados entre 2015 e 2020, na língua portuguesa ou inglesa. No Pubmed foram encontrados, inicialmente, 30 artigos, dos quais apenas 9 foram selecionados por relacionarem a substância ao coronavírus. Na base de dados Scielo, com os filtros utilizados não foram encontrados artigos sobre o tema. Os critérios de exclusão aplicados após a leitura geral dos artigos foram: artigos que não contavam especificamente com o medicamento Nitazoxanida; artigos que apenas citavam a substância e artigos que não possuíam a substância relacionando à terapêutica da Covid-19

3 OBJETIVO

Esse artigo tem como objetivo explorar, na forma de revisão bibliográfica, um dos fármacos abordados como possibilidade para tratar a nova cepa do Sars-Cov, a nitazoxanida. Apresentando um pouco sobre sua história, uso, efeitos colaterais e terapêuticos, além de apresentar algumas das justificativas levadas em consideração para um possível uso para controlar esse vírus pandêmico.

4 DISCUSSÃO/RESULTADOS

A pandemia de 2020 foi marcada por grandes acontecimentos que permanecerão afetando a sociedade por anos – tal como um grande número de óbitos, a implementação do uso de máscaras nas ruas ou ainda o uso constante de álcool em gel. Essas mudanças foram ocasionadas por um vírus denominado Sars-cov-2, mais conhecido como o novo coronavírus.

Esse vírus pertence à família Coronaviridae, classificados como vírus RNA positivos e envelopados que, em sua maioria, costumam afetar aves, cobras, morcegos e outros ⁽¹⁰⁾. Apesar disso, esses vírus são agrupados em alfa, beta, gama e delta, baseado em sua sorologia. Essa diversidade fez com que o vírus se torna potencialmente patogênico à humanos, sendo esses principalmente das classes alfa, beta ⁽¹⁰⁾, MERS, entre outros. ⁽¹⁰⁾ Assim, embora o vírus tenha se tornado conhecido atualmente, essa família já foi responsável por grandes epidemias, como pelo SARS-CoV em 2002 ocorrida na China e Taipei; e MERS-CoV que chegou afetar, aproximadamente, 24 países em 2012. ⁽⁷⁾

Assim, embora o SARS-CoV-2 seja intitulado como o “novo coronavírus”, sua estrutura genética carrega uma sequência genética com, aproximadamente 79% de semelhança em relação ao SARS-CoV⁽⁹⁾. Com isso, acredita-se que a nova cepa do vírus entre nas células pelo acoplamento com a enzima receptor ACE-2 (enzima conversora de angiotensina 2)⁽⁹⁾, isso ocorre pela sua parte mais imunogênica, as spikes. Acredita-se que essas glicoproteínas se liguem ao receptor, sendo que esses estão mais presentes nas células epiteliais alveolares, cardíacas, renais, intestinais e outras, sendo estes os órgãos mais afetados. Uma vez acoplados, o vírus entra no citoplasma celular, libera seu genoma RNA e replica, formando novas partículas virais que vão ser liberadas com a desintegração da célula hospedeira.⁽¹¹⁾ Com isso, as células apresentadoras de antígenos as apresentarão as células hematopoiéticas que vão liberar quimiocinas e citocinas⁽¹¹⁾

A partir desse fato, pode-se obter diferentes reações imunológicas entre os pacientes, o que justifica a variação dos graus da doença, à medida que os pacientes podem até desenvolver o que se denomina de tempestade de citocinas que determina um pior prognóstico. Desse modo, as células infectadas passam a produzir interferons (INF), citocinas inflamatórias (IL-6, IL-1beta e TNF-alfa) e quimiocinas os quais são produtos importantes da reação inflamatória e que ajudam na limitação da infecção viral. Os interferons (INF) são a defesa inata do organismo as infecções virais e são uma das mais importantes defesas nas fases iniciais dessas infecções. No caso da SARS, MERS e no COVID 19, essa liberação de substâncias pró inflamatórias são semelhantes e são ativadas para limitar a infecção, porém, a resposta inflamatória pode se tornar exacerbada à medida que passa a causar dano ao próprio organismo que a produz, de modo que passa a não limitar a doença, mas sim piorar a severidade desta. Por isso, é importante tentar agir nas fases iniciais das infecções virais, como as causadas por esses coronavírus, necessitando a investigação de drogas que conseguem agir nesse momento.⁽¹⁴⁾

A Nitazoxanida, foi uma das drogas sugeridas para o combate à COVID-19, de modo que é necessário o entendimento de seu modo de ação e suas principais indicações, para entender a sua nomeação como uma droga promissora ao combate a pandemia. Sendo assim, a Nitazoxanida apresenta composição de 2- (acetiloxi) -N- (5-nitro-2-tiazolil), a qual têm função antiparasitária, antiviral e antibacteriana, de modo que sua função mais utilizada é a de antiparasitária⁽⁶⁾. O mecanismo de ação mais conhecido dessa droga é a sua interferência na transferência de elétrons dependente da enzima PFOR, a qual está relacionada com a produção de energia no metabolismo anaeróbio⁽⁶⁾. Entretanto, alguns estudos indicam que essa droga apresenta outros mecanismos de ação,

dentre eles, destacam a inibição da entrada viral e transmissão viral de célula a célula ⁽³⁾, inibição da produção de certas citocinas como TNF-alfa, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 e IL-10 nas células inflamatórias, potencializa a produção de IFN do tipo 1, IFN alfa e IFN beta pelas células, de modo a aumentar a atividade antiviral ⁽¹³⁾ e elevar a sensibilidade para detecção de RNA citoplasmático ⁽⁴⁾. Porém algumas dessas ações, como a inibição da produção de interleucinas foi identificada em modelo experimental animal, de modo que não se pode afirmar a sua presença no organismo humano, mas, ainda sim é uma possibilidade de ação que deve ser melhor investigada.

A nitazoxinida apresenta um metabólito ativo, a tizoxanida, a qual ambas apresentam ação sob a inibição de crescimento de *C.parvum*, *G.intestinalis*, *E. histolytica* e *T.vaginalis* (goodman and gilman). Esse metabólito apresenta capacidade de inibir a replicação de cepas virais como de influenza (A e B), parainfluenza e coronavírus, mas essa inibição não é pela ação direta sobre os vírus e sim pela ação sob mecanismos celulares que possibilitem a replicação ⁽²⁾. No caso da influenza, bloqueia a hemaglutinina e consegue ter ação sinérgica com oseltamivir e zanamivir in vitro inibindo sua replicação ⁽²⁾, nos coronavírus como o *coronavirus canine* ela impede sua sua replicação em estudos in vitro e por fim, parece que tem a capacidade de inibir a proteína viral N presente no MERS, além de que algumas citocinas que parecem ser inibidas pelo medicamento, como TNF-alfa e IL-6, fazem parte da resposta inflamatória comum ao MERS e o SARS-CoV-2 ⁽²⁾. Por essas ações, sobre outras cepas de coronavírus, essa droga foi cogitada como uma das respostas terapêuticas para o COVID 19, uma vez que o MERS e SARS-CoV 2 apresentam características e certas citocinas produzidas pelo organismo nas suas infecções parecidas, tornando uma possibilidade de ação sobre o SARS-CoV2.

Alguns ensaios clínicos foram realizados para demonstrar se há eficácia e redução de mortalidade nos pacientes com COVID-19 que faziam uso de nitazoxanida, apesar desta inibir o SARS-CoV-2 in vitro. Gamino-Arroyo et al, 2019 ao comparar o uso dessa droga em relação nos indivíduos infectados por influenza demonstrou que não há diferença na eficácia do tratamento, quando comparado ao placebo ⁽³⁾, com o mesmo ensaio clínico, que incluíram 17 pacientes com coronavírus, a nitazoxanida não apresentou efeito sob os desfechos dos pacientes. Um estudo realizado em 6 hospitais mexicanos para averiguar a eficácia antiviral da droga in vivo foi feita em relação a infecção por Influenza, na pesquisa avaliou que o tratamento com a nitazoxanida era seguro, porém não reduziu o tempo de internação dos pacientes infectados por influenza, além de não apresentar diferença em relação ao grupo placebo.

Portanto, apesar dos estudos *in vitro* relatarem a eficácia da inibição da replicação viral do MERS e SARS-CoV-2, e inibição de certas citocinas inflamatórias, os ensaios clínicos que pretendiam confirmar sua ação antiviral, na verdade mostraram que a nitazoxanida não apresenta efeito significativo sobre os pacientes infectados por influenza ou por coronavírus, de modo a não apresentar diferenças em relação a administração de placebo. Assim, apesar de ter sido relatado com um medicamento promissor, apresentou pouca efetividade *in vivo*.

5 CONCLUSÃO

De maneira geral, é notório o aparecimento constante de novas cepas virais, tal como ocorreu com o Sars-Cov-2, que devido suas mutações tornou-se um vírus de maior transmissibilidade e, conseqüentemente, foi responsável pela pandemia de 2020 marcada por diversos óbitos e sequelas. Ainda, esse vírus possui capacidade de infectar diversos órgãos, principalmente os que mais possuem o receptor ACE2 – alvéolos, coração, rins, intestino – o que justifica seus diferentes sintomas, os quais ainda podem variar de intensidade de acordo com a imunidade do paciente. Em meio a tantas incertezas e medo, a busca por um medicamento capaz de controlar a doença ainda continua, fármacos de diversas classes são testados e estudados, assim como a Nitazoxanida, que possui efeito registrado na história contra o MERS-CoV e outros vírus. Todavia, sabe-se que os estudos clínicos possuem diversas fases, o que tem prolongado a angústia na população, já que diversos medicamentos vêm sendo testados e poucas são as boas notícias. Os estudos *in vitro*, envolvendo a nitazoxanida, mostraram boa efetividade contra o SarsCov-2, porém esta efetividade não foi reproduzida nos estudos clínicos. Dessa maneira, entende-se que a elaboração de mais estudos com metodologias eficazes deva persistir, a fim de se obter melhores resultados que configurem a verdadeira atuação da Nitazoxanida no contexto da Covid-19.

REFERÊNCIAS

1. Ahmad A, Rehman MU, Alkharfy KM. An alternative approach to minimize the risk of coronavirus (Covid-19) and similar infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Apr;24(7):4030-4034. doi: 10.26355/eurrev_202004_20873. PMID: 32329879.
2. Rossignol JF. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health.* 2016 May-Jun;9(3):227-30. doi: 10.1016/j.jiph.2016.04.001. Epub 2016 Apr 16. PMID: 27095301; PMCID: PMC7102735.
3. Stahlmann, Ralf, and Hartmut Lode. "Medication for COVID-19-an Overview of Approaches Currently Under Study." *Deutsches Arzteblatt International*, vol. 117, no. 13, 2020, pp. 213-219.
4. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020 Apr 21;50(SI-1):611-619. doi: 10.3906/sag-2004-145. PMID: 32293834; PMCID: PMC7195979.
5. Beigel JH, Nam HH, Adams PL, Krafft A, Ince WL, El-Kamary SS, Sims AC. Advances in respiratory virus therapeutics - A meeting report from the 6th isirv Antiviral Group conference. *Antiviral Res.* 2019 Jul;167:45-67. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.04.006. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30974127; PMCID: PMC7132446.
6. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, Heavner MS. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy.* 2020 May;40(5):416-437. doi: 10.1002/phar.2398. Epub 2020 May 6. PMID: 32259313; PMCID: PMC7262196.
7. Rabaan AA, Bazzi AM, Al-Ahmed SH, Al-Tawfiq JA. Molecular aspects of MERS-CoV. *Front Med.* 2017 Sep;11(3):365-377. doi: 10.1007/s11684-017-0521-z. Epub 2017 May 13. PMID: 28500431; PMCID: PMC7089120.
8. Kumar R, Gupta N, Kodan P, Mittal A, Soneja M, Wig N. Battling COVID-19: using old weapons for a new enemy. *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2020 May 20;6:6. doi: 10.1186/s40794-020-00107-1. PMID: 32454984; PMCID: PMC7237624.
9. Hemmati F, Saedi S, Hemmati-Dinarvand M, Zarei M, Seghatoleslam A. Mysterious Virus: A Review on Behavior and Treatment Approaches of the Novel Coronavirus, 2019-nCoV. *Arch Med Res.* 2020 Jul;51(5):375-383. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.022. Epub 2020 May 6. PMID: 32448490; PMCID: PMC7200354.
10. Kaul D. An overview of coronaviruses including the SARS-2 coronavirus - Molecular biology, epidemiology and clinical implications. *Curr Med Res Pract.* 2020 Mar-Apr;10(2):54-64. doi: 10.1016/j.cmrp.2020.04.001. Epub 2020 Apr 9. Erratum in: *Curr Med Res Pract.* 2020 May-Jun;10(3):135. PMID: 32363221; PMCID: PMC7194867.

11. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 2020 Jul;39(7):2085-2094. doi: 10.1007/s10067-020-05190-5. Epub 2020 May 30. PMID: 32474885; PMCID: PMC7260446.
12. Organização Pan Americana da Saúde. Folha informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 11 jul. 2020.
13. Kelleni MT. Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early management. *Pharmacol Res*. 2020;157:104874. doi:10.1016/j.phrs.2020.104874
14. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037
15. Campos, D. M. O., Oliveira, C. B. S., Andrade, J. M. A., & Oliveira, J. I. N.. (2020). Fighting COVID-19. *Brazilian Journal of Biology*, 80(3), 698-701. Epub June 10, 2020.<https://doi.org/10.1590/1519-6984.238155>