

## **Abordagem profilática da nitazoxanida e ivermectina na COVID-19: Sumário de Evidências**

Nitazoxanide and Ivermectin COVID-19 prophylaxis approach: Evidence summary

Marco de Agassiz Almeida Vasques<sup>1</sup>  
Geraldo José Rodrigues<sup>2</sup>  
Mariana Márcia Santos Mamede<sup>3</sup>  
Bruno de Abreu Castro<sup>4</sup>  
Otávio Luís Monteiro<sup>5</sup>  
Adriana Pinheiro Ribeiro<sup>6</sup>  
Leani Falcão Gomes<sup>7</sup>  
Aline Mizusaki Imoto<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Mestrado em Neuropsiquiatria pela UFPE. Residência em Neurocirurgia pela FMRP-USP. Divisão de Pesquisas do Hospital das Forças Armadas - HFA. <https://orcid.org/0000-0003-4434-4668>

<sup>2</sup> Chefe do Departamento Técnico de Ensino e Pesquisa do Instituto de Ciência e Tecnologia - Hospital das Forças Armadas - HFA

<sup>3</sup> Doutorado e mestrado em Ciência Animal pela Universidade Federal de Goiás, com doutorado sanduiche na Universidade de Wisconsin em Madison nos EUA. Pós-doutorado Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária - Embrapa Cerrados/CAPES. Chefe do Laboratório de Cirurgia Experimental e Chefe do Alojamento de Animais e Biotério de Murinos, da Divisão de Pesquisa do Hospital das Forças Armadas. Professora da Faculdade de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central - UNICEPLAC. <https://orcid.org/0000-0001-5874-1491>

<sup>4</sup> Especialização em Imunohematologia e Imunologia Leucoplaquetária, Adjunto da Divisão de Pesquisas do Hospital das Forças Armadas - HFA; Responsável Técnico do Laboratório de Criopreservação de Células Progenitoras Hematopoéticas do serviço de Terapia Celular da Hemoclínica de Brasília, Supervisor do

Laboratório de Compatibilidade Transfusional e do serviço de Imunohematologia especializada, ambos da Hemoclínica de Brasília. <https://orcid.org/000-0002-3015-396x>

<sup>5</sup> Mestre em “*Health Informatics*” pela *City University London*, UK. Chefe da Seção de Transformação Digital do Hospital das Forças Armadas – HFA. <https://orcid.org/0000-0002-4828-6269>

<sup>6</sup> Mestrado em Patologia Veterinária pela Universidade Federal Fluminense – UFF. Especialização em Cirurgia e Anestesiologia Veterinária – UNESP-Botucatu. Especialização em Diagnóstico e Cirurgia de Equinos - Faculdade de Jaguariúna. Chefe da Divisão de Pesquisa do Hospital das Forças Armadas – HFA. <https://orcid.org/0000-0001-9169-1502>

<sup>7</sup> Especialização em Análises Clínicas; Habilitação em Microbiologia Médica; Chefe da Subdivisão de Pesquisa Clínica da Divisão de Pesquisa do Hospital das Forças Armadas-HFA. <https://orcid.org/0000-0001-7303-8622>

<sup>8</sup> Doutora e Mestre em Medicina Interna e Terapêutica pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Pós Doutorado em Saúde Baseada em Evidências pela UNIFESP e *University of Ottawa*, CA. Docente permanente do Programa de Mestrado Profissional e Acadêmico em Ciências da Saúde e membro do Laboratório de Saúde Baseada em Evidências da Escola Superior em Ciências da Saúde - ESCS; Adjunta da Divisão de Pesquisas do Hospital das Forças Armadas - HFA. <https://orcid.org/0000-0001-8318-4658>

## RESUMO

**Objetivo:** Identificar evidências quanto ao enfoque profilático do uso da nitazoxanida e ivermectina na COVID-19. **Métodos:** Sumário de evidências com busca realizada na Pubmed. **Resultados:** Foram incluídos quatro artigos sobre nitazoxanida e 12 sobre ivermectina. **Conclusões:** Não existem estudos sobre o uso da nitazoxanida e ivermectina como uso profilático pré-exposição ao vírus. Para o uso profilático pós-exposição bem como para tratamento da COVID-19, a ivermectina e a nitazoxanida devem fazer parte de um protocolo de pesquisa com termo de consentimento. A dose da medicação deve ser levada em consideração, a dose aprovada atualmente não seria o suficiente para atuar na inibição viral.

**Palavras-chave:** Ivermectina, Nitazoxanida, Infecções por Coronavírus, /prevenção & controle

## ABSTRACT

**Objective:** To identify evidence regarding the preventive approach of the use of nitazoxanide and ivermectin in COVID-19. **Methods:** Summary of evidence with search performed at Pubmed. **Results:** Four articles on nitazoxanide and 12 on ivermectin. **Conclusions:** There are no studies to support the use of nitazoxanide and ivermectin as a prophylactic use before exposure to the virus. For post-exposure prophylactic use as well as for the treatment of COVID-19, ivermectin and nitazoxanide must be part of a research protocol with the signature of the consent form. The dose of medication should be considered because the dose currently approved, it would not be enough to act for viral inhibition. **Keywords:** Ivermectin, Nitazoxanide, Coronavirus Infections, /prevention & control

## INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, houve casos de pneumonia grave na cidade de Wuhan, China com rápida disseminação, o que ocasionou um grande número de mortes<sup>1</sup>. Em um curto período de tempo, a doença se espalhou para vários outros países, levando a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar uma condição de pandemia. O patógeno foi identificado como um novo coronavírus, o SARS-CoV-2 e a doença relacionada passou a se chamar COVID-19.

Segundo o *John Hopkins Datacenter Disease*, em 20 de maio de 2020, eram 4.915.004 casos confirmados em 188 países/regiões do mundo e 323.653 óbitos. Na mesma data, no Brasil, eram 271.885 casos confirmados e 17.983 óbitos<sup>2</sup>. Segundo o Núcleo de Operações e Inteligência em Saúde (NOIS) em um boletim publicado em abril de 2020, as notificações de casos confirmados representavam apenas 8,0% dos casos no Brasil<sup>3</sup>.

A infecção ocorre por meio do trato respiratório superior, afetando órgãos como pulmões, coração, rins e cérebro. O conhecimento disponível informa que o vírus se liga-se a proteínas da membrana plasmática, provavelmente receptores da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e ocorre fusão da cápsula viral com a membrana, permitindo a entrada do material viral, o que dará início ao processo intracelular de replicação viral e a ativação de uma intensa resposta inflamatória,

também mediada pela interação com os receptores da ECA2<sup>4</sup>. Essa resposta inflamatória é provavelmente uma das causas da evolução grave, aparentemente relacionada à carga viral. A interrupção desse processo inicial pode ser uma boa maneira de desenvolver terapias contra a doença.

No Brasil, o potencial colapso do Sistema Único de Saúde (SUS) tem sido o principal desafio. Pesquisas têm sido realizadas para encontrar terapias eficazes na interrupção da evolução da doença, diminuindo assim a necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)<sup>5</sup>.

A Atenção Primária em Saúde (APS) é a principal porta de entrada do SUS, sendo caracterizada pela promoção e proteção da saúde, prevenção de agravos, diagnóstico, tratamento, reabilitação, redução de danos e a manutenção da saúde<sup>6</sup>.

Uma revisão recente sobre medicamentos para o tratamento da COVID-19 concluiu que não existem dados disponíveis para sugerir qualquer tratamento para erradicação do COVID-19 a ser utilizado no nível clínico<sup>7</sup>.

A nitazoxanida é uma droga da classe dos tiazolidos e foi estudada como droga antiviral contra HIV, HCV, influenza e rotavírus. Possui moléculas pequenas e têm como alvo os processos regulados pelo hospedeiro envolvidos na replicação viral<sup>8</sup>. A ivermectina é um antiparasitário semi-sintético derivado do grupo das avermectinas. Recentemente, a ivermectina, anteriormente demonstrada como tendo atividade antiviral de amplo espectro in vitro, demonstrou ser um inibidor do vírus SARS-CoV-2, com uma redução de 5000 vezes no RNA viral em 48 horas<sup>9</sup>.

O uso profilático de medicação pode ser abordado tanto quanto ao aspecto pré como pós-exposição. Segundo o descritor de assunto da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), a profilaxia pré-exposição é definida como “o método de prevenção de doença que envolve a administração de drogas a pessoas do grupo de risco que não foram expostas ao agente causador da doença”. A profilaxia pós-exposição é definida como “a prevenção de infecção ou doença após a exposição a um patógeno”<sup>10</sup>.

De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a definição para contato com pacientes contaminados é definido como contato com alguém que ficou a menos de um

metro e meio de uma pessoa infectada por pelo menos 15 minutos a partir de 2 dias antes do início da doença (ou, para pacientes assintomáticos, 2 dias antes da coleta da amostra) até o momento em que o paciente está isolado. Em ambientes hospitalares, qualquer exposição maior que 15 minutos é razoável para definir uma exposição prolongada, pois o contato é alguém que está doente<sup>11</sup>.

O objetivo do presente artigo é sumarizar as evidências científicas quanto ao uso da nitazoxanida e ivermectina de forma profilática pré e pós exposição ao SARS-CoV-2 antes da necessidade de hospitalização.

## **MÉTODOS**

Foi realizado um sumário de evidências, tendo a busca sido realizada na base de dados Pubmed. A data da busca foi em 01 de julho de 2020. A estratégia de busca (Quadro 1) para as duas medicações avaliadas usou os descritores para as medicações pesquisadas, COVID-19 e os termos para profilaxia.

### **Crítérios de inclusão e exclusão dos estudos**

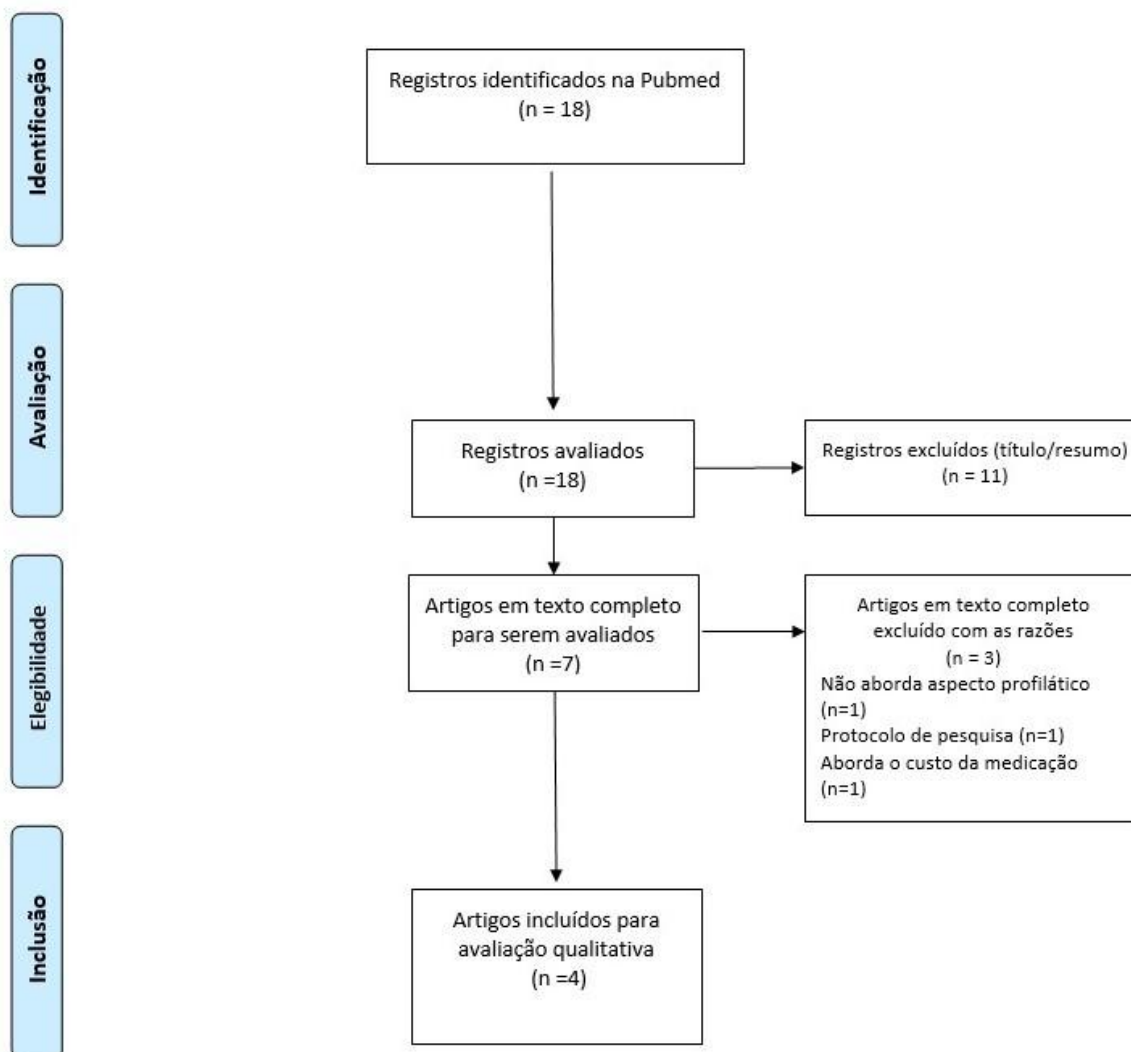
Não houve restrição quanto ao tipo de desenho metodológico do estudo. O objeto dos estudos foi o enfoque clínico, fisiológico ou farmacocinético para explicar o possível mecanismo de ação profilática pré ou pós-exposição das medicações da nitazoxanida e ivermectina na COVID-19. Foram excluídos estudos em que a abordagem das medicações foram os pacientes graves ou que o objetivo do estudo tivesse outro propósito. Apenas estudos em português, inglês ou espanhol foram incluídos.

## **RESULTADOS**

### **Nitazoxanida**

A busca por artigos nas bases de dados Pubmed resultou na identificação de 18 artigos. Após a avaliação por meio do título e resumo foram selecionados sete artigos e, após avaliação do artigo em

texto completo, foram incluídos quatro artigos. As razões de exclusão estão descritas no fluxograma realizado segundo os critérios do PRISMA (Figura 1.).



### Características dos estudos incluídos

O país de publicação dos artigos foi Taiwan (n=1), Londres (n=1), Berlim (n=1) e Reino Unido (n=1). Quanto ao desenho metodológico, revisão narrativa (n=1), laboratorial (n=2) e revisão sistematizada (n=1).

### Possível mecanismo de ação da nitazoxanida como uso profilático pré-exposição

Não foram encontrados artigos que tenham realizado a abordagem profilática pré-exposição utilizando a nitazoxanida.

### **Possível mecanismo de ação da nitazoxanida como uso profilático pós-exposição**

Stahlmann (2020)<sup>12</sup> descreve que a nitazoxanida apresentou uma alta atividade in vitro. Além disso, salienta que a eficácia e a tolerabilidade da nitazoxanida e outras medicações estão sob investigação em ensaios clínicos, os quais são indispensáveis para determinar o benefício e os riscos das substâncias que tem se mostrado ativas contra o SARSCoV-2 in vitro. Até o momento, não existe nenhuma recomendação para o uso terapêutico de qualquer medicação além do suporte padrão de tratamento. Peperrell (2020)<sup>13</sup> relata que a nitazoxanida atua na amplificação da inibição viral.

### **Possível dosagem da nitazoxanida para obtenção do efeito antiviral**

Rajoli (2020)<sup>14</sup> em um *preprint* utilizou um modelo farmacocinético com base fisiológica para informar doses ideais de nitazoxanida capazes de manter concentrações plasmáticas e pulmonares de tizoxanida acima da concentração de 90% contra o SARS-CoV-2<sup>14</sup>. O modelo previu doses ideais de 1200 mg QID, 1600 mg BID, 2900 mg BID no jejum e 700 mg BID, 900 mg BID e 1400 mg BID quando administrados com alimentos. Para os regimes BID, foi estimada um intervalo ideal de 0,25; 1; 3 e 12 horas após a dose. O modelo e as estratégias de dosagem relatadas fornecem uma base para a prescrição da nitazoxanida em pesquisas clínicas futuras sobre tratamento ou prevenção da infecção por SARS-CoV-2<sup>14</sup>.

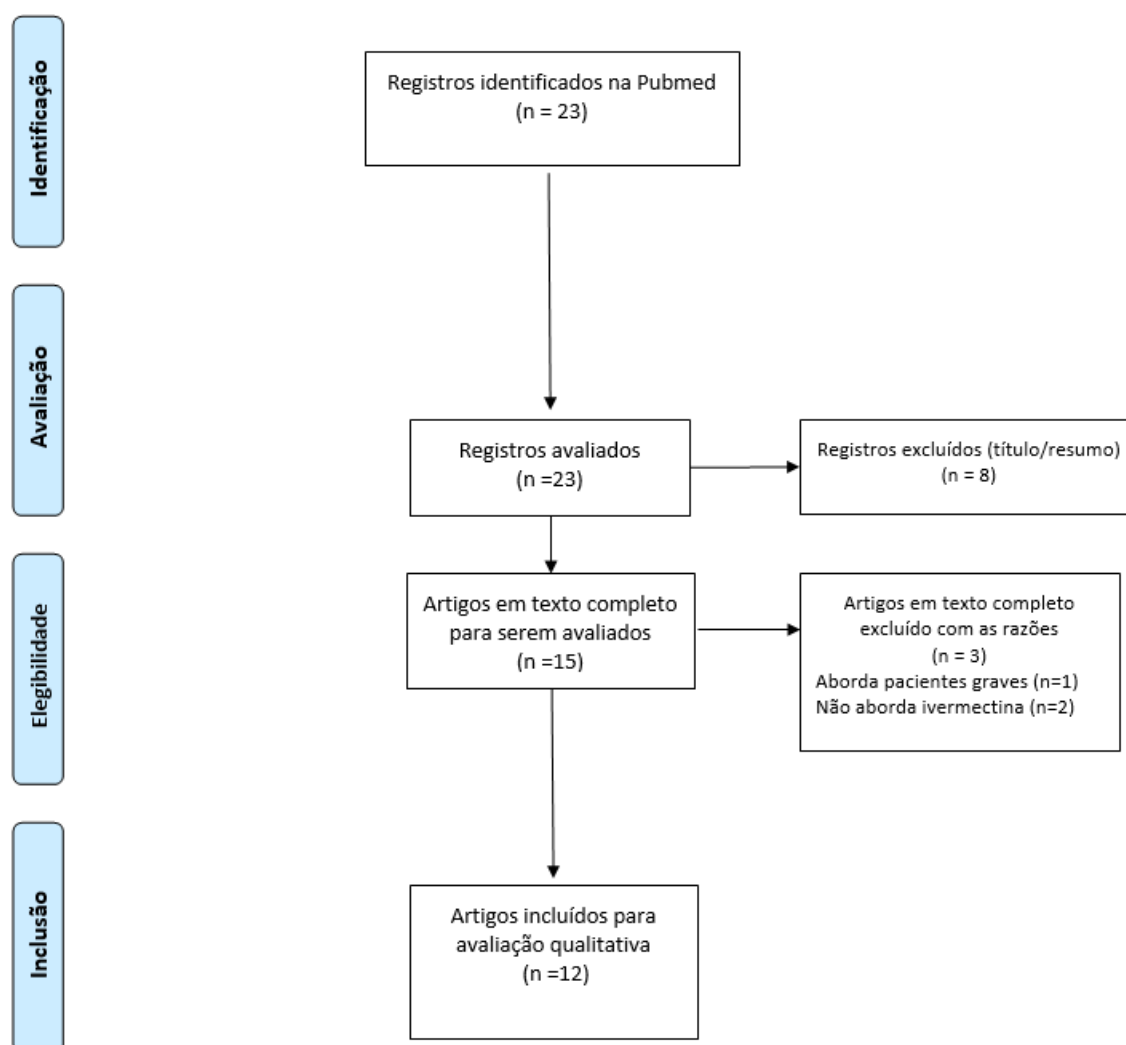
Yang (2020)<sup>15</sup> em um estudo laboratorial, verificou que as concentrações de diversas medicações necessárias para diminuir a carga viral em 50% foram analisadas. Uma dessas medicações, foi a nitazoxanida a qual demonstrou atividade inibitória contra o *Human coronavirus* OC43 (HCoV-OC43), o qual pertence ao mesmo genoma do SARS-CoV e SARS-CoV-2<sup>15</sup>. O autor relata que as doses padrões para o qual a medicação já é proposta, podem contemplar a ação inibitória contra o SARS-CoV-2 em pacientes com a COVID-19<sup>15</sup>.

Peperrell (2020)<sup>13</sup> relata que a nitazoxanida mostra uma alta relação entre a Concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>), após 1 dia de 500 mg duas vezes ao dia, e a concentração necessária para inibir a replicação de 50% (EC<sub>50</sub>) do SARS-CoV-2 (C<sub>max</sub>: EC<sub>50</sub> aproximadamente igual a 14: 1). Com base em estudos clínicos não realizados com pacientes em tratamento para COVID-19, não houve diferença com o uso da nitazoxanida quanto aos eventos adversos avaliados. Os eventos

gastrointestinais leves aumentaram com a dose. Não houve complicações hepatorenaís, cardiovasculares ou efeito teratogênico, entretanto o autor relata que tiveram poucas avaliações referente a esses aspectos.

## Ivermectina

A busca por artigos nas bases de dados Pubmed e Google Acadêmico resultou na identificação de 23 artigos. Após a seleção por meio do título e resumo e após, texto completo, foram incluídos 12 artigos. As razões de exclusão estão descritas no fluxograma realizado segundo os critérios do PRISMA (Figura 2).





### **Características dos estudos incluídos**

O país de publicação dos artigos foi Itália (n=2), Espanha (n=1), Irã (n=1), Estados Unidos (n=3), Taiwan (n=1), Índia (n=2), Austrália (n=1) e Turquia (n=1). Quanto ao desenho metodológico, revisão narrativa (n=7), editorial (n=2), carta ao editor(n=1) e estudo laboratorial (n=2).

### **Possível mecanismo de ação da ivermectina como uso profilático pré-exposição**

Patri (2020)<sup>16</sup> hipotetiza uma possível combinação da ivermectina com a hidroxicloroquina. A hidroxicloroquina atuaria como a primeira barreira inibindo a entrada do vírus e a ivermectina reduziria a replicação viral. Entretanto, o autor relata que é uma sugestão com base em hipótese visto que não há estudos in vitro ou in vivo sobre a combinação das duas medicações.

### **Possível mecanismo de ação da ivermectina como uso profilático pós-exposição**

As sete revisões narrativas incluídas<sup>17-23</sup> usaram como base, um estudo in vitro,<sup>24</sup> o qual apresentou uma redução viral em 5000 vezes com uma dose de ivermectina, após o período de 48 horas. Segundo os artigos incluídos, o interesse no uso da ivermectina surgiu a partir da observação de que esta substância teria ação contra o SARS-CoV-2 in vitro<sup>9</sup>. A ivermectina parece agir na inibição da entrada viral mediada pela importina (IMP $\alpha$ / $\beta$ 1)<sup>24</sup>.

### **Possível dosagem da ivermectina para obtenção do efeito antiviral**

Chaccour (2020)<sup>25</sup> em um editorial sinaliza que modelos farmacocinéticos verificaram que mesmo uma dose de ivermectina 10 vezes maior que a aprovada pelo FDA não foi capaz de reproduzir o efeito antiviral observada no estudo in vitro de Caly (2020)<sup>24</sup>. Entretanto, como existe uma concentração pulmonar da medicação, tal fato pode ser um início para o possível tratamento de doenças respiratórias. Schimith (2020)<sup>26</sup> simularam a concentração tissular encontrada com o uso das doses aprovadas de ivermectina e argumentam que mesmo com doses dez vezes maiores do que a atualmente aprovada, não foi possível atingir a concentração com capacidade de inibição viral, concluindo que haveria baixa probabilidade de êxito de ensaios clínicos com uso desta droga nas doses aprovadas. Este ponto é discutido em outros artigos que consideram a ação em mecanismos próprios

do hospedeiro como principal meio de inibição da replicação viral, tornando desnecessário se alcançar concentrações plasmáticas maiores da droga<sup>25,27</sup>.

## CONCLUSÃO

A nitazoxanida e a ivermectina são medicações que já tem o seu uso aprovado para o tratamento contra parasitas e vermes respectivamente. Dessa forma, não requerem liberação para serem comercializadas, entretanto necessitam de indicação médica, independentemente do propósito. Não existem estudos, nem mesmo in vitro para dar base ao uso da nitazoxanida e ivermectina como uso profilático pré-exposição ao vírus. Para o uso profilático pós-exposição bem como para tratamento da COVID-19, a ivermectina e a nitazoxanida devem fazer parte de um protocolo de pesquisa com assinatura do termo de consentimento. A dose da medicação deve ser levada em consideração, pois considerando a dose de ivermectina aprovada atualmente, esta não seria o suficiente para atuar para inibição viral. A nitazoxanida apresentou altas concentrações plasmáticas e pulmonares com uma dose comumente utilizada. Partindo do pressuposto que há um efeito antiviral, ambas as medicações parecem promissoras para um estudo clínico, porém deve-se dar atenção a adequação de uma dose segura principalmente para a ivermectina para que haja a segurança do paciente.

**REFERÊNCIAS**

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273.
2. Coronavirus Resource Center Johns Hopkins University and Medicine [homepage na internet]. World Map [acesso em 20 jul 2020]. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
3. Núcleo de Operações e Inteligência em Saúde [homepage na internet]. Análise de subnotificação do número de casos confirmados da COVID-19 no Brasil [acesso em 20 jul 2020]. Disponível em: <https://sites.google.com/view/nois-pucrio/publica%C3%A7%C3%B5es>
4. Yan, T., Xiao, R. & Lin, G. Angiotensin converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV2: A double edged sword? *FASEB J*. 2020;34, 6017–6026.
5. Moreira, R. COVID-19: intensive care units, mechanical ventilators, and latent mortality profiles associated with case-fatality in Brazil. *Cad. Saúde Pública*. 2020; 36, e00080020.
6. Ministério da Saúde [homepage na internet]. Atenção Primária [acesso em 20 jul 2020]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/atencao-primaria>.
7. Md Insiat Islam Rabby. Current Drugs with Potential for Treatment of COVID-19: A Literature Review. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;23(1):58-64. doi:10.18433/jpps31002
8. Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res*. 2014;110:94-103.
9. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104787.
10. Biblioteca Virtual de Saúde [homepage na internet]. Descritores em saúde [acesso em 20 jul 2020] Disponível em: <http://decs.bvs.br/>

11. Centers for Disease and Control Prevention [homepage na internet]. Case investigation contact tracing [acesso em 20 jul 2020] Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/case-investigation-contact-tracing.pdf>.
12. Stahlmann R, Lode H. Medication for COVID-19-an Overview of Approaches Currently Under Study. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(13):213-219.
13. Pepperrell T, Pilkington V, Owen A, Wang J, Hill AM. Review of safety and minimum pricing of nitazoxanide for potential treatment of COVID-19. *J Virus Erad.* 2020;6(2):52-60.
14. Rajoli RK, Pertinez H, Arshad U, et al. Dose prediction for repurposing nitazoxanide in SARS-CoV-2 treatment or chemoprophylaxis. Preprint. medRxiv. 2020;2020.05.01.20087130. Published 2020 May 6.
15. Yang CW, Peng TT, Hsu HY, et al. Repurposing old drugs as antiviral agents for coronaviruses [published online ahead of print, 2020 May 23]. *Biomed J.* 2020;S2319-4170(20)30066-4.
16. Patrì A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment?. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):e221.
17. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen [published online ahead of print, 2020 Jun 12]. *J Antibiot (Tokyo).* 2020;1-10.
18. Horowitz RI, Freeman PR. Three novel prevention, diagnostic, and treatment options for COVID-19 urgently necessitating controlled randomized trials [published online ahead of print, 2020 May 22]. *Med Hypotheses.* 2020;143:109851.
19. Jean SS, Hsueh PR. Old and re-purposed drugs for the treatment of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 1]. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;1-5.

20. Sharun K, Dhama K, Patel SK, et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020;19(1):23. Published 2020 May 30.
21. Rizzo E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2020;393(7):1153-1156.
22. Şimşek Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-1):611-619. Published 2020 Apr 21.
23. Choudhary R, Sharma AK, Choudhary R. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *New Microbes New Infect.* 2020;35:100684.
24. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787.
25. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1156-1157.
26. Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;10.1002/cpt.1889.
27. Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: A report in *Antiviral Research*, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Res.* 2020;178:104805.

**APÊNDICE**

Quadro 1. Estratégia de busca realizada na base de dados Pubmed com termos para COVID-19 e nitazoxanide e ivermectina respectivamente e profilaxia

((("COVID-19" [Supplementary Concept] OR 2019 novel coronavirus disease OR COVID19 OR COVID-19 pandemic OR SARS-CoV-2 infection OR COVID-19 virus disease OR 2019 novel coronavirus infection OR 2019-nCoV infection OR coronavirus disease 2019 OR coronavirus disease-19 OR 2019-nCoV disease OR COVID-19 virus infection)) AND ("nitazoxanide" [Supplementary Concept] OR Taenitaz OR Colufase OR Daxon OR Heliton OR NTZ OR Alinia OR Cryptaz)) OR "tizoxanide" [Supplementary Concept] AND (((("prevention and control" [Subheading] OR prophylaxis OR preventive therapy OR prevention and control OR preventive measures OR prevention OR control)) OR ("Chemoprevention"[Mesh] OR Chemoprophylaxis)))

((("COVID-19" [Supplementary Concept] OR 2019 novel coronavirus disease OR COVID19 OR COVID-19 pandemic OR SARS-CoV-2 infection OR COVID-19 virus disease OR 2019 novel coronavirus infection OR 2019-nCoV infection OR coronavirus disease 2019 OR coronavirus disease-19 OR 2019-nCoV disease OR COVID-19 virus infection)) AND ("Ivermectin"[Mesh] OR Stromectol OR Mectizan OR MK-933 OR MK 933 OR MK933 OR Eqvalan OR Ivomec) AND (((("prevention and control" [Subheading] OR prophylaxis OR preventive therapy OR prevention and control OR preventive measures OR prevention OR control)) OR ("Chemoprevention"[Mesh] OR Chemoprophylaxis)))

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos

| NITAZOXANIDA                   |  |   |  |
|--------------------------------|--|---|--|
| Autor e ano/<br>país           | Tipo estudo e objetivo   | Abordagem fisiológica, farmacocinética profilática e/ou ambulatorial  | Conclusão/Limitação  |
| Yang 2020<br>País: Taiwan      | Laboratorial<br><br>- Avaliar aproximadamente 250 medicamentos existentes ou compostos farmacologicamente ativos por suas atividades inibitórias contra o coronavírus da peritonite infecciosa felina (FIPV) e o coronavírus humano OC43 (HCoV-OC43) do mesmo gênero que o SARS-CoV-2.                                   | O FIPV foi proliferado nas células felinas e o HCoV-OC43 nas células humanas HCT-8. Foram determinadas as concentrações (EC50) de cada medicamento necessário para diminuir a atividade viral para 50% da dos controles não tratados. As viabilidades das células Fcwf-4 e HCT-8 foram medidas por coloração com violeta de cristal e ensaio MTS / PMS, respectivamente.  | Quinze dos 252 fármacos ou compostos farmacologicamente ativos foram considerados ativos contra FIPV e HCoV-OC43, com valores de EC50 variando de 11 nM a 75 mM.<br>Todos os medicamentos antigos identificados como tendo atividade contra o FIPV e o HCoV-OC43 foram utilizados clinicamente em suas respectivas indicações e estão associados a esquemas de dosagem conhecidos e a perfis de toxicidade ou efeitos de toxicidade em humanos. Aqueles que, posteriormente, confirmaram ter um efeito antiviral no SARS-CoV-2, devem ser considerados no tratamento da COVID-19. Medicações: anisomicina, antimicina A, atovaquona, cloroquina, conivaptano, emetina, gemcitabina, homoharringtonina, niclosamida, nitazoxanida, oligomicina, salinomicina, tilorona, valinomicina e vismodegib |
| Rajoli 2020<br>País: Londres   | Laboratorial<br>Informar por meio de um modelo de farmacocinético as doses ideais de nitazoxanida capazes de manter exposições a tizoxanida plasmática e pulmonar acima da concentração efetiva (CE) de nitazoxanida contra SARS-CoV-2.<br>As doses únicas foram entre 500 mg de SARS-CoV-2 4000 mg com e sem alimentos. | A base para o uso é que o medicamento demonstrou bloquear seletivamente a maturação de uma glicoproteína hemaglutinina da gripe na fase pós-traducional e uma do estudo de fase 2b / 3 anterior demonstrou uma redução nos sintomas e redução da carga viral na dose de 600 BID de 126 mg comparado ao placebo em pacientes com influenza não complicada. Outros benefícios potenciais de nitazoxanida no COVID-19 podem derivar de seu impacto sobre a resposta imune inata que potencializa a produção de interferons do tipo 1 e a broncodilatação das vias aéreas através inibição de canais iônicos. | O modelo farmacocinético previu que era possível obter concentrações de tizoxanida plasmática e pulmonar, usando doses seguras comprovadas de nitazoxanida, que excedem a concentração efetiva para SARS-CoV-2. O modelo e as estratégias de dosagem relatadas fornecem uma base racional para o projeto (otimização das exposições plasmáticas e pulmonares) de futuros ensaios clínicos de nitazoxanida no tratamento ou prevenção da infecção por SARS-CoV-2.   |
| Stahlmann 2020<br>País: Berlim | Revisão narrativa<br>Revisar a literatura sobre medicações para a COVID-19   | Descreve que a nitazoxanida apresentou uma alta atividade in vitro contra as células Vero-E6.   | Até o momento não existe nenhuma recomendação para o uso terapêutico de qualquer medicação além do suporte padrão de tratamento <sup>12</sup><br>Além disso, salienta que a eficácia e a tolerabilidade da nitazoxanida e outras medicações estão sob investigação em ensaios clínicos, os quais são indispensáveis para determinar o benefício e os riscos das substâncias que tem se mostrado ativas contra o SARSCoV-2 in vitro..   |

|                                |   |  |   |
|--------------------------------|---|--|---|
| Pepperrell 2020<br>Reino Unido | Revisão sistematizada<br>Revisar a segurança com base em ventos adversos da nitazoxanida com pelo menos 5 dias de medicação para qualquer infecção aguda e o custo mínimo de produção | A nitazoxanida mostra uma alta relação entre a concentração plasmática máxima (Cmax), após 1 dia de 500 mg duas vezes ao dia (BD), e a concentração necessária para inibir a replicação de 50% (EC50) do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (Cmax: EC50 aproximadamente igual a 14: 1). Atua na amplificação da inibição viral. | Com base em estudos clínicos, não houve diferença com o uso da nitazoxanida quanto aos eventos adversos avaliados. Os eventos gastrointestinais leves aumentaram com a dose.<br>Não houve complicações hepatorenales, cardiovasculares ou efeito teratogênico (poucas avaliações referente a esses aspectos).<br>Quanto ao custo, um tratamento de 14 dias com nitazoxanida 500mg BD custar a US \$ 1,41. O custo diário seria, portanto, \$ 0,10. O mesmo curso de 14 dias pode custar US \$ 3944 em farmácias comerciais dos EUA, e US \$ 3 por curso no Paquistão, Índia e Bangladesh. Em uma dose mais alta de 1100 mg de TDS, nosso custo estimado foi de US \$ 4,08 por curso de 14 dias, equivalente a US \$ 0,29 por dia. Esses dados podem ser base para a fabricação de medicamentos genéricos. A nitazoxanida demonstra um bom perfil de segurança nas doses aprovadas. No entanto, mais evidências são necessárias efeitos hepatorenales e cardiovasculares, bem como teratogenicidade.<br>Estudos adicionais em pacientes com COVID-19 devem ser iniciados. Se for demonstrada eficácia contra SARS-CoV-2 em clínicas estudos, a nitazoxanida pode representar um tratamento seguro e acessível no pandemi em andamento. |
| <b>IVERMECTINA</b>             |   |  |   |
| Autor e ano/<br>país           | Tipo estudo e objetivo  | Abordagem fisiológica, farmacocinética profilática e/ou ambulatorial   | Conclusão/Limitação   |
| Cahccour 2020<br>País: Espanha | Editorial<br>- Revisar segurança, eventos adversos e recomendações quanto ao uso da ivermectina   | Sinaliza o efeito de anti replicação viral da ivermectina, porém mesmo uma dose 10 vezes a recomendada pelo FDA não foi efetiva in vitro contra o SARS-CoV-2. Entretanto, estudos em animal mostraram um aumento de concentração de até 3 vezes maior no pulmão, o que abre caminho para tratamento de doenças respiratórias.                                | O uso da ivermectina requer as seguintes considerações quanto ao risco-benefício:<br>1. O uso em pacientes sem complicações ou no início da doença deve ser com base em ensaios clínicos bem conduzidos e modelos farmacocinéticos bem delineados.<br>2. Devido aos últimos achados sobre ivermectina, existe a urgência de realização de ensaios clínicos sobre a efetividade da ivermectina contra o SARS-CoV-2.<br>3. Antes de ser testado em pacientes graves, deve-se considerar: possibilidade de causar neurotoxicidade em pacientes com quadro inflamatório exacerbado.<br>Baixo nível de evidência para intervenção clínica.   |
| Heidary 2020<br>País: Iran     | Revisão narrativa<br>- Revisar o efeito anti-viral da ivermectina para diversos tipos de vírus, incluindo o SARS-CoV-2.   | Usa como base o primeiro estudo in vitro mostrou que a ivermectina inativou as partículas de vírus SARS-Cov-2 em 48h por meio da inativação de uma proteína receptora que é responsável por transmitir a proteína viral para dentro do núcleo da célula.   | Com base em estudo in vitro, existe uma racionalidade para o uso da ivermectina em estágios iniciais ou como prevenção da COVID-19, entretanto, tal afirmação parte do pressuposto que é necessário usar como base ensaios clínicos em humanos.<br><br>A dose terapêutica segura de ivermectina é em torno se 20 a 80ng/ml, enquanto que a atividade contra o SARS-CoV2 na cultura celular foi em microgramas. Caso se consiga formular uma administração segura para se atingir as doses, a ivermectina tem um potencial para atividade anti-viral.  |



|                                       |  |   |   |
|---------------------------------------|--|---|---|
|                                       |  |   | A revisão é narrativa e não sistemática, com baixo nível de evidência para intervenção clínica.   |
| Horowitz 2020<br>País: Estados Unidos | Revisão narrativa<br>- Proporcionar uma hipótese para prevenção, diagnóstico e tratamento para a COVID-19*<br>*ênfase dada para a ivermectina, apesar de diversas medicações e suplementos serem abordados.  | Relata o efeito anti-viral in vitro da ivermectina para a prevenção no paciente sem sintomas, como também o efeito como tratamento  | Ensaio clínico sobre ivermectina com ou sem suplementos – vitamina C, zinco podem ser feitos em associação com questionários de rastreamento para detectar sintomas precoces e monitorar o curso clínico da doença. Os autores enfatizam a urgência que as hipóteses sejam testadas em uma série de estudos clínicos randomizados para verificar o efeito na curva de casos com o objetivo de reduzir a mortalidade e morbidade associada a COVID-19.<br>A revisão é narrativa e não sistemática, com baixo nível de evidência para intervenção clínica.  |
| Jean 2020<br>País: Taiwan             | Revisão narrativa<br>-Apresentar medicações antigas com potencial in vitro contra o SARS-CoV-2   | O autor usa como base o estudo in vitro no qual uma única dose de ivermectina reduziu em 5000 vezes o RNA viral do SARS-CoV-2 em 48 h em um modelo de cultura celular.  | O autor relata que apesar de efeitos adversos sérios como potencialização da transmissão sináptica (depressão e ataxia), psicose, confusão mental relatadas em poucos pacientes, a dose convencional de $\leq 200 \mu\text{g}/\text{kg}$ de ivermectina, parece segura para uso em humanos. Ressalta também que a ivermectina, assim como outras medicações podem ser medicações efetivas e assim controlar a COVID-19. Revisão narrativa associada a opinião de especialista com baixo nível de evidência para intervenção clínica.  |
| Sharun 2020<br>País: Índia            | Revisão Narrativa<br>- Relatar os efeitos antiparasitários e antivirais da ivermectina de uma forma ampla.   | A ivermectina apresenta um amplo espectro antiviral contra diversos vírus (RNA e DNA). Como o SARS-CoV-2 é um vírus RNA, a atividade da ivermectina é por meio da inibição do transporte nuclear de proteína viral. | Apesar o efeito in vitro positivo, estudos in vivo são necessários para o tratamento da COVID-19. O tratamento com a ivermectina na dose de $150 \mu\text{g}/\text{kg}$ foi associada com baixa taxa de mortalidade e redução do uso de recursos em saúde. Estudos clínicos randomizados são necessários para que a ivermectina seja adaptada em diversas diretrizes clínicas.<br>A eficácia clínica e utilidade da ivermectina em pacientes infectados por SARS-CoV-2 é imprevisível, visto que é um vírus novo.<br>Revisão narrativa associada a opinião de especialista com baixo nível de evidência para intervenção clínica. |
| Caly 2020<br>País: Austrália          | Estudo in vitro<br>- Verificar o efeito in vitro da ivermectina em células infectadas pelo SARS-CoV-2.   | A ivermectina reduziu o RNA viral de células infectadas pelo SARS-CoV- em 48 h  | A ivermectina tem um amplo espectro viral com apenas uma dose em células Vero-hSLAM. Dessa forma, requer futuras investigações para possíveis benefícios em humanos. Estudo in vitro, baixo nível de evidência para intervenção.  |
| Bray 2020<br>País: Estados Unidos     | Carta ao editor<br>- Avaliar a relevância clínica das concentrações utilizadas nos experimentos in vitro com aquelas que podem ser alcançadas com a dose de ivermectina utilizada na prática para verificar a possibilidade no tratamento da COVID-19. | A dose utilizada em estudos in vitro é significativamente maior que as utilizadas na prática clínica. É importante a verificação das concentrações clínicas plasmáticas e pulmonares.                               | A concentração utilizada no estudo in vitro que mostrou o efeito antiviral da ivermectina, é significativamente maior do que as concentrações utilizadas quando o objetivo é a ação do vermífugo. É importante se atentar para a possibilidade de ocorrer efeitos adversos mais alta do que o usual. Estudos com doses mais altas são necessários para se recomendar uma dose maior que a aprovada.   |
| Rizzo 2020                            | Revisão narrativa  | O estudo in vitro de Caly et al 2020 é usado como base para   | O autor sugere simulações farmacocinéticas e análises laboratoriais com   |

|                                      |   |   |  |
|--------------------------------------|---|---|--|
| País: Itália                         | -Explicar o mecanismo antiviral da ivermectina  | mostrar a inibição da replicação viral.   | moléculas similares para serem usadas como em pesquisa e prática clínica. Revisão narrativa, "brief communication".  |
| Schmith 2020<br>País: Estados Unidos | Estudo laboratorial<br>-Verificar se o resultado do estudo in vitro pode ocorrer com a dose aprovada para uso da ivermectina  | A concentração que leva a 50% de efeito antiviral foi 35 vezes maior que a concentração máxima plasmática obtida após a administração da dose aprovada para ivermectina.  | A mudança do propósito original de medicamentos para uso no tratamento com COVID-19 é uma estratégia ideal, mas só é viável quando a segurança do produto foi estabelecida e os experimentos com medicamentos são realizados em concentrações clinicamente relevantes. |
| Yavuz 2020<br>País: Turquia          | Revisão narrativa<br>-Revisar o mecanismo antiviral de medicações utilizadas na COVID-19.   | Foi demonstrado que a ivermectina inibe a importação nuclear de proteínas hospedeiras e virais em estudo in vitro. Por meio de uma simulação de um modelo farmacocinético, as concentrações plasmáticas após a administração de uma dose aprovada de ivermectina (200 µg / kg), 60 mg e 120 mg. A Cmax total plasmática foi determinada e depois multiplicada pela razão pulmão: plasma relatada em bovinos para prever a Cmax pulmonar após a administração de cada dose única. As concentrações plasmáticas de ivermectina das concentrações total não atingem o IC50, mesmo para um nível de dose 10 vezes maior que a dose aprovada. Mesmo com a relação pulmão: plasma alta, é improvável que a ivermectina atinja o IC50 nos pulmões após administração oral única da dose aprovada ou em doses 10x mais altas que a dose aprovada administrada por via oral. Em resumo, a probabilidade de um ensaio clínico bem-sucedido usando a dose aprovada de ivermectina é baixa. | Mais ensaios in vitro, in vivo e clínicos são necessários para determinar o papel da ivermectina no tratamento da COVID-19. Revisão narrativa, baixo nível de evidência para intervenção.  |
| Bezerra 2020<br>País: Brasil         | Revisão narrativa<br>-Fornecer uma visão geral das evidências de estudos que utilizaram fármacos antimicrobianos como proposta de tratamento para a doença pelo novo coronavírus. | Um estudo in vitro mostrou que ivermectina possui ação antiSARS-CoV-2 havendo redução da carga viral em 48h.  | No entanto, até o momento, nenhum estudo clínico demonstrou se essa eficácia é alcançada in vivo.<br><br>Revisão narrativa, baixo nível de evidência para intervenção.   |
| Choudary 2020<br>País: Índia         | Revisão narrativa<br>- Apresentar o conhecimento sobre as principais medicações utilizadas no contexto mundial na COVID-19  | A ivermectina apresenta ação antiviral in vitro. Uma dose foi capaz de reduzir em até 5000 vezes a carga viral em 48 horas, porém após esse período, não houve progressão da redução.<br><br>O mecanismo pelo qual a ivermectina respondeu contra o SARS-CoV-2 não é conhecida, porém sabe-se que a medicação atua na inibição da importação do vírus para dentro da célula hospedeira.   | A ivermectina parece agir contra a COVID-19, porém estudos clínicos randomizados são urgentemente necessários para a verificação da efetividade das medicações.<br>Revisão narrativa, baixo nível de evidência para intervenção.                                       |