NITAZOXANIDA NA PROFILAXIA DA COVID-19 OU NO TRATAMENTO DA COVID-19 LEVE

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

Elaboração: julho de 2021.

Autoria: Associação Médica Brasileira, Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

Participantes: Alexandre Naime, Hélio Bacha e Suzana Tanni.

Grupo MBE AMB: Wanderley Marques Bernardo.

ÍNDICE

SEÇÃO	PÁGINA
QUESTÃO CLÍNICA	03
MÉTODO	03
RESULTADOS	04
CONCLUSÃO	05
REFERÊNCIAS	06
ANEXOS	08

Rua São Carlos do Pinhal, 324 - São Paulo - SP - Cep: 01333-903 - Fone: (11) 3178-6800 - Fax: (11) 3178-6830 - **www.amb.org.br**

QUESTÃO CLÍNICA

Em pacientes com risco ou diagnóstico de COVID-19 leve o uso terapêutico de Nitazoxanida reduz o risco de adoecimento (infecção PCR +), hospitalização (enfermaria ou UTI), ventilação mecânica ou mortalidade, e não aumenta o risco de eventos adversos?

MÉTODO

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA OS ESTUDOS A SEREM INCLUÍDOS

PICO

Paciente: risco de COVID-19 ou COVID-19 leve confirmado por PCR

Intervenção: Nitazoxanida

Comparação: Sem Nitazoxanida ou placebo

Outcome: hospitalização (enfermaria ou UTI), ventilação não invasiva ou mecânica, mortalidade, eventos adversos, evolução para quadro respiratório grave

Desenho de estudo: Ensaios clínicos randomizados (ECR) fase 3 e Revisões sistemáticas de ECR fase 3 atendendo ao PICO.

Outros critérios: Sem limites de período consultado, de idioma ou de disponibilidade de texto completo.

BASES CONSULTADAS COM AS RESPECTIVAS ESTRATÉGIAS

Medline, EMBASE e Clinical Trials

#1 = COVID OR COV OR CORONAVIRUS OR SARS

#2 = (Nitazoxanide)

#3 = #1 AND #2

#4 = #3 AND Random*

DADOS EXTRAÍDOS

Serão extraídos dos trabalhos os dados referentes à autoria, ano de publicação, descrição dos pacientes, das intervenções (Nitazoxanida e comparação), dos desfechos e do tempo de seguimento.

Rua São Carlos do Pinhal, 324 - São Paulo - SP - Cep: 01333-903 - Fone: (11) 3178-6800 - Fax: (11) 3178-6830 - www.amb.org.br

RISCO DE VIESES E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

O risco de vieses será avaliado por meio dos itens do Rob 2[1], acrescidos de outros elementos fundamentais, e expresso em muito grave, grave ou não grave. A qualidade da evidência será extrapolada a partir do risco de vieses obtido do(s) estudo(s), se não houver meta-análise, utilizando a terminologia GRADE[2] em muito baixa, baixa e elevada, e por meio do software GRADEpro[2] (se houver meta-análise) em muito baixa, baixa, moderada e elevada.

ANÁLISE E SÍNTESE DOS DESFECHOS

Os desfechos quando categóricos serão expressos por grupo (Nitazoxanida e comparação) e por meio do número de eventos e do risco calculado (%) para cada grupo (divisão do número de eventos pelo total de pacientes em cada grupo). Caso a diferença do risco (DR) entre os grupos seja significativa (confiança de 95%) esta será expressa acompanhada do Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) e do Número Necessário para tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH). Se houver mais de um estudo incluído com desfechos comuns estes serão agregados por meio da meta-análise utilizando-se o software RevMan 5.4[3].

RESULTADOS

Foram recuperados 71, 4 e 11 estudos na base Medline, Embase e Clinical Trials, respectivamente. Eliminando-se as duplicatas e atendendo aos critérios de elegibilidade foram selecionados 6 estudos para que seus textos completos fossem acessados, dos quais se excluiu 5 trabalhos (motivos de exclusão na Tabela 1 – planilha Inclusão/Exclusão motivos)[4-8]. Então, para sustentar esta avaliação atendendo aos critérios de elegibilidade foi selecionado 1 ECR[9].

Neste estudo selecionado[9] foram avaliados 1.575, destes 475 tiveram RT-PCR positivos para COVID-19, sintomas de início até 3 dias e foram randomizados para a intervenção com Nitazoxanida de 500 mg de solução oral (20 mg/ml) 3 vezes por dia por 5 dias ou grupo placebo que recebeu solução com coloração semelhante. Desfecho primário foi resolução dos sintomas de interesse (tosse seca, febre e/ou fadiga) após o 5º dia da terapia. Foi também avaliado a taxa de hospitalização após a terapia farmacológica, efeitos adversos no 14º dia de seguimento.

Rua São Carlos do Pinhal, 324 - São Paulo - SP - Cep: 01333-903 - Fone: (11) 3178-6800 - Fax: (11) 3178-6830 - www.amb.org.br

RESULTADO DO ESTUDO INCLUÍDO

Os resultados (desfechos) serão expressos em relação ao tratamento de Nitazoxanida em pacientes com quadro de COVID-19 leve: eventos adversos e óbitos.

Mortalidade: não há diferença na mortalidade entre os dois grupos comparados (Nitazoxanida e placebo).

Eventos adversos: não há diferença no risco de eventos adversos entre os dois grupos comparados (Nitazoxanida e placebo).

RISCO DE VIESES E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DO ESTUDO INCLUÍDO

O risco de vieses do estudo incluído para suportar as conclusões sobre o tratamento não é grave. A qualidade da evidência pode ser considerada baixa devido à imprecisão dos resultados e nos desfechos intermediários como primários.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA (CONCLUSÃO)

Não há benefício em relação à redução da mortalidade ou aumento no risco de eventos adversos com o uso de Nitazoxanida em pacientes com quadro de COVID-19 leve.

RECOMENDAÇÃO

O uso de Nitazoxanida profilático ou em pacientes com quadro de COVID-19 leve, não é recomendado.

Rua São Carlos do Pinhal, 324 - São Paulo - SP - Cep: 01333-903 - Fone: (11) 3178-6800 - Fax: (11) 3178-6830 - **www.amb.org.br**

REFERÊNCIAS

1. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019; 366: l4898.
2. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.
3. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020.
4. Kelleni MT. NSAIDs/nitazoxanide/azithromycin repurposed for COVID-19: potential mitigation of the cytokine storm interleukin-6 amplifier via immunomodulatory effects. Expert Rev Anti Infect Ther. 2021 Jun 15:1-5. doi: 10.1080/14787210.2021.1939683. Epub ahead of print. PMID: 34088250
5. Elalfy H, Besheer T, El-Mesery A, El-Gilany AH, Soliman MA, Alhawarey A, et al. Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. J Med Virol. 2021 May;93(5):3176-3183. doi: 10.1002/jmv.26880. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33590901; PMCID: PMC8014583.
6. Olagunju A, Fowotade A, Olagunoye A, Ojo TO, Adefuye BO, Fagbamigbe AF, et al. Efficacy and safety of nitazoxanide plus atazanavir/ritonavir for the treatment of moderate to severe COVID-19 (NACOVID): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2021 Jan 4;22(1):3. doi: 10.1186/s13063-020-04987-8. PMID: 33397457; PMCID: PMC7780204.
7. Calderón JM, Zerón HM, Padmanabhan S. Treatment with Hydroxychloroquine vs Hydroxychloroquine + Nitazoxanide in COVID-19 patients with risk factors for poor prognosis: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2020 Jun 8;21(1):504. doi: 10.1186/s13063-020-04448-2. PMID: 32513231; PMCID: PMC7276957.
8. 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 Apr

Rua São Carlos do Pinhal, 324 - São Paulo - SP - Cep: 01333-903 - Fone: (11) 3178-6800 - Fax: (11) 3178-6830 - **www.amb.org.br**

30;6(2):52-60. doi: 10.1016/S2055-6640(20)30017-0. PMID: 32405422; PMCID: PMC7332204.

9. Rocco PRM, Silva PL, Cruz FF, Junior MACM, Tierno PFGMM, Moura MA, et al. Early use of nitazoxanide in mild Covid-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. Eur Respir J. 2021 Jan 14:2003725. doi: 10.1183/13993003.03725-2020. Epub ahead of print. PMID: 33361100; PMCID: PMC7758778.

Rua São Carlos do Pinhal, 324 - São Paulo - SP - Cep: 01333-903 - Fone: (11) 3178-6800 - Fax: (11) 3178-6830 - **www.amb.org.br**

ANEXOS

TABELA 1 - NITAZOXANIDA NA COVID-19 LEVE E PROFILAXIA

PMID	First Author	Journal/Book	Year	DOI	INCLUÍDO/EXCLUÍDO (MOTIVOS)
34088250	Kelleni MT	Expert Rev Anti Infect Ther	2021	10.1080/14787210.2021.1939683	EXCLUÍDO: NÃO É ENSAIO RANDOMIZADO
33590901	Elalfy H	J Med Virol	2021	10.1002/jmv.26880	EXCLUÍDO: ASSOCIAÇÃO
33361100	Rocco PRM	Eur Respir J	2021	10.1183/13993003.03725-2020	INCLUÍDO
33397457	Olagunju A	Trials	2021	10.1186/s13063-020-04987-8	EXCLUÍDO: ASSOCIAÇÃO
32513231	Calderón JM	Trials	2020	10.1186/s13063-020-04448-2	EXCLUÍDO: ASSOCIAÇÃO
32405422	Pepperrell T	J Virus Erad	2020	10.1016/S2055-6640(20)30017-0	EXCLUÍDO: EDITORIAL