

NITAZOXANIDA PARA O TRATAMENTO DE COVID-19.

Revisão sistemática rápida

Esta revisão rápida (rapid review methodology) foi produzida por meio de uma ação colaborativa entre a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC) em colaboração com o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

Autores

- Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador, UATS-HAOC
- Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Lays Pires Marra – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Ângela Maria Bagattini – Pesquisadora, NATS-HSL
- Daniela Vianna Pachito - Pesquisadora, NATS-HSL
- Rachel Riera – Coordenadora, NATS-HSL

Citar como: Matuoka JY, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Riera R. Nitazoxanida para o tratamento de COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/22/nitazoxanida-para-tratamento-de-covid-19/>. Acessado em [acrescentar dia, mês e ano].

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste documento.

Agradecimentos: Os autores agradecem as duas instituições de origem por proporcionarem esta atividade colaborativa.

São Paulo, 22 de abril de 2020.

RESUMO

Contexto: A COVID-19 é uma pandemia de risco muito alto a nível global pela OMS. Até o momento não existem terapias específicas, embora diferentes tratamentos estejam em investigação. Mais recentemente, tem havido crescente interesse no uso da nitazoxanida no tratamento de COVID-19, dada sua atividade antiviral de amplo espectro. **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da nitazoxanida para COVID-19. **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*). **Resultados:** Após o processo de seleção, foram avaliados cinco estudos clínicos em andamento. **Conclusão:** Cinco estudos com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da nitazoxanida no tratamento de COVID-19 estão em andamento. Devido à ausência de evidência sobre o uso deste medicamento para o tratamento de infecções por coronavírus que causem infecções respiratórias, não é possível recomendar seu uso como terapia para COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; Nitazoxanide; antiparasitic agents.

CONTEXTO

Em dezembro de 2019, foi notificado um cluster de indivíduos com pneumonia de origem desconhecida na região de Wuhan, na China. Por meio de análises moleculares, evidenciou-se que o agente patológico era um novo betacoronavírus, o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), estruturalmente semelhante ao SARS-CoV e ao *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) (1–3).

O SARS-CoV-2 causa a doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Sintomas iniciais incluem febre, tosse seca e fadiga, podendo evoluir para desconforto respiratório e Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) (2–4). Desde dezembro de 2019, o SARS-CoV-2 já foi responsável por mais de dois milhões de infecções e centenas de milhares de óbitos (5). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), não existem evidências que embasem o uso de um tratamento específico. O manejo da doença é feito por meio da prevenção de contaminação, com isolamento social, medidas de higiene; detecção precoce; monitoramento; e tratamento de suporte (6–8).

O rápido aumento do número de casos e o elevado número de mortes, com grande impacto sobre a saúde pública e a economia dos diferentes países resultam em urgência na identificação de um tratamento eficaz contra a doença (9,10). A OMS e os pesquisadores atualmente estão buscando identificar medicamentos que são atualmente utilizados para o tratamento de outras doenças, com perfil de segurança aceitável (10). Mais recentemente, tem se discutido acerca do uso de nitazoxanida para o tratamento de COVID-19. Inicialmente, este medicamento era utilizado para tratamento de infecções parasitárias, mas mais recentemente, descobriu-se que ele tem ação antiviral de amplo espectro (11,12).

Estudos *in vitro* e em modelos animais mostraram que este medicamento tem ação antiviral contra coronavírus murino, bovino e entérico humano, de modo que pesquisadores sugerem que a nitazoxanida seja investigada em estudos clínicos para o tratamento de infecções respiratórias por coronavírus (13).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

A nitazoxanida (2-acetiloxi-N-(5-nitro-2-tiazolil) benzamida) é um agente antiparasitário sintético de amplo espectro indicado para o tratamento de (14):

- Gastroenterites virais provocadas por rotavírus e norovírus (14);
- Helmintíases provocadas por nematódeos, cestódeos e trematódeos, como: *Enterobius vermicularis*, *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Trichuris trichiura*, *Taenia sp* e *Hymenolepis nana* (14);
- Amebíase, para tratamento da diarreia por amebíase intestinal aguda ou disenteria amebiana causada pelo complexo *Entamoeba histolytica/díspar* (14);
- Giardíase, para tratamento da diarreia causada por *Giardia lamblia* ou *Giardia intestinalis* (14);
- Criptosporidíase, para tratamento da diarreia causada por *Cryptosporidium parvum* (14);
- Blastocistose, balantidíase e isosporíase, causadas, respectivamente, por *Blastocystis hominis*, *Balantidium coli* e *Isospora belli* (14).

Acredita-se que a atividade antiprotozoária e vermífuga do composto ocorra pela interferência no metabolismo energético anaeróbio do parasita. Entretanto, o mecanismo de ação não está completamente elucidado, de modo que outros mecanismos possam estar envolvidos. A atividade antiviral se dá pela inibição da replicação viral (14).

A nitazoxanida está contraindicada para pacientes com doença hepática ou renal e indivíduos com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula. Em apresentação de comprimido revestido, esta contraindicada para crianças menores de 12 anos e, em caso de pó para suspensão oral, há contraindicação para menores de um ano (14).

Reações adversas comuns incluem dor abdominal do tipo cólica, diarreia, náusea, vômito e dor de cabeça. Com menor frequência, pode ocorrer reação alérgica, aumento dos níveis sanguíneos de transaminase glutâmica pirúvica, anemia, aumento do apetite, aumento da creatinina no sangue, hiperidrose, tontura, coloração amarelo claro no olho, febre, flatulência, hipertensão, prurido, rinite, aumento das glândulas salivares, taquicardia, coloração amarelada ou amarelo-esverdeada da urina ou esperma (14).

JUSTIFICATIVA

As recentes discussões sobre o uso da nitazoxanida para o tratamento de COVID-19, bem como a emergente necessidade de identificar um tratamento eficaz para a doença, levaram à necessidade de avaliar as evidências diretas e indiretas disponíveis desta terapêutica.

Para informar cientificamente, e de modo imparcial, a tomada de decisão em saúde, foi desenvolvida uma revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*) para mapear e avaliar criticamente as melhores evidências existentes sobre a nitazoxanida tratamento de COVID-19.

OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de nitazoxanida para o tratamento de COVID-19.

PERGUNTA ESTRUTURADA (acrônimo PICOS)

O medicamento nitazoxanida é eficaz e seguro para o tratamento de COVID-19?

- P (população): Pessoas com suspeita ou infecção confirmada por COVID-19.
- I (intervenção): Nitazoxanida
- C (comparadores): Placebo, tratamento convencional ou outros tratamentos ativos.
- O (*outcomes*, desfechos): Desfechos de eficácia e segurança detalhados adiante.
- S (*studies*, estudos): Revisões sistemáticas com e sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e de caso controle, séries e relatos de caso, estudos com modelos animais e *in vitro*.

MÉTODOS

Desenho e local

Esta foi uma revisão rápida desenvolvida na Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC) e no Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

Critérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participante

Pacientes (adultos e crianças) com suspeita ou diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2. Na ausência de evidência direta para estes pacientes, estudos com pacientes com infecção por SARS-CoV ou MERS-CoV foram considerados para inclusão.

(b) Tipo de intervenção

Nitazoxanida em monoterapia ou em associação com outras intervenções.

(c) Tipos de estudos

Tendo em conta o número limitado de estudos que possa ter sido publicado até o momento e que o objetivo desta revisão é mapear o conhecimento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, seguindo a hierarquia das evidências e considerando

a qualidade metodológica dos estudos primários identificados: revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos quasi-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos coorte, estudos caso-controle, estudos de coorte único experimental (fase 1 ou 2). Estudos experimentais pré-clínicos ou estudos em animais foram considerados apenas na ausência de qualquer estudo clínico em humanos.

Critérios para exclusão de estudos

Publicações em outros idiomas que não inglês, espanhol e português foram excluídos devido à insuficiência técnica.

Desfechos

Foram considerados nesta revisão rápida quaisquer desfechos clínicos e laboratoriais conforme relatados pelos estudos incluídos e priorizando os seguintes;

Primários

- Mortalidade relacionada à infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19);
- Eventos adversos graves;
- Síndrome respiratória aguda por SARS-CoV-2 (COVID-19).

Secundários

- Mortalidade geral (por todas as causas);
- Internação em unidade de terapia intensiva;
- Necessidade de ventilação mecânica invasiva;
- Eventos adversos não graves;
- Qualidade de vida.

Terciários:

- Desfechos laboratoriais ou de exames de imagem;
- Tempo de internação hospitalar;
- Tempo de internação em unidade de terapia intensiva.

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Elsevier);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases consideradas de literatura cinzenta:

- Opengrey (<https://opengrey.eu>)
- Medrxiv (<https://www.medrxiv.org/>)

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de registros de ensaios clínicos:

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)

Foi realizada busca adicional (livre) de validação no Google Scholar e no Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>).

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **Apêndice 1**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram realizadas em 17 de abril de 2020.

Busca manual

Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes.

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por duas revisoras independentes, e qualquer divergência foi resolvida por consenso. A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade. O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) (15).

Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como segue:

- Revisões sistemáticas com e sem meta-análise foram avaliadas por meio da ferramenta de avaliação de qualidade metodológica AMSTAR-2 (16);
- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane (17);
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I (18);
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I (18);
- Para os estudos clínicos fase 1 ou fase 2 sem grupo comparador direto seria utilizada a ferramenta da série de casos do Instituto Joanna Briggs (19);

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. Os dados dos desfechos avaliados pelos estudos incluídos foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância e (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p), quando disponíveis.

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Considerando a ausência de estudos clínicos que tenham investigado a nitazoxanida na população de interesse, não foi possível avaliar a certeza do corpo de evidências pelo GRADE.

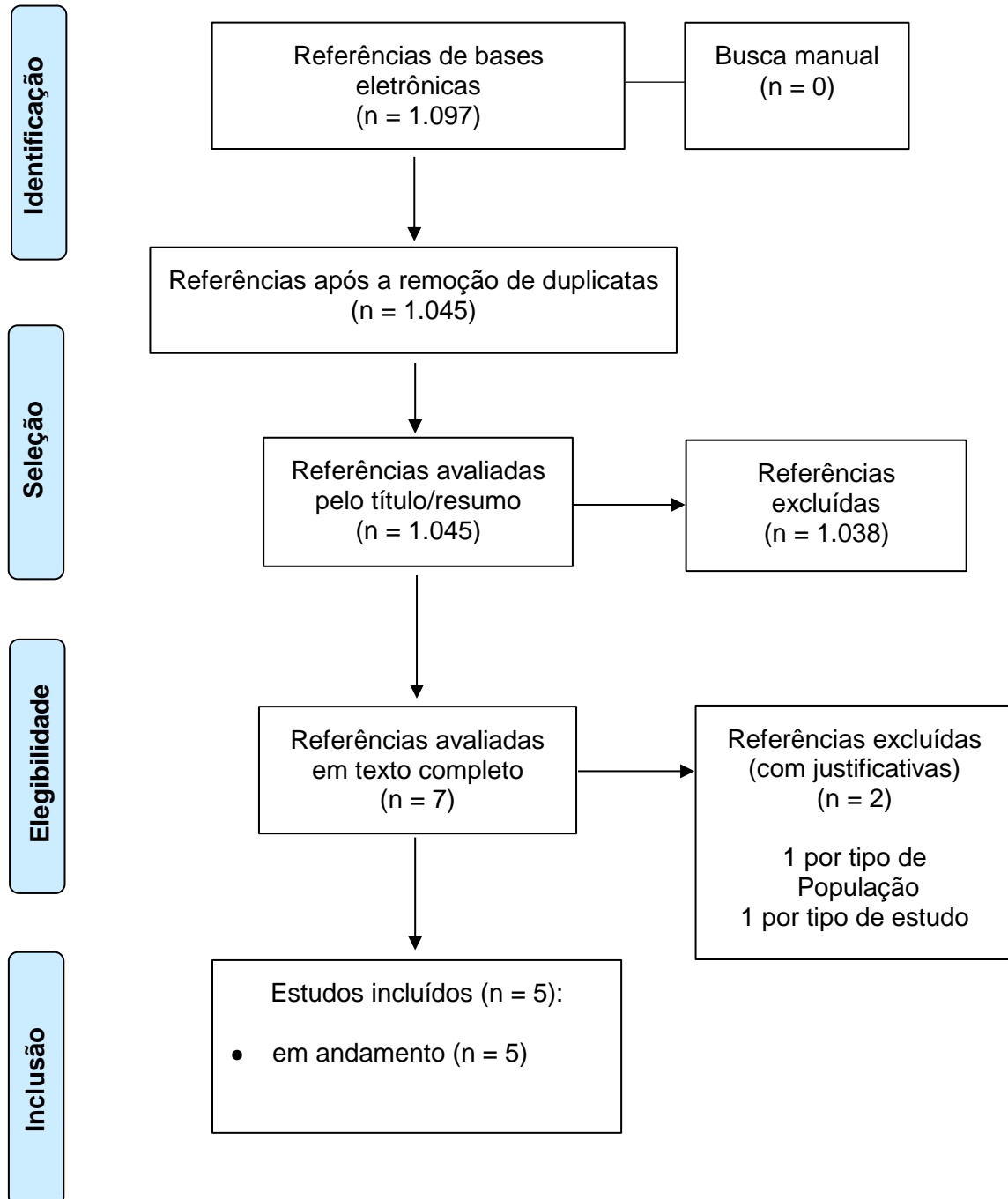
RESULTADOS

Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 1.097 referências e nenhum estudo foi incluído por busca manual. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 52 referências duplicadas (referências idênticas) e 1.038 referências que não estavam de acordo com a pergunta PICOS após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A leitura do texto completo das sete referências selecionadas confirmou a elegibilidade de cinco estudos clínicos em andamento. Duas referências foram excluídas (11,13) e as razões para exclusão estão apresentadas no **Apêndice 2**.

O fluxograma do processo de seleção está apresentado na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos.



Foram localizados cinco estudos no *ClinicalTrials.gov* que têm como objetivo avaliar a eficácia e segurança da nitazoxanida para o tratamento de COVID-19. Um deles incluirá também pacientes com outros tipos de infecções respiratórias (NCT04343248). Dentre os cinco estudos, apenas um está recrutando (NCT04341493). Três estudos já iniciaram, mas ainda não estão recrutando (NCT04348409, NCT04351347 e NCT04341493). O outro tem previsão de início no final de abril (NCT04343248).

Dois estudos compararão a nitazoxanida em monoterapia ao placebo (NCT04343248 e NCT04348409), enquanto um (NCT04345419) terá comparadores ativos (cloroquina, favipiravir, ivermectina, niclosamida). Dois estudos testarão combinações de nitazoxanida + cloroquina, comparada à cloroquina + ivermectina ou cloroquina em monoterapia (NCT04351347), enquanto o outro comparará a combinação de hidroxicloroquina + nitazoxanida à hidroxicloroquina isolada (NCT04341493).

Quatro estudos têm previsão de término entre os meses de junho a dezembro de 2020 (NCT04343248, NCT04348409, NCT04351347 e NCT04341493), enquanto um deles está em um horizonte mais distante com finalização estimada em dezembro de 2029 (NCT04345419).

Os detalhes atualizados dos cinco estudos clínicos em andamento estão apresentados no quadro do **Apêndice 3**.

DISCUSSÃO

O crescimento exponencial do número de casos de COVID-19, bem como o aumento acelerado do número de mortes em decorrência da doença pelo mundo resulta em uma corrida pela descoberta de um tratamento específico (10). Até o momento, o manejo da COVID-19 é baseado na prevenção, na detecção precoce e nos cuidados de suporte (6–8).

Mais recentemente, descobriu-se que a nitazoxanida, além de atividade antiparasitária, também tem atividade antiviral de amplo espectro. Seu uso para o tratamento de

infecções virais tem sido investigado para o tratamento de infecções virais, sobretudo para infecções respiratórias por influenza (13,20,21).

Em pacientes com infecções não complicadas por influenza, o uso de nitazoxanida resultou em redução da duração de sintomas (20). Em estudo com pacientes com infecções respiratórias graves por influenza e outros vírus semelhantes à influenza observou-se que, embora o tratamento tenha sido seguro, o uso de nitazoxanida não resultou em redução do tempo de internação hospitalar comparado ao placebo (21).

Estudos *in vitro* e em modelos animais demonstraram que a nitazoxanida inibe a replicação viral de coronavírus canino, murino, bovino e entérico humano (11,13). Similarmente, estudo *in vitro* com MERS-CoV, observou-se que o medicamento foi capaz de inibir a replicação viral, tanto em forma de nitazoxanida ou seu metabólito ativo, a tiazoxanida. Neste mesmo estudo, observou-se que a concentração inibitória máxima foi semelhante à observada para o vírus da influenza (11).

Com base em estudos animais, observou-se que a nitazoxanida também reduziu níveis plasmáticos de citocinas inflamatórias, incluindo IL-6. Deste modo, Rossignol, 2016 aponta que o medicamento pode resultar em melhores desfechos clínicos pela inibição de superprodução de citocinas inflamatórias em pacientes com infecção por MERS-CoV. Considerando estes dados e os resultados dos estudos com pacientes com infecções por influenza, o autor sugere investigação do uso da nitazoxanida para o tratamento de infecção por MERS-CoV (11).

Não foram localizados estudos clínicos que tenham avaliado o uso da nitazoxanida em pacientes com infecções por SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, de modo que as evidências são indiretas, provenientes de estudos em infecções respiratórias por influenza e estudos *in vitro* e pré-clínicos com outros tipos de coronavírus. Atualmente, existem cinco estudos em andamento com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da nitazoxanida em pacientes com COVID-19, sendo que a maioria tem previsão de término entre junho e dezembro de 2020.

CONCLUSÕES

Não foi identificado nenhum estudo que investigou o uso deste medicamento em pacientes infectados por SARS-CoV ou SARS-CoV-2. Atualmente existem cinco estudos clínicos em andamento que estão avaliando a nitazoxanida, sendo que quatro têm previsão de término ainda em 2020. Diante da inexistência de evidências acerca da eficácia e segurança da nitazoxanida no tratamento de infecções por MERS-CoV, SARS-CoV ou SARS-CoV-2 até o momento, ainda não é possível fazer recomendações sobre o uso desta intervenção no tratamento de COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Feb;
2. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Feb;
3. Beeching NJ, Fletcher TE, Fowler R. COVID-19. *BMJ Best Practice*. 2020.
4. Kuiken T, Fouchier RAM, Schutten M, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, van Riel D, et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*. 2003 Jul;362(9380):263–70.
5. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 66. WHO. 2020.
6. WHO. Considerations for quarantine of individuals in the context of containment for coronavirus disease (COVID-19). WHO Interim Guidance. 2020.
7. WHO. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. WHO Interim Guid. 2020;
8. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020.
9. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020 May;92(5):479–90.
10. K. K, J. C. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science (80-)*. 2020;367(6485):1412–3.
11. Rossignol J-F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health*. 2016;9(3):227–30.
12. Rossignol J-F. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res*. 2014 Oct;110:94–103.

13. Cao J, Forrest JC, Zhang X. A screen of the NIH Clinical Collection small molecule library identifies potential anti-coronavirus drugs. *Antiviral Res.* 2015 Feb;114:1–10.
14. ANVISA. ANNITA® - nitazoxanida. Farm. Resp: Dra. Marcia Weiss I. Campos - CRF-RJ nº 4499. Farmoquímica S/A. 2018.
15. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 216AD;5(210).
16. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;
17. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. Cochrane. Cochrane; 2019.
18. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016 Oct;355.
19. The Joanna Briggs Institute. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Case Series. 2017.
20. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, Resnick H, Samudrala S, Ginocchio C, et al. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *lancet Infect Dis.* 2014;14(7):609-618.
21. Gamino-Arroyo AE, Guerrero ML, McCarthy S, Ramirez-Venegas A, Llamosas-Gallardo B, Galindo-Fraga A, et al. Efficacy and Safety of Nitazoxanide in Addition to Standard of Care for the Treatment of Severe Acute Respiratory Illness. *Clin Infect Dis.* 2019;69(11):1903-1911.

APÊNDICES

Apêndice 1. Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Medline via PubMed	("SARS Virus"[Mesh] OR severe acute respiratory syndrome virus OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 OR SARS-CoV-2 OR SARS-Cov2 OR sars cov 2 OR coronavirus disease 2019 OR covid 19 OR COVID-19 OR ncov 2019 OR "Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus"[Mesh] OR middle east respiratory syndrome coronavirus OR "SARS Virus"[Mesh] OR sars-cov OR sars cov OR mers-cov OR mers cov) AND ("nitazoxanide"[Supplementary Concept] OR "Antiparasitic Agents"[Mesh] OR "Anthelmintics"[Mesh] OR nitazoxanide OR nitazoxanida OR NTZ OR antiparasitic agents OR antiparasitic agent OR anti parasitic agents OR anti parasitic agent OR antiparasitic drugs OR antiparasitic drug OR anti parasitic drugs OR anti parasitic drug OR antiparasitics OR antiparasitic OR anti parasitic OR anti parasitics OR parasiticides OR parasiticide OR anthelmintics OR vermifuge OR vermifuges OR anthelmintic)	62
Embase	'sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'sars-cov-2' OR 'sars cov 2' OR 'sars-cov2' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR 'covid-19' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR 'sars coronavirus'/exp OR 'sars coronavirus' OR 'middle east respiratory syndrome coronavirus'/exp OR 'middle east respiratory syndrome coronavirus' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' OR 'mers-cov'/exp OR 'mers-cov' OR 'mers cov'/exp OR 'mers cov' OR 'sars cov'/exp OR 'sars cov' OR 'sars-cov'/exp OR 'sars-cov') AND [embase]/lim AND 'nitazoxanide'/exp OR ntz OR nitazoxanida OR 'antiparasitic agent'/exp OR 'anti parasitic agent' OR 'antiparasitic agents' OR 'anti parasitic agents' OR 'antiparasitic drug' OR 'anti parasitic drug' OR 'antiparasitic drugs' OR 'anti parasitic drugs' OR antiparasitics OR 'anti parasitics' OR 'anti parasitic' OR 'anthelmintic agent'/exp OR 'anthelmintic agents' OR anthelmint OR anthelmint OR 'parasiticides'/exp OR parasiticide OR vermifuges OR vermifuge	171
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees #2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) OR (SARS-CoV-2 OR SARS CoV 2 OR SARS-CoV 2) OR (coronavirus disease 2019) OR (COVID 19 OR COVID-19) OR (nCoV 2019) (Word variations have been searched) #3 #1 OR #2 (Word variations have been searched)	9 445
		755

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
	#4 MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees #5 #3 OR #4 (Word variations have been searched) #10 (nitazoxanide OR NTZ OR nitazoxanida) OR (antiparasitic agents OR anti parasitic agents OR antiparasitic agent OR anti parasitic agent OR antiparasitics OR anti parasitics OR antiparasitic OR anti parasitic OR parasiticides OR parasiticide OR antiparasitic drugs OR anti parasitic drugs OR antiparasitic drug OR anti parasitic drug) OR (anthelmintics OR anthelmintic) OR (vermifuges OR vermifuge) (Word variations have been searched) #11 #5 AND #10 (Word variations have been searched)	451 1 451 1349 755
MedRxiv	(MERS CoV OR SARS CoV OR SARS CoV 2 OR COVID-19) AND (nitazoxanide OR NTZ OR antiparasitic agents OR anthelmintics)	1
Opengrey	(covid-19 OR SARS-CoV2 OR SARS-CoV OR MERS-CoV OR severe acute respiratory syndrome coronavirus OR middle east respiratory syndrome coronavirus) AND (nitazoxanide OR NTZ OR antiparasitic agents OR anti parasitic agents OR antiparasitics OR antiparasitic drugs OR anti parasitic drugs OR parasiticides OR anthelmintics OR vermifuges)	0
ClinicalTrials.gov	nitazoxanide OR NTZ OR antiparasitic agents OR anti parasitic agents OR antiparasitics OR antiparasitic drugs OR anti parasitic drugs OR parasiticides OR anthelmintics OR vermifuges COVID 19 OR COVID-19 OR SARS-CoV 2 OR SARS-CoV-2 OR nCoV 2019 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 OR MERS-CoV OR MERS CoV OR middle east respiratory syndrome coronavirus	108
Total:		1097

Apêndice 2. Estudos excluídos e razões para exclusão.

Estudo	Justificativa para exclusão
Rossignol et al., 2016	Revisão narrativa que avaliou outras doenças respiratórias e se baseou em estudos in vitro.
Cao et al., 2015 (13)	Estudo pré-clínico que avalia o potencial de diferentes drogas contra coronavírus, incluindo a nitazoxanida. Entretanto, foca em coronavírus bovino e entérico humano.

Apêndice 3. Características e detalhes metodológicos dos 05 estudos em andamento.

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT04343248	Ainda não recrutando	I: 30/04/2020 T: 31/08/2020	ECR fase III, paralelo, triplo cego	Pacientes idosos (65 – 120 anos) de instituições de longa permanência com infecção respiratória confirmada e sintomática (n = 600)	Nitazoxanida	Placebo	Infecções respiratórias ou COVID-19 confirmada e sintomática	Romark Laboratories L.C.
NCT04348409	Ainda não recrutando	I: 12/04/2020 T:30/06/2020	ECR paralelo, quadruplo cego	Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 em uso de O ₂ suplementar (sem VM) (n = 50)	Nitazoxanida	Placebo	Carga viral	Azidus Brasil
NCT04351347	Ainda não recrutando	I: 17/04/2020 T: 01/12/2020	ECR fase II/III, paralelo, aberto	Pacientes com COVID-19 (n = 60)	Cloroquina	Cloroquina + nitazoxanida; Cloroquina + ivermectina	Número de pacientes com cura virológica	Tanta University
NCT04341493	Recrutando	I: 06/04/2020 T: 30/12/2020	ECR fase IV, paralelo, cegamento único	Pacientes com COVID-19 com fatores de risco para complicações da doença (n = 86)	Nitazoxanida + Hidroxicloroquina	Hidroxicloroquina	Necessidade de VM	Hugo Mendieta Zeron
NCT04345419	Ainda não recrutando	I: 15/04/2020 T: 12/2029	ECR fase II/III, paralelo, cegamento único	Pacientes com COVID-19 (n = 100)	Cloroquina	Favipiravir; Nitazoxanida; Ivermectina; Niclosamida.	Número de pacientes com redução de carga viral	Tanta University

Legenda: COVID-19, Doença do Coronavírus 2019; ECR, Ensaio Clínico Randomizado; I, Início; O₂, oxigênio; T, Término; VM, ventilação mecânica.