

CORONAVÍRUS **COVID - 19**

Monolaurina na prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19

Maio/2020

**Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias
e Inovação em Saúde - DGITIS/SCTIE**

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Monolaurina na prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19

Brasília – DF
Maio/2020

NOTA TÉCNICA

ASSUNTO: monolaurina na prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19.

1. OBJETIVO

Esta nota técnica tem por objetivo apresentar informações sobre o uso da monolaurina na prevenção e no tratamento de pacientes com COVID-19.

2. DOS FATOS

Trata-se de despacho proveniente do Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública (COE) e encaminhado ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS). O despacho em questão apresenta um e-mail encaminhado pelo profissional Dr. Ronaldo Amaral de Paiva (vinculado à Universidade Federal de Viçosa), intitulado “Ações técnicas efetivas para o combate à Covid-19”, que traz informações acerca do uso da monolaurina no tratamento da COVID-19 para análise no âmbito de suas competências e medidas julgadas pertinentes.

3. DA ANÁLISE

Condição clínica

O coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) é um vírus zoonótico recém-identificado em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan (China) e que causa a doença de coronavírus 2019 (COVID-19, do inglês *coronavirus disease*). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), este é o nome oficial da doença, que consiste em quadros de pneumonia, insuficiência pulmonar, além de manifestações digestivas e sistêmicas (1,2).

A história natural do vírus ainda não é bem elucidada e pouco se sabe acerca das medidas mais eficazes para o manejo clínico dos pacientes infectados. Entretanto, é sabido que o SARS-CoV-2 tem alta transmissibilidade e que esse vírus pode persistir em diferentes tipos de superfície durante um considerável espaço de tempo; além disso, sua letalidade é influenciada pela idade do paciente (3).

Em uma revisão sistemática recente de 19 estudos publicados entre 1º de janeiro e 21 de fevereiro de 2020, foram sumarizadas as características clínicas e laboratoriais da COVID-19. As manifestações clínicas mais prevalentes foram: febre (88,7%), tosse (57,6%) e dispneia (45,6%). Entre os achados laboratoriais, foram relatados como os mais prevalentes a diminuição da albumina (75,8%), a elevação da proteína C reativa (58,3%) e da lactato desidrogenase (LDH) (57,0%), linfopenia (43,1%) e uma alta taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) (41,8%) (4).

O tratamento da COVID-19 consiste atualmente em uma terapia de suporte para alívio de sintomas gripais. Nenhuma vacina, antiviral ou outro tratamento específico está disponível.

Tecnologia

A monolaurina (monolaurato de glicerol, laurato de gliceril ou 1-lauroil-glicerol) é um monoglicerídeo mono-éster formado a partir de glicerol e ácido láurico comumente empregada como surfactante em cosméticos, aditivo alimentar, emulsificante ou suplemento dietético (5). Não foram identificados outros tipos de uso em outras agências de regulamentação consultadas (6,7).

Produzida a partir da metabolização de óleos láuricos, a monolaurina está presente no leite materno em elevadas concentrações. Tal fato estimulou o desenvolvimento de pesquisas para aplicação terapêutica desse monoglicerídeo como um agente antiviral, bacteriano e microbiano (5,8–12).

A atividade antimicrobiana dessa substância foi notada pela primeira vez no final dos anos 1800, quando Koch observou que os ácidos graxos inibiam o crescimento de *Bacillus anthracis* (10,13). Na década de 1940, Burtenshaw descobriu que esses lipídios antimicrobianos desempenhavam um papel no sistema imunológico da pele (14). Estudos *in vitro* nas décadas de 1980 e 1990 também demonstraram importantes efeitos antivirais de ácidos graxos livres e seus monoglicerídeos em vírus envelopados, como o vírus da estomatite vesicular, o vírus herpes simplex (HSV) e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (10,15).

Alguns pesquisadores têm sugerido que monoglicerídeos podem se ligar às membranas fosfolipídicas virais e causar a desestabilização da mesma (10,13,16,17). Há evidências de que microdomínios ricos em colesterol facilitam a interação entre a proteína S de SARS-CoV-2 e seu receptor ACE2 (enzima conversora da angiotensina 2) na membrana lipídica de células do hospedeiro (18). Com base nisso, propostas recentes têm discutido se a ruptura da estrutura lipídica de membrana do SARS-CoV-2 resultaria no comprometimento da ligação da estrutura viral às células hospedeiras, servindo como possível estratégia de tratamento para pacientes com COVID-19, mas não há evidências publicadas a respeito desse mecanismo de ação antirretroviral e sua efetividade (19–22).

Pergunta de pesquisa

O objetivo desta nota técnica é analisar evidências científicas sobre o uso da monolaurina na prevenção e no tratamento de pacientes com COVID-19.

Para nortear a busca na literatura, foi formulada uma pergunta de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PICO (População, Intervenção, Comparador e *Outcomes* [desfechos]), conforme o **Quadro 1**. Como se trata da análise de evidências de uma substância, cujo emprego no tratamento de pacientes com COVID-19 possa conduzir à melhora dos parâmetros imunológicos de resposta à infecção pelo SARS-CoV-2, não foram limitados os termos de busca estruturados para comparadores, desfechos e tipos de estudo.

Quadro 1. Pergunta estrutura de pesquisa (PICO) para busca de evidências.

População	Pacientes com diagnóstico confirmado ou provável de infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19)
Intervenção	Monolaurina
Comparador	Sem restrição
Desfechos (<i>outcomes</i>)	Sem restrição
Tipo de estudo	Sem restrição

Pergunta de Pesquisa: A monolaurina é uma intervenção eficaz na prevenção e tratamento da COVID-19?

Busca na literatura e seleção dos estudos

Com base na pergunta PICO estruturada, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase com acesso em 05 de maio de 2020. As estratégias de busca estão descritas conforme o **Quadro 2** abaixo e mostram que não foram identificados estudos científicos sobre a questão de pesquisa.

As plataformas de registros de ensaios clínicos *ClinicalTrial.gov* e *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)*, da Organização Mundial de Saúde (OMS), também foram consultadas. Foram utilizados os termos de busca: *SARS-COV-2, COVID-19, 2019 novel coronavirus, 2019-nCoV, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, Wuhan coronavirus, COVID, monolaurin e glycerol monolaurate*. Da mesma forma, nenhum estudo foi identificado em ambas as plataformas de registro.

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Base	Estratégias de Busca	Localizados	Incluídos
Embase	('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'covid19 virus' OR 'sars cov 2' OR sars2 OR '2019 ncov' OR '2019 novel coronavirus'/exp OR '2019 novel coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov infection' OR 'covid-19 pandemic' OR 'coronavirus disease-19' OR '2019-ncov disease' OR covid19 OR '2019 novel coronavirus disease' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') AND ('monolaurin'/exp OR 'monolaurin' OR 'glycerol monolaurate'/exp)	0	0
Medline (via Pubmed)	(((((COVID-19) OR 2019 novel coronavirus disease) OR SARS-CoV-2) OR 2019 novel coronavirus disease) OR coronavirus disease 2019) OR 2019-nCoV) OR severe acute respiratory syndrome) OR SARS virus) AND (monolaurin OR glycerol monolaurate))	0	0

4. CONCLUSÕES

Embora haja evidências substanciais de ação antiviral de monoglicerídeos em vírus de RNA envelopados, não foram identificadas evidências científicas que corroborem o uso da monolaurina na prevenção ou tratamento de pacientes da COVID-19. Portanto, não foi possível aferir informações sobre um potencial efeito da substância sobre as membranas protetoras do SARS-CoV-2. Sendo assim, conclui-se que não há eficácia comprovada do uso na prevenção e tratamento da COVID-19.

É prudente alertar sobre o crescente número de informações *on-line*, pretensamente fundadas em evidências científicas, que disseminam suposições de que produtos naturais, como o óleo de coco (23,24), teriam um efeito “protetor” contra a infecção pelo SARS-CoV-2. Não há qualquer regulamentação por nenhuma agência de vigilância sanitária nacional ou internacional para esses produtos que incluam essa finalidade de uso.

Haja vista a precariedade de evidências acerca do tema, o presente documento será atualizado à medida que elas forem identificadas.

5. REFERÊNCIAS

1. Bonilla-Aldana DK, Katterine Bonilla-Aldana D, Dhama K, Rodriguez-Morales AJ. Revisiting the One Health Approach in the Context of COVID-19: A Look into the Ecology of this Emerging Disease [Internet]. Vol. 8, Advances in Animal and Veterinary Sciences. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2020/8.3.234.237>
2. Ahn D-G, Shin H-J, Kim M-H, Lee S, Kim H-S, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J Microbiol Biotechnol [Internet]. 28 de março de 2020;30(3):313–24. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4014/jmb.2003.03011>
3. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention [Internet]. UpToDate. 2020 [citado 5 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>
4. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis [Internet]. 13 de março de 2020;101623. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
5. Lieberman S, Enig MG, Preuss HG. A Review of Monolaurin and Lauric Acid: Natural Virucidal and Bactericidal Agents. Focus Altern Complement Ther [Internet]. dezembro de 2006;12(6):310–4. Disponível em: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/act.2006.12.310>
6. Consulta ANVISA [Internet]. [citado 5 de maio de 2020]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
7. European Medicines Agency [Internet]. [citado 5 de maio de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=%22glycerol+monolaurate%22
8. Mansour M, Amri D, Bouttefroy A, Linder M, Milliere JB. Inhibition of Bacillus licheniformis spore growth in milk by nisin, monolaurin, and pH combinations. J Appl Microbiol [Internet]. fevereiro de 1999;86(2):311–24. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2672.1999.00669.x>
9. Petschow BW, Batema RP, Ford LL. Susceptibility of Helicobacter pylori to bactericidal properties of medium-chain monoglycerides and free fatty acids. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. fevereiro de 1996;40(2):302–6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8834870>
10. Thormar H, Isaacs CE, Brown HR, Barshatzky MR, Pessolano T. Inactivation of enveloped viruses and killing of cells by fatty acids and monoglycerides. Antimicrob Agents

Chemother [Internet]. janeiro de 1987;31(1):27–31. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1128/aac.31.1.27>

11. Ruzin A, Novick RP. Equivalence of lauric acid and glycerol monolaurate as inhibitors of signal transduction in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* [Internet]. maio de 2000;182(9):2668–71. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1128/jb.182.9.2668-2671.2000>
12. Schlievert PM, Deringer JR, Kim MH, Projan SJ, Novick RP. Effect of glycerol monolaurate on bacterial growth and toxin production. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. março de 1992;36(3):626–31. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1128/aac.36.3.626>
13. Yoon BK, Jackman JA, Valle-González ER, Cho N-J. Antibacterial Free Fatty Acids and Monoglycerides: Biological Activities, Experimental Testing, and Therapeutic Applications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 8 de abril de 2018;19(4). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19041114>
14. Burtenshaw JML. SELF-DISINFECTION OF THE SKIN: A SHORT REVIEW AND SOME ORIGINAL OBSERVATIONS [Internet]. Vol. 3, *British Medical Bulletin*. 1945. p. 161–4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a071901>
15. Isaacs CE, Kim KS, Thormar H. Inactivation of enveloped viruses in human bodily fluids by purified lipids. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 6 de junho de 1994;724:457–64. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb38947.x>
16. Hyldgaard M, Sutherland DS, Sundh M, Mygind T, Meyer RL. Antimicrobial mechanism of monocaprylate. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. abril de 2012;78(8):2957–65. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.07224-11>
17. Cullis PR, Hope MJ. Effects of fusogenic agent on membrane structure of erythrocyte ghosts and the mechanism of membrane fusion. *Nature* [Internet]. 16 de fevereiro de 1978;271(5646):672–4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/271672a0>
18. Baglivo M, Baronio M, Natalini G, Beccari T, Chiurazzi P, Fulcheri E, et al. Natural small molecules as inhibitors of coronavirus lipid-dependent attachment to host cells: a possible strategy for reducing SARS-COV-2 infectivity? *Acta Biomed* [Internet]. 19 de março de 2020;91(1):161–4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i1.9402>
19. Heaton NS, Randall G. Multifaceted roles for lipids in viral infection. *Trends Microbiol* [Internet]. julho de 2011;19(7):368–75. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2011.03.007>
20. Lajoie P, Nabi IR. Regulation of raft-dependent endocytosis [Internet]. Vol. 11, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2007. p. 644–53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2007.00083.x>

21. Meher G, Bhattacharjya S, Chakraborty H. Membrane Cholesterol Modulates Oligomeric Status and Peptide-Membrane Interaction of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Fusion Peptide. J Phys Chem B [Internet]. 19 de dezembro de 2019;123(50):10654–62. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jpccb.9b08455>
22. [Coconut and COVID-19: Philippines studying antiviral properties of coconut oil as potential treatment \[Internet\]. NutraIngredients-asia.com. \[citado 5 de maio de 2020\]. Disponível em: <https://www.nutraingredients-asia.com/Article/2020/03/11/Coconut-and-COVID-19-Philippines-studying-antiviral-properties-of-coconut-oil-as-potential-treatment>](https://www.nutraingredients-asia.com/Article/2020/03/11/Coconut-and-COVID-19-Philippines-studying-antiviral-properties-of-coconut-oil-as-potential-treatment)
23. Santo Óleo [Internet]. [citado 5 de maio de 2020]. Disponível em: <https://santooleo.com.br/2020/04/01/oleo-de-coco-e-o-coronavirus/>

6. ATUALIZAÇÃO

Versão	Data da atualização	Responsável
A	05/05/2020	Stefáni Souza Borges

**Mais informações, acesse:
saude.gov.br/coronavirus**

CORONAVÍRUS **C O V I D - 1 9**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

