

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

MARIA SAMARA RODRIGUES DE REZENDE

**NITAZOXANIDA NA PEDIATRIA E SEUS EFEITOS ADVERSOS:
REVISÃO DE LITERATURA E ATUALIZAÇÕES**

**RECIFE
2022**

MARIA SAMARA RODRIGUES DE REZENDE

**NITAZOXANIDA NA PEDIATRIA E SEUS EFEITOS ADVERSOS:
REVISÃO DE LITERATURA E ATUALIZAÇÕES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal de Pernambuco no curso
de Graduação em Farmácia, como requisito para
aprovação na disciplina Trabalho de Conclusão
de Curso 2 (FA 599)

Orientadora: Danielle Patrícia Cerqueira
Macedo

Co-orientadora: Débora Lopes de Santana

RECIFE
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Rezende, Maria Samara Rodrigues de .

Nitazoxanida na pediatria e seus efeitos adversos: Revisão de literatura e atualizações / Maria Samara Rodrigues de Rezende. - Recife, 2022.
60 : il., tab.

Orientador(a): Danielle Patricia Cerqueira Macedo

Cooorientador(a): Debora Lopes de Santana

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2022.

Inclui referências, anexos.

1. Nitazoxanida. 2. Efeitos Adversos. 3. Infância. 4. Parasita. I. Macedo, Danielle Patricia Cerqueira. (Orientação). II. Santana, Debora Lopes de . (Cooorientação). III. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo
(Presidente e Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Thiago Pajeú Nascimento
(Examinador)
Universidade Federal do Piauí

Herlayne Carolayne Caetano da Silva
(Examinadora)
Centro Universitário Brasileiro

Matheus Marinho Campos de Siqueira
(Suplente)
Drogasil

“Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo para todo propósito debaixo do céu.”
Eclesiastes 3:1

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer a Deus, pelo dom da vida, pelas oportunidades que me foram dadas e por todos os momentos vividos até aqui.

Quero também agradecer à minha mãe, fonte de todo meu amor e inspiração, espelho e reflexo do que é força e coragem. Agradecer por ela nunca ter desistido de mim, nossas almas precisavam se encontrar e espero que se encontrem novamente em outras vidas, te amo mainha ! Ao meu pai que sempre ficou tão feliz e orgulhoso por cada conquista minha, que mesmo sem entender me apoiava, ele que foi e é meu herói. Um homem com H maiúsculo que em um momento tão delicado de nossas vidas tomou todas as rédeas e mostrou para gente que não podíamos desistir, te amo painho!

Ao meu irmão, Alex, que não imagina o tamanho do orgulho que sinto dele, por ele nunca ter desistido dos seus sonhos, a minha cunhada Marilécia, por ser essa mulher tão forte e tão especial na minha vida, uma irmã que a vida me deu e que junto com meu irmão me deram o maior presente que eu poderia ganhar, meu sobrinho Heitor, nosso bebê arco íris, tão esperado, tão amado, tão sonhado e tão desejado, eu amo todos vocês demais.

Minha avó, Maria José, que nos deixou em Abril tão repentinamente, mas que fez muito por mim, pela minha mãe, pelo meu pai e pelo meu irmão.

A Allan que tanto compartilha comigo no dia a dia, que segura na minha mão no meio de uma tempestade e me faz ver e sentir todos os bons ventos que estão mais na frente, que cuida tão bem da nossa casa e dos nossos bebês, e tem sido tão firme para suportar todos os meus processos e surtos, eu amo você, gratidão por nós.

A Miguel, que é um pedacinho de mim, que me ensina tanto todos os dias, com esse sorrisinho com alguns dentes e uma carinha tão safada, eu te amo mamãe, nenhuma palavra jamais vai mensurar o tamanho e o amor que tenho por você.

A Apollo, que é a realização de um antigo sonho meu, é o meu primeiro filhinho, o cachorrinho mais lindo, doce e puro que conheço, te amo meu peludinho.

Aos meus amigos Morgana, Ary, Matheus, Vivian, Thiago, Carol, Mykaela que passam e passaram por tantas presepadas comigo, que riram quando era para rir e que choraram quando era para chorar. Aos meus amigos da patota Gleyce, Gedália, Herlayne, Shayenne, Danilo, Lilian, Larissa que juntos surtamos tantas vezes estudando farmacologia, biologia molecular e imunologia clínica.

A minha professora orientadora Danielle, que me deu a oportunidade de ser orientanda dela, que acreditou em mim e que viu potencial, que todas as vezes que precisei me atendeu e me recebeu tão bem. Ela que não parece que é desse universo, é minha inspiração como pessoa, como mãe, como professora e como ser humano, não existem palavras que possam defini-la, uma pessoa iluminada.

A minha co-orientadora Débora ou Debs como a venho chamando esses dias, que é sempre tão solícita, que me ajudou tanto me ouvindo, me acolhendo, me mostrando os caminhos que eu poderia ter e que me mesmo tão atarefada aceitou o convite para ser minha co, obrigada por tudo Debs, esse trabalho também é seu. Gratidão.

À Universidade Federal de Pernambuco e ao Departamento de Ciências Farmacêuticas pela oportunidade de ter me graduado nessa instituição que representa tanto e nesse curso que requer e merece tanto respeito e reconhecimento.

“Não tenho medo nem de chuvas tempestivas nem das grandes ventanias soltas,
pois eu também sou o escuro da noite “
(Clarice Lispector)

RESUMO

O Estatuto da Criança e do Adolescente criado em 1990, define criança como um indivíduo que está no período da infância dos 0 aos 12 anos incompletos. Dentre os acontecimentos mais comuns, as infecções parasitárias possuem alto nível de prevalência, devido a presença dos parasitas em ambientes frequentemente povoados pelas crianças. O objetivo desse trabalho é sintetizar e discutir as principais informações acerca dos efeitos adversos da nitazoxanida em crianças. Foi realizada uma revisão integrativa e crítica da literatura, no período de 2001 a 2022 utilizando como descritores os termos “nitazoxanide” “children” e “adverse effect” que abrangesse o idioma português, inglês e espanhol. De 319 artigos encontrados, 111 foram excluídos, 72 foram pré selecionados e 23 artigos foram incluídos. Os resultados mostraram que a nitazoxanida é bem tolerada, apesar de apresentar efeitos adversos variados como febre, náuseas, vômitos, cólicas intestinais que em sua maioria são de forma leve e transitória, podendo permanecer por até 72 horas. Embora a revisão tenha sido feita em um período de 20 anos existe uma escassez de artigos publicados em relação ao tema. A utilização da nitazoxanida na pediatria ainda é um tema que deve ser muito explorado e discutido em relação ao tema e a sua posologia, por se tratar de uma suspensão oral. Assim, é necessário que hajam mais estudos acerca do tema abordado bem como, na fisiologia, farmacologia e farmacoterapia dos medicamentos para uso infantil.

PALAVRAS-CHAVE: Nitazoxanida; Efeitos adversos; Parasita; Infância

ABSTRACT

The Child and Adolescent Statute created in 1990 defines the child as an individual who is in the childhood period from 0 to 12 years old. Among the most common occurrences, parasitic populations have a high level of prevalence, due to the presence of parasites in common areas by children. The objective of this work is synthesizer and synthesizer as the main information about the adverse effects of nitazoxanide in children. An integrative and critical review of the literature was carried out from 2001 to 2022, using the terms “nitazoxanide”, “children” and “adverse effect” as descriptors, covering Portuguese, English and Spanish. Of 319 articles found, 111 were excluded, 72 were pre-selected and 23 articles were included. The hours that pass are mostly well tolerated, despite having adverse effects such as fever, nausea, vomiting, intestinal cramps are mild, and can remain for up to 72. The review was carried out over a period of 20 years. The use of nitazoxanide in pediatrics is still a topic that should be investigated and discussed in relation to the topic and its dosage, as it is an oral suspension. Thus, more studies are needed on the topic of therapy, as well as on physiology, pharmacology and medicines for children's use.

KEYWORDS: Nitazoxanide; Adverse effects; Parasite; Childhood

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Albendazol e seus metabólitos.....	28
Figura 2 - Estrutura química do Mebendazol.....	30
Figura 3 - Estrutura química da molécula de Nitazoxanida.....	31
Figura 4 - Nitazoxanida e seus metabólitos.....	32
Figura 5 - Fluxograma descritivo da sequência das etapas da metodologia utilizada para a revisão de literatura.....	40
Figura 6 – Artigos com descritores “nitazoxanida” “criança” e “efeitos adversos” encontrados nas bases de dados.....	41
Figura 7 – Artigos pré selecionados.....	41
Figura 8 – Artigos incluídos no estudo.....	41
Figura 9 - Número de publicações de acordo com o país do primeiro autor.....	42
Figura 10 - Número de publicações em relação ao ano de publicação.....	43
Figura 11 - Estrutura da nitrobenzamida.....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais fármacos utilizados em infecções por protozoários e helmintos.....	20
Tabela 2 - Uso e posologia da Nitazoxanida como suspensão oral.....	46
Tabela 3 - Uso e posologia da Nitazoxanida como comprimido revestido.....	46
Tabela 4 - Distribuição dos efeitos adversos por sistema do corpo humano.....	49
Tabela 5 - Parâmetros utilizados para calcular a dose de medicamento administrado para crianças.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABZ - Albendazol

AF - Assistência Farmacêutica

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASON - Albendazol sulfonado

ASOX - Albendazol sulfóxido

ECA - Estatuto da Criança e do Adolescente

MBZ - Mebendazol

NTZ - Nitazoxanida

PFOR - Piruvato ferredoxina oxidoreductase

SCB - Sistema Brasileiro de Classificação Biofarmacêutica

TIZ - Tizoxanida

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVO GERAL	16
2.1OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1 PERÍODO PEDIÁTRICO	17
3.2 INFECÇÕES PARASITÁRIAS EM CRIANÇAS	18
3.3 PRINCIPAIS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EM CRIANÇAS COM INFECÇÕES PARASITÁRIAS	20
3.4 ALBENDAZOL	27
3.5 MEBENDAZOL	29
3.6 NITAZOXANIDA	31
3.7 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NA PEDIATRIA	35
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	39
4.2 FONTES DE DADOS	39
4.3 DESCRITORES	39
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	39
4.5 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA	39
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
REFERÊNCIAS	56

1 INTRODUÇÃO

O Estatuto Brasileiro da Criança e do Adolescente (Brasil, 1990) define criança como um indivíduo que está no período da infância, ou seja, entre os 0-12 anos de idade incompletos. Do ponto de vista biológico, indivíduos nessa faixa etária geralmente são mais propensos a desenvolver problemas de saúde, tendo em vista que suas defesas imunológicas ainda não estão bem estabelecidas.

Dentre os acometimentos mais recorrentes, as infecções parasitárias tem alto nível de prevalência, devido a onipresença dos parasitas em ambientes frequentemente visitados por crianças, e por elas possuírem hábitos de risco como levar objetos e as mãos sujas à boca, facilitando a entrada dos parasitas (FONSECA *et al.*, 2017).

Das espécies mais encontradas nas infecções parasitárias em crianças, destaca-se os nematelmintos como *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, e ancilostomídeos como *Ancylostoma duodenalis*, e os protozoários como *Entamoeba histolytica/dispar* e *Giardia lamblia* (ANTUNES;LIBARDONI, 2017). Normalmente, a viabilidade desses parasitas no ambiente está relacionada com condições precárias de saneamento básico e educação sanitária, as quais contribuem para a manutenção do ciclo biológico, e a dispersão do parasita no ambiente, sendo esta a realidade presente em muitos países em desenvolvimento (MUNARETO *et al.*, 2021).

As apresentações clínicas das doenças parasitárias, em crianças, dependem tanto da etiologia quanto da vulnerabilidade imunológica do paciente. Habitualmente incluem sintomas como dor abdominal, náusea, vômito, diarreia, que pode evoluir para casos de anorexia e comprometimento do crescimento. Por tais motivos, quando o diagnóstico é realizado, é imprescindível o início do tratamento, que pode ir desde a utilização de fármacos antiparasitários à intervenções cirúrgicas (LIRA *et al.*, 2021; MUNARETO *et al.*, 2021)

De forma geral, o tratamento medicamentoso consiste na utilização de fármacos que tem por objetivo paralisar o parasita através de mecanismos de bloqueio muscular, acarretando no desprendimento do mesmo do epitélio

intestinal ou, afetando a capacidade destes captarem metabólitos interferindo assim no seu metabolismo e sobrevivência (MUNARETO *et al.*, 2021). Dentre os medicamentos mais utilizados na pediatria destacam-se o albendazol, o mebendazol e a nitazoxanida. Este último fármaco é composto de nitrotiazol benzamida com atividade no tratamento de várias infecções intestinais por protozoários e helmintos, e no Brasil, está aprovada em bula pela ANVISA para crianças maiores de 12 meses de idade. Tradicionalmente, a nitazoxanida é um medicamento bem tolerado pelo indivíduo adulto, contudo o mesmo nem sempre acontece nas crianças, que podem apresentar efeitos adversos mais acentuados levando a complicações sérias (LIRA *et al.*, 2021)

Por tais motivos, é importante percorrer a literatura, buscando o que recentemente tem sido publicado sobre os efeitos adversos da nitazoxanida em crianças, tanto para melhor compreender o cenário atual, como para permitir o uso racional destes medicamentos em crianças. Isto permitirá garantir uma abordagem terapêutica mais consciente e eficaz, reduzindo o uso off-label e não-licenciado, antevendo os efeitos adversos e problemas relacionados aos medicamentos.

2 OBJETIVO GERAL

Sintetizar e discutir as principais informações acerca dos efeitos adversos da nitazoxanida em crianças publicados por estudos originais e artigos de revisão nos últimos 20 anos, traçando um panorama atual do uso deste fármaco nesta faixa etária.

2.1OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o estado da literatura sobre a nitazoxanida em crianças quanto a países, ano e quantidade de artigos publicados;
- Verificar as principais indicações de uso da nitazoxanida quanto ao perfil dos pacientes, agentes etiológicos, e doses de escolha;
- Discutir a eficácia e a segurança da nitazoxanida em crianças;
- Relatar os efeitos adversos da nitazoxanida em crianças e comparar com outras classes de antiparasitários;
- Informar as lacunas existentes que devem ser preenchidas por pesquisas posteriores.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 PERÍODO PEDIÁTRICO

Segundo o Ministério da Saúde, entende-se como criança indivíduos na faixa etária de 0 a 9 anos, e como primeira infância aqueles que estão dentro da faixa de 0 a 5 anos de idade. Já para o Estatuto da Criança e Adolescente (ECA), promulgado em 1990, o intervalo de idades para conceituar crianças é maior, sendo estendido até os 11 anos incompletos. Embora as definições não sejam idênticas, para fins de atendimento em serviços pediátricos no Sistema Único de Saúde (SUS), considera-se crianças e adolescentes até 15 anos de idade, sendo este limite passível de alteração conforme a rotina de cada serviço.

De modo geral, as crianças constituem um dos grupos etários mais vulneráveis da humanidade no âmbito social, econômico e educacional. Um dos motivos que explica tal classificação relaciona-se com a dependência exclusiva dessa população, aos adultos, seja as famílias ou sociedade, para garantir seu desenvolvimento de forma adequada. No contexto de saúde não é diferente. Evidências mostram que a imaturidade imunológica deste grupo, associada a condições de vida desfavoráveis como ausência de saneamento básico, segurança alimentar e nutricional, baixo acesso e qualidade dos serviços de saúde são determinantes na alta taxa de morbidade e mortalidade infantil, que está em 13,3 óbitos para cada nascido vivo no Brasil (BRASIL, 2021).

Entre as doenças que mais atingem crianças, estão as infecções parasitárias. Estima-se que em média haja 200 milhões de crianças infectadas por helmintos e protozoários no mundo (MUNARETO *et al.*, 2021). Em hospedeiros imunocompetentes as infecções normalmente seguem curso assintomático ou com sintomas inespecíficos. Contudo, em crianças, mais frequentes são os casos de infecções que evoluem para déficit pôndero-estatural, anemia ferropriva e/ou óbito. Logo, reconhecer as necessidades e nuances que permeiam a assistência à saúde neste grupo é essencial (MUNARETO *et al.*, 2021).

3.2 INFECÇÕES PARASITÁRIAS EM CRIANÇAS

As enteroparasitoses são infecções causadas por helmintos e protozoários e estabelece-se como um problema público de ordem mundial (MUNARETO *et al.*, 2021). Está intimamente relacionado à ausência de saneamento básico e escassez de hábitos higiênicos, por isso é mais frequente em países subdesenvolvidos e/ou emergentes, como o Brasil. Presume-se que em média 12,3% e 11,4% de todas as doenças que atingem meninos e meninas, respectivamente, nos países subdesenvolvidos têm como causa básica as infecções helmínticas (PRADO *et al.*, 2001). Essa vulnerabilidade, além de estar relacionada com a falta de higienização, está associada aos hábitos característicos da idade, desenvolvimento e mobilidade, o que possibilita a interação com o meio ambiente constantemente contaminado (FONSECA *et al.*, 2017; MUNARETO *et al.*, 2021).

Os parasitas são divididos didaticamente em helmintos e protozoários. Os helmintos são endoparasitas obrigatórios apresentando ciclo biológico complexo com morfologia e hospedeiros diferentes em cada fase do ciclo (REY, 2008). A maioria é hermafrodita, com simetria bilateral, corpo achatado dorsoventralmente e alongados. O tamanho pode variar de menos de um milímetro até vários centímetros de comprimento. Já os protozoários são seres eucariontes, heterótrofos, que apresentam vida livre e podem ser encontrados em água doce, salobra ou salgada, podendo ser de vida livre ou parasitária (REY, 2008)

Tratando-se de infecções parasitárias em crianças, os agentes etiológicos mais frequentes são *Ascaris lumbricoides* e *Giardia lamblia* (ANTUNES; LIBARDONI, 2017). Historicamente, *Ascaris lumbricoides* é o mais frequente em crianças na fase escolar. Um estudo de Cozer e colaboradores (2022) concluiu que as complicações causadas por este parasita em crianças aumentou na última década ou nos últimos 15 anos no Brasil. Ainda segundo os autores, os parasitas *Giardia lamblia* e *Trichuris trichiura* são também citados nas infecções parasitárias, representando, 28,4 % e 15,5% do total de casos segundo Cozer e colaboradores (2022). Dados do Ministério da Saúde informam que as frequências têm diminuído nas regiões Sul e Sudeste, mas permanecem altas no Norte e Nordeste (BRASIL, 2018)."

De forma geral, as infecções parasitárias nesta fase da vida provocam sintomas dependendo da carga parasitária e do sistema imunológico do hospedeiro. Os sintomas mais comuns envolvem o sistema gastrointestinal, são eles: diarreia, dor

abdominal, náuseas e vômitos, anemia, perda de apetite, excesso de produção de gases e anorexia (ANTUNES;LIBARDONI,2017).

3.3 PRINCIPAIS MEDICAMENTOS UTILIZADOS EM CRIANÇAS COM INFECÇÕES PARASITÁRIAS

Os medicamentos antiparasitários são medicamentos utilizados para tratar as doenças causadas por protozoários como amebíase, giardíase, tricomoniase, leishmaniose, tripanossomíase e malária (VENTURINI *et al.*, 2014). Eles podem ser usados de forma tratativa ou profilática por exemplo como prevenção de contaminação por *estrongiloidíase*. São classificados em dois grandes grupos: os anti-helmínticos e os antiprotozoários. Os anti-helmínticos agem incapacitando os parasitas através de paralisia muscular ou afetando a função dos microtúbulos impedindo seu desenvolvimento por falta da captação de metabólitos e os antiprotozoários podem atuar a nível mitocondrial, inibindo a síntese de DNA do parasita, danificando-o e provocando a sua morte ou atua se ligando a enzimas do parasita, provocando o aumento de radicais livres e assim, levando os parasitas a morte. (DE CARLI *et al.*, 2004; VENTURINI *et al.*, 2014).

Os anti-helmínticos são divididos em duas classes: os anti-helmínticos ativos contra nematódeos e cestódeos e contra trematódeos e a classe dos benzimidazóis (albendazol, mebendazol, tiabendazol, etc.) são as mais utilizadas por possuírem um amplo espectro e poderem ser empregados em casos de mono ou poliparasitose (DAYAN, 2003). Já os anti protozoários como metronidazol ou pirimetamina são divididos em agentes anti-amebianos, agentes tripanomicidas e agentes anti leishamnióticos. A tabela 1 mostra os principais fármacos utilizados em infecções por protozoários e helmintos.

Tabela 1. Principais fármacos utilizados em infecções por protozoários e helmintos.

Medicamento	Mecanismo de ação	Indicação	Dose	Reações adversas
Metronidazol	É um antibacteriano que funciona como inibidor de DNA dentro das bactérias e nos protozoários é ativado através da redução do grupo nitro, seus intermediários se ativam e se ligam ao DNA da célula e inibem a sua síntese, ocorrendo a morte das bactérias e dos protozoários.	<i>Entamoeba histolytica</i> ; <i>Trichomonas vaginalis</i> ; <i>Giardia lamblia</i> ; <i>Balantidium coli</i> ; <i>Gardnerella vaginalis</i>	<u>Tricomoniase:</u> 2 g via oral em dose única ou 250 mg, 2 vezes ao dia durante 10 dias ou 400 mg, e vezes ao dia durante 7 dias. <u>Vaginite e uretrite por <i>Gardnerella vaginalis</i>:</u> 2 g em dose única, no 1º e no 3º dia de tratamento ou 400-500 mg, 2 vezes ao dia, durante 7 dias. <u>Giardíase:</u> 250 mg, 3 vezes ao dia, durante 5 dias. <u>Amebíase intestinal:</u> 500 mg, 4 vezes ao dia, durante 5 ou 7 dias. <u>Amebíase hepática:</u> 500 mg, 4 vezes ao dia, durante 7 ou 10 dias. <u>Infecções causadas por bactérias anaeróbias:</u> <u>Em adultos e crianças maiores de 12 anos:</u> 400 mg (1 comprimido), 3 vezes ao dia, durante 7 dias. <u>Crianças menores de 12 anos:</u> Administrar dose de 7,5 mg/Kg, 3 vezes ao dia, durante 7 dias.	Diarréia, vômito, náusea, boca seca, alteração do paladar (gosto metálico), língua saburrosa.
Tinidazol	Possui atividade antimicrobiana contra bactérias anaeróbias e protozoários. Acredita-se que o mecanismo de ação do fármaco envolve a penetração do fármaco no interior da célula do microorganismo com a destruição da cadeia de DNA ou inibição da sua síntese.	<i>Gardnerella vaginalis</i> ; Maioria das bactérias anaeróbias; <i>Trichomonas vaginalis</i> ; <i>Entamoeba histolytica</i> ; <i>Giardia lamblia</i> .	<u>Infecções anaeróbias:</u> 2 g no 1º dia, seguida de 1 g por dia em dose única ou 500 mg, 2 vezes ao dia, durante 5 a 6 dias. <u>Vaginite inespecífica:</u> Dose única de 2 g por 2 dias. <u>Tricomoniase urogenital:</u> Dose única de 2 g. <u>Giardíase:</u> Dose única de 2 g <u>Amebíase intestinal:</u> Dose única de 2 g, 1 vez ao dia, durante 2-3 dias. <u>Amebíase extraintestinal:</u> Dose única de 2 g, 1 vez ao dia, durante 3 dias.	Febre, fadiga, dor abdominal, diarréia, língua pilosa, náusea, vômito, urina escura.

			Para crianças acima de 3 anos: Giardíase: 50 mg/Kg, dose única Amebíase intestinal: 50 mg/Kg, dose única, durante 2 dias Amebíase extraintestinal: 50 mg/Kg, dose única, durante 3 dias.	
Nitazoxanida	O mecanismo de ação antihelmíntico ocorre através da inibição da polimerização da tubulina no parasita. O mecanismo de ação contra protozoários é devido a interferência da enzima piruvato ferredoxina oxidoreductase (PFOR) bloqueando a transferência de elétrons.	Gastroenterites causadas por Rotavírus e Norovírus. <i>Enterobius vermicularis</i> <i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> Ancilostomíase <i>Trichuris trichiura</i> <i>Taenia</i> sp <i>Hymenolepis nana</i> <i>Entamoeba histolytica/dispar</i> <i>Giardia lamblia/intestinalis</i> <i>Cryptosporidium parvum</i> <i>Blastocystis hominis</i> <i>Balantidium coli</i> <i>Isospora belli</i>	Para crianças acima de 12 meses (1 ano): Gastroenterites virais causadas por Rotavírus e Norovírus: 7,5 mg/ kg, 2 vezes ao dia, durante 3 dias consecutivos Helmintoses, amebíase, giardíase, isosporíase, balantidíase, blastocistose: 7,5 mg/ kg, 2 vezes ao dia, durante 3 dias consecutivos. Criptosporidíase em pacientes sem imunodepressão: 7,5 mg/ kg, 2 vezes ao dia, durante 3 dias consecutivos. Criptosporidíase em pacientes imunodeprimidos, se a contagem de CD4 for maior a 50 céls/mm ₃ : 7,5 mg/ kg, 2 vezes ao dia, durante 14 dias consecutivos. Criptosporidíase em pacientes imunodeprimidos, se a contagem de CD4 for menor a 50 céls/mm ₃ : 7,5 mg/ kg, 2 vezes ao dia, deve-se manter a medicação por, no mínimo, 8 semanas ou até resolução dos sintomas e negatificação dos oocistos.	Mal estar abdominal inespecífico, dor abdominal tipo cólica, vômitos, diarreia, constipação, flatulência, náuseas, dispepsias, hiperidrose, insônia, desmaios, tremores.
Secnidazol	O fármaco penetra no organismo através do mecanismo de difusão passiva e reduz o grupo NO ² da molécula, gerando uma molécula com carga negativa (ânion) que se liga fortemente a molécula do DNA, causando a quebra da molécula do DNA provocando a morte do parasita.	<i>Trichomonas sp</i> ; <i>Giardia sp</i> ; <i>Entamoeba sp</i> .	As doses de secnidazol devem ser administradas de preferência à noite, após o jantar: Tricomoníase: Dose única, 2 comprimidos de 100 mg. Amebíase intestinal, giardíase, vaginite inespecífica: Dose única de 2 comprimidos, de 100 mg. Em crianças: Amebíase intestinal e giardíase: Dose única de 30 mg/Kg por dia Amebíase hepática: 30 mg/Kg por dia, durante 5-7 dias.	Náuseas, alteração do paladar (gosto metálico), estomatites, glossites.
Benznidazol	Acredita-se que ele age por meio	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Em adultos:	Vômitos,

	de radicais livres que podem danificar o DNA do parasita e exercem efeito inibitório na síntese de proteínas e na síntese do ácido ribonucleico (RNA).		De 5-7 mg/kg, em 2 vezes sendo 1 após o café da manhã e 1 após a janta, durante 30-60 dias em doses diárias. Em crianças menores que 12 anos: De 5-10 mg/kg durante 60 dias.	hipersensibilidade e, dermatopatias de grau leve, febre, náusea, diarreia, cólica intestinal.
Cloroquina	A droga possui diferentes mecanismos, como a inibição de hemozoína, um outro mecanismo é o aumento de radicais livres no vacúolo digestivo do parasita liberando do parasita liberando a “fração heme” e também impede a desintoxicação do parasita a partir da inibição da transformação do heme em hemozoína, provocando acúmulo do heme e consequentemente morte do parasita.	<i>Plasmodium vivax</i> ; <i>Plasmodium ovale</i> ; <i>Plasmodium malariae</i> ; Amebíase hepática; Artrite reumatóide; Lúpus eritematoso sistêmico; Lúpus discoide sarcoidose.	Para <i>P. vivax</i> e <i>P. ovale</i>: <u>Em crianças de 4-8 anos de 15-24 kg:</u> 1º dia: 1 comprimido de 150 mg; 2º dia: 1 comprimido de 150 mg; 3º dia: 1 comprimido de 150 mg Para <i>P. vivax</i> ou <i>P. ovale</i>: <u>Em crianças de 9-11 anos de 25-34 kg:</u> 1º dia: 2 comprimidos de 150 mg; 2º dia: 2 comprimidos de 150 mg; 3º dia: 2 comprimidos de 150 mg. <u>De 12-14 anos de 35-49 kg:</u> 1º dia: 3 comprimidos de 150 mg 2º dia: 2 comprimidos de 150 mg 3º dia: 2 comprimidos de 150 mg <u>Para maiores de 15 anos de 50-69 kg:</u> 1º dia: 4 comprimidos de 150 mg 2º dia: 3 comprimidos de 150 mg 3º dia: 3 comprimidos de 150 mg <u>Para maiores de 15 anos de 70 a 79 kg:</u> 1º dia: 4 comprimidos de 150mg 2º dia: 3 comprimidos de 150 mg 3º dia: 3 comprimidos de 150 mg <u>Para o tratamento de lúpus eritematoso e artrite reumatóide:</u> Adultos até 4 mg/kg ao dia, 1-6 meses <u>Amebíase hepática:</u> Em adultos: 600 mg de cloroquina no 1º e 2º dia, seguidos de 300 mg/dia durante 2-3 semanas. Em crianças: 10 mg/kg de cloroquina base ao dia, por 10 dias.	Hipotensão, vasodilatação, cefaléia, irritação do trato gastrointestinal, distúrbios visuais e urticárias, vômitos, náuseas, estomatite.
Albendazol	Sua atividade anti helmíntica	<i>Ascaris lumbricoides</i> ;	Adultos e crianças acima de 2 anos de idade	Dor epigástrica

	ocorre por inibição da polimerização tubulínica ocasionando alteração no nível de energia do helminto, incluindo o esgotamento da mesma, imobilizando e matando os helmintos.	<i>Enterobius vermicularis</i> ; <i>Necator americanus</i> ; <i>Ancylostoma duodenale</i> ; <i>Trichuris trichiura</i> ; <i>Strongyloides stercoralis</i> ; <i>Taenia sp.</i> ; <i>Hymenolepis nana</i> ; <i>Opisthorchis viverrini</i> ; <i>Larva migrans cutânea</i> ; <i>Giardia lamblia</i> ; <i>Giardia duodenalis</i> ; <i>Giardia intestinalis</i> .	<i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Necator americanus</i> <i>Trichuris trichiura</i> : 400 mg, dose única <i>Enterobius vermicularis</i> <i>Ancylostoma duodenale</i> : 400 mg, dose única <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Taenia sp.</i> <i>Hymenolepis nana</i> : 400 mg, 1 dose por dia, durante 3 dias. Giardíase: 400 mg, 1 dose por dia, durante 5 dias. Larva migrans cutânea: 400 mg, 1 dose por dia, de 1-3 dias. Opistorquíase (<i>Opisthorchis viverrini</i>): 400 mg, 2 doses por dia, durante 3 dias.	ou abdominal, náusea e vômito), diarreia, cefaleia e vertigens, leucopenia.
Mebendazol	Inibe de forma seletiva e irreversível a absorção de glicose, o que provoca a depleção dos depósitos de glicogênio nos microtúbulos das células tegumentares e intestinais dos parasitas	<i>Ascaris lumbricoides</i> ; <i>Enterobius vermicularis</i> ; <i>Ancylostoma duodenale</i> ; <i>Necator americanus</i> ; <i>Trichuris trichiura</i> ; Hidatidose	Para ascaridíase e tricuriase: 100 mg (manhã e tarde), durante 3 dias para adultos e crianças; Para oxiuríase: 100-200 mg em dose única. Para triquinose: 200-400 mg, 3 vezes ao dia, durante 3 dias e posteriormente 400-500 mg, 3 vezes ao dia, durante 10 dias. Para hidatidose: 40-50 mg/kg/dia, a cada 6 h de 3 a 9 meses.	Náuseas, erupções cutâneas, prurido, febre, diarreia, vômito.
Ivermectina	Induz uma paralisia tônica na musculatura e imobilização dos parasitas. A paralisia é causada pela ativação direta dos canais de cloro sensíveis as avermectinas controladas por glutamato.	<i>Strongyloides stercoralis</i> ; <i>Onchocerca volvulus</i> ; <i>Wuchereria bancrofti</i> ; <i>Ascaris lumbricoides</i> ; <i>Sarcoptes scabiei</i> ; <i>Pediculus capitis</i>	*Não é indicado para crianças menores que 5 anos. Estrongiloidíase, filariose, ascaridíase e pediculose: Dose única de 200 mcg/kg. Para oncocercose: Dose única oral, 150 mcg/kg, a cada 3 meses.	Cefaléia, náuseas, vômito, diarreia, constipação, astenia, mialgia, dor abdominal, anorexia, hipotensão ortostática, taquicardia, exacerbação da asma brônquica,

				tontura, sonolência, vertigem, tremor, prurido, erupções, urticária.
Praziquantel	Aumenta a permeabilidade da membrana dos helmintos causando perda de cálcio intracelular, contrações e paralisa da musculatura dos parasitas, que se desprendem da parede dos vasos, vacuolização e desintegração do tegumento dos esquistossomos causando sua morte.	<i>Schistosoma mansoni</i> ; <i>Taenia sp</i> ; <i>Hymenolepis nana</i> ; <i>D. latum</i> e <i>D. caninum</i> ; Cisticercose	Para adultos e crianças maiores que 4 anos: Para esquistossomose: 60 mg/kg em 3 doses, 3 vezes ao dia. Para teníase: 5 a 10 mg/kg, dose única, ou, 600 mg para adultos <i>Hymenolepis nana</i> : 20 a 30 mg/kg, dose única <i>D. latum</i> e <i>D. caninum</i> : 25 mg/kg, dose única. Cisticercose: 50 mg/kg, 3 doses, durante 14-15 ou 30 dias.	Sonolência, tontura, cefaléia, mal estar, náusea, vômitos, diarreia, dor epigástrica, perda do apetite, fezes sanguinolentas, exantema cutâneo, urticária, prurido, febre, sudorese, mialgia, artralgia.
Pirimetamina	Atua inibindo a enzima di-hidrofolato redutase (DHFR) do parasita, resultando na inibição da síntese vital do ácido tetraidrofólico, um precursor dos ácidos nucleicos (DNA e RNA)	<i>Plasmodium falciparum</i> ; <i>Toxoplasma gondii</i> .	Para malária: Adultos, incluindo idosos, e jovens com mais de 14 anos: De 2-3 comprimidos juntamente com 1.000 a 1.500 mg de sulfadiazina em dose única. Crianças com menos de 14 anos: Dose única: - 9 a 14 anos: 2 comprimidos com 1000 mg de sulfadiazina; - 4 a 8 anos: 1 comprimido com 500 mg de sulfadiazina; - menos de 4 anos: meio comprimido com 250 mg de sulfadiazina. Para Toxoplasmose: Adultos e crianças com mais de 6 anos: 1 dose inicial de 100 mg (quatro comprimidos), seguida de	Arritmias cardíacas, eritema multiforme, náusea, anorexia, cólica, diarreia, leucopenia, hematúria, anemia megaloblástica

			25-50 mg (um ou dois comprimidos) diariamente. Sulfadiazina - 150 mg/kg de peso corporal (máximo de 4 g) diários, divididos em quatro doses. Crianças com menos de 6 anos: - entre 2 e 6 anos de idade: Devem receber uma dose inicial de 2 mg de pirimetamina/kg de peso corporal (até um máximo de 50 mg), seguidos de 1 mg/kg/dia (até um máximo de 25 mg); - crianças menores devem receber 1 mg/kg/dia.	
--	--	--	--	--

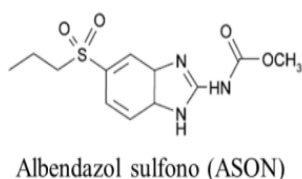
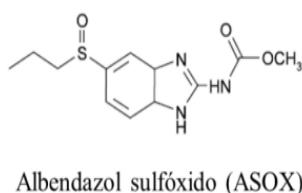
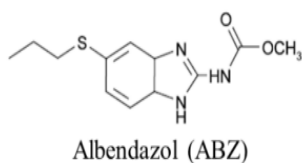
Fonte: Autor, 2022.

3.4 ALBENDAZOL

O albendazol (ABZ) é um benzimidazólico (Figura 1) de amplo espectro, usado mundialmente contra nematódeos intestinais e teciduais, cestódeos e trematódeos é administrado por via oral, na forma de suspensão ou de comprimidos. O ABZ é pouco solúvel em água e na maioria dos solventes orgânicos resultando na sua baixa absorção no trato gastrointestinal que varia entre 1-5%. Contudo sua biodisponibilidade pode ser aumentada através da ingestão de alimentos gordurosos, uma vez que os lipídios aumentam a concentração sérica do albendazol sulfóxido (ASOX) em 6,5 vezes e 3,2 vezes respectivamente (CASTRO, 2017; MARRINER *et al.*, 1986)

Uma vez ingerido e absorvido, o fármaco sofre sucessivas oxidações. Na primeira oxidação, o ABZ (Figura 1) é convertido em seu metabólito ativo: albendazol sulfóxido (ASOX). Este atua nos parasitas através da polimerização da tubulina nos microtúbulos e inibição do metabolismo energético. Em seguida, o ASOX é convertido em albendazol sulfonato (ASON), metabólito terapeuticamente inativo, porém responsável pela maioria dos efeitos tóxicos, tendo em vista que ele é resultado da oxidação do albendazol sulfóxido e não possui centro quiral ativo. (CASTRO, 2017).

Figura 1. Albendazol e seus metabólitos



Fonte: Castro, 2017

A bioconversão intestinal do ABZ em ASOX ocorre em dois sistemas enzimáticos: citocromos P450 (CYP450) e as monooxigenases contendo flavina (FMO). Porém, é o CYP3A4 que apresenta uma maior contribuição na formação desse metabólito nos enterócitos já que são expressos em elevados níveis nas vilosidades próximas do intestino delgado (CASTRO, 2017).

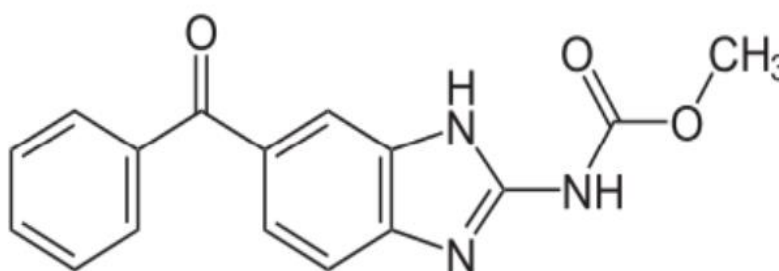
Nos estudos de Jagota *et al.*,(1986), Dutta *et al.*,(1994) e Horton (2002), realizados com o albendazol demonstraram eficácia de 100% no tratamento da ascaridíase e da enterobíase, 92% para ancilostomíase, 90% no tratamento da tricuríase e 97% no tratamento de giardíase em crianças. No tratamento contra *Necator americanus* a erradicação foi de 75% da carga parasitária. A dose única diária utilizada por três dias consecutivos teve eficácia de 86% no tratamento da teníase e de 62% na estrogiloidíase.

Como efeitos adversos, cita-se alterações no nível gastrointestinal como, dor epigástrica ou abdominal, náusea e vômito, diarreia, cefaleia e vertigens, leucopenia, reações dermatológicas como rash cutâneo, prurido, urticária, também pode ocorrer elevação das enzimas hepáticas, além de eritema multiforme e a síndrome de Stevens-Johnson (ACHE, 2018).

3.5 MEBENDAZOL

O mebendazol (MBZ) (Figura 2) é um éster metílico do ácido carbâmico (5-benzoil-1H-benzimidazol-2-il) de fórmula molecular ($C_{16}H_{13}N_3O_3$). É um vermífugo que possui amplo espectro de ação, sendo indicado principalmente para o tratamento de infestações isoladas ou mistas causadas por *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Taenia solium* e *Taenia saginata* (PAULA, 2012).

Figura 2. Estrutura química do Mebendazol.



Fonte: Paula, 2012.

Assim como os outros anti-helmínticos, seu mecanismo de ação principal ocorre através da ligação com a tubalina, inibindo seletivamente a absorção de glicose pelo parasita, provoca depleção dos depósitos de glicogênio nos microtúbulos das células tegumentares e intestinais do parasita, resultando em sua imobilização e morte nos mais variados nematódeos (BENNET; GUYATT, 2000; HOTIZ et al., 2005).

Quanto à farmacodinâmica, a absorção do fármaco no trato gastrointestinal é bastante escassa e sua disponibilidade é baixa, porque sofre uma intensa eliminação onde cerca de 80% do fármaco é eliminado no metabolismo de primeira passagem, que acontece quando o fármaco, antes de cair na circulação sistêmica sofre ações metabólicas causadas pelo epitélio intestinal e pelo fígado. De forma semelhante ao albendazol, sua absorção é melhorada quando ingerido/administrado juntamente com as refeições. Sua meia vida é de 1,5 horas e sua ligação às proteínas plasmáticas é elevada, cerca de 95%. Já sua eliminação é realizada parcialmente pelo fígado e

pela urina e pode ser eliminada na sua forma de fármaco ativo ou metabolizado (PAULA, 2012;PEREIRA, 2007).

Em um estudo realizado por Abadi (1985) sobre a prevalência de nematódeos transmitidos pelo solo, teve como resultado que a infecção mais prevalente foi a tricuriase com 93,3 % dos casos, em segundo lugar a ascaridíase com 80,2% e estrongiloidíase em terceiro com 19,5% quatrocentos e cinquenta pessoas foram objetos de estudo, tendo sido 156 indivíduos tratados com uma dose única de 500 mg de mebendazol, resultando em uma taxa de cura de 93,4%, 77,6%, e 91,1%, e uma redução na taxa da contagem de ovos de 99,0%, 92,8% e 98,3%, para ascaridíase, tricuriase e estrongiloidíase respectivamente.

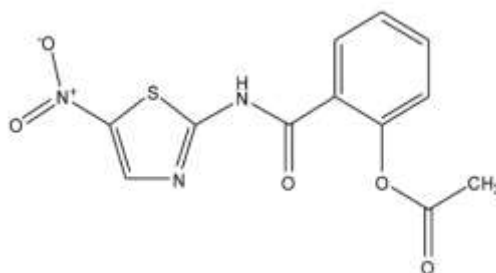
Evans e colaboradores (1987) fizeram um estudo com 211 crianças de idades entre 5 e 16 anos, em uma área rural para o tratamento de parasitoses causadas por *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis* e *Trichuris trichiura*, onde esse tratamento resultou em uma redução dos ovos de *A. lumbricoides* em 95% e *S. stercoralis* em 84% que atingiam o ambiente, nesse estudo a dose administrada do mebendazol, era dose única de 500 mg.

Fernandes *et al.*(1989), estudaram 111 pacientes que possuíam idades entre 2 e 72 anos que estavam parasitados por um ou mais geo helmintos e foram divididos em dois grupos de tratamento: o grupo A e o grupo B. O grupo A receberia uma dose de 500 mg de mebendazol em dose única e o B uma dose de 100 mg, para os que tinham idade igual a 3 anos,ou, de 50 mg aos que tinham idade menor que 3 anos, as doses eram administradas 2 vezes ao dia, durante 3 dias. As amostras de fezes foram coletadas antes do tratamento e 21 dias após o tratamento. No grupo A alcançou-se uma taxa de cura de 88,24% e uma redução na contagem de ovos de 85,49% para *Trichuris trichiura* e uma taxa de cura de 86,96% e uma redução de 89,60% da contagem de ovos para *Necator americanus*. No grupo B, as taxas de cura foram de 95,83% e a redução na contagem de ovos obtida foi de 84,28% para os ovos de *Trichuris trichiura* e 90% na taxa de cura para *Necator americanus*, seguido de 94,80% a redução da contagem de ovos para o mesmo. Os autores concluíram que não houve diferença significativa nas taxas de cura entre os grupos A e B.

3.6 NITAZOXANIDA

A nitazoxanida (NTZ) (Figura 3) foi um medicamento criado em 1984 com o objetivo de tratar infecções por o *Taenia solium* e *Hymenolepis nana*. Atualmente, é comercializado no Brasil e Américas como antiparasitário, antiviral, antibacteriano e antitumoral. Possui como fórmula molecular $C_{12}H_9N_3O_5S$, e é pertencente a classe II pelo Sistema Brasileiro de Classificação Biofarmacêutica (SCB), isto é, apresentam baixa solubilidade e alta permeabilidade. Estruturalmente apresenta dois grupamentos: uma porção nitrotiazol e uma porção de ácido salicílico conectado por uma ligação amida (LIRA *et al.*, 2021).

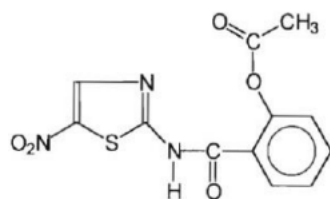
Figura 3. Estrutura química da molécula de NTZ



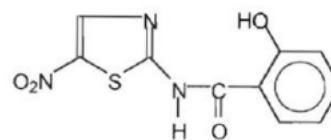
Fonte: Lira et al.,2021

O mecanismo de ação antiparasitário do nitazoxanida ocorre através dos metabólitos ativos: tizoxanida (TIZ) e tizoxanida glicuronídeo (Figura 4), ambos compostos são pertencentes ao grupo das tiazolidas e possuem um amplo espectro de propriedades farmacológicas (PADMANABHAN, 2020; ROSSIGNOL; MAISONNEUVE,1984).

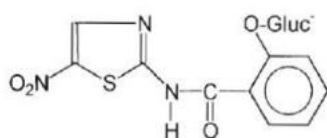
Figura 4. Nitazoxanida e seus metabólitos (os que estão em maior circulação aparecem em negrito)



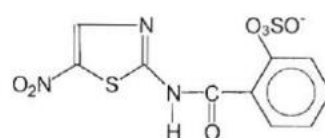
Nitazoxanida



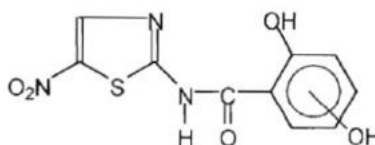
Tizoxanida



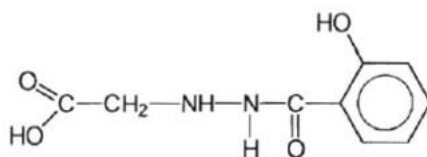
Tizoxanida glucoronídeo



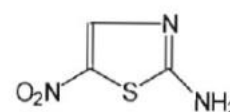
Sulfato de tizoxanida



Hidroxitizoxanida



Ácido salicílico



Aminonitrotiazol

Fonte: Broekhuysen *et al.*, 2000

Quando administrada pela via oral, a nitazoxanida é rapidamente hidrolisada em seu metabólito ativo, a tizoxanida, que em seguida é conjugada se transformando na tizoxanida glucoronídeo, a NTZ e seu metabólito ativo são facilmente reduzidos pela enzima piruvato-ferredoxina oxidoreductase (PFOR), a partir de parasitas por transferência de elétrons, que acontece quando um dos grupos reativos perde elétrons e o outro ganha. Os picos de concentração plasmática são atingidos entre 1-4 horas e possui um tempo de meia vida de 1,3 horas, onde 99,9% da tizoxanida circulante está ligada às proteínas

plasmáticas. A forma reduzida da nitazoxanida priva os parasitas de suas energias e assim os mata, esse é um dos principais mecanismos de ação. Já a ação antiviral se deve a inibição da síntese de uma estrutura viral chamada de proteína 7 em sua interação com a célula, bloqueando a habilidade dos vírus de se multiplicarem (BRASIL,2013; BROEKHUIZEN *et al.*,2000)

Quanto à farmacocinética, após a administração por via oral, a nitazoxanida leva 4 horas para alcançar sua concentração plasmática máxima, com biodisponibilidade de 70%. Contudo, estudo farmacocinético revelou que no plasma a única espécie relevante encontrada foi a deacetil-nitazoxanida, enquanto na urina a tizoxanida foi encontrada desconjugada enzimaticamente. Estudos também demonstram que o mecanismo de ação da nitazoxanida pode ocorrer por via urinária, bile e fezes. Sendo dois terços da nitazoxanida eliminada pela dose oral são excretadas nas fezes e um terço na urina (FARMOQUÍMICA, 2014).

Um estudo multicêntrico aberto feito por Abaza e colaboradores (1998) teve como objeto de estudo 546 pacientes com exame parasitológico de fezes positivo para as mais variadas parasitoses intestinais em adultos e crianças na faixa etária de 1 a 11 anos. As doses de nitazoxanida que foram utilizadas foram de 500 mg para adultos, por via oral, duas vezes ao dia, durante três dias consecutivos; 5 ml (100 mg), de 12 em 12 h para crianças de de 1-3 anos e 10ml (200mg) de 12 em 12 h para crianças de quatro a 11 anos. O estudo teve uma tolerabilidade considerada boa com uma taxa de 14,5% de eventos adversos leves como náuseas, cefaléia, vertigem, vômito, dor abdominal e diarreia. As taxas de erradicação dos parasitas foram consideradas boas e eficazes para as doses administradas e tiveram como resultado: *Enterobius vermicularis* com 95%, *Ascaris lumbricoides* uma taxa de 95%, *Ancylostoma duodenale* 96%, *Trichuris trichiura* 86% e *Strongyloides stercoralis* com 94%.

Em um outro estudo multicêntrico, dessa vez realizado por Rossignol em 2006 foi avaliada a eficácia e a segurança da nitazoxanida em um grupo de 365 pacientes pediátricos com idade a partir de 3 anos que eram portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida e criptosporidíase, onde esses pacientes receberam doses de 500 a 1500 mg de nitazoxanida, duas vezes por dia. A duração do tratamento durou em média 62 dias e foi obtido uma

resposta clínica positiva em 59% dos casos sem eventos adversos graves relatados.

3.7 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NA PEDIATRIA

A Assistência Farmacêutica (AF) é um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, através da promoção, do acesso aos medicamentos e ao uso racional dos mesmos (BRASIL, 2022). O farmacêutico, com seu amplo conhecimento técnico, é detentor de um relevante papel no sistema de saúde, uma vez que atua como um mediador na relação existente entre médico-paciente, gerenciando todas as informações fornecidas pelos medicamentos prescritos para o paciente durante seu tratamento (BRASIL, 2005; BRASIL, 2005).

Dentre as muitas áreas da assistência farmacêutica, está a assistência pediátrica, que representa o ramo da ciência que estuda os medicamentos e os seus aspectos frente à população infantil, tendo em vista que tal grupo etário possui mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos próprios, tornando-se necessário adequações na posologia e formas farmacêuticas para obter o efeito terapêutico esperado (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020).

A administração de medicamentos em crianças deve ser feita cuidadosamente, considerando inúmeros fatores como: absorção, esvaziamento gástrico, a superfície, permeabilidade, e motilidade intestinal, a função pancreática e biliar e a microbiota intestinal (WAGNER; RAHMAN, 2013). Nos primeiros dias de vida o esvaziamento gástrico da criança é muito superior ao do adulto, alcançando 6 a 8 horas, e o peristaltismo é lento e irregular, ocasionando aumento no tempo de absorção do fármaco. Logo, a probabilidade de efeitos tóxicos em crianças é maior que em crianças (LIBERATO *et al.*, 2008).

Essa variação de porcentagem de água que ocorre no corpo justifica a necessidade de ajuste e preferência na administração de fármacos, como por exemplo, a utilização de um fármaco mais hidrossolúvel para crianças, já que esses fármacos possuem um maior volume de distribuição na pediatria (SANTOS, 2009).

Outro fator importante a ser considerado no tratamento farmacoterapêutico infantil é a forma farmacêutica, uma vez que crianças na primeira infância (0-5 anos) tem dificuldade para ingerir medicamentos, sendo nessa fase preferível medicamentos em solução e/ou suspensão.

Sabendo-se que a população pediátrica atende a faixa etária de 0-12 anos, o Instituto para Práticas Seguras no Uso dos Medicamentos (ISMP) expõe que essa larga faixa de abrangência ocasiona uma grande variedade nos parâmetros

farmacocinéticos devido aos diferentes estágios de desenvolvimento humano (ISMP BRASIL, 2017).

A utilização dos medicamentos deve ser feita de modo a solucionar os problemas de saúde, contribuindo para que não haja nenhum tipo de dano ou agravo à saúde. O número de intoxicações em crianças pode ser justificado por 3 fatores :

- a) são ligados à própria infância, como em relação à farmacocinética e a farmacodinâmica, a curiosidade existente durante a fase de crescimento e suas descobertas, a falta de noção em relação ao perigo e o paladar pouco desenvolvido;
- b) ausência ou inexistência de informações dos responsáveis acerca dos medicamentos, sobre seus usos e riscos oferecidos, automedicação, armazenamento, descarte;
- c) falta de uma política de desenvolvimento de medicamentos exclusivos para essa população (MEDEIROS;OLIVEIRA, 2020).

A absorção é a primeira fase após a administração do medicamento e corresponde ao processo pelo qual o fármaco passa do local onde foi administrado para a corrente sanguínea, e o que diz respeito a quantidade de fármaco que vai estar disponível no seu local de ação é o que é chamado de biodisponibilidade. Na pediatria a forma mais fácil e viável para se administrar um medicamento é a via oral, porém, alguns fatores podem interferir ou afetar o seu processo de absorção como a secreção, tempo de esvaziamento gástrico, motilidade intestinal, área de superfície intestinal, permeabilidade da membrana intestinal, função pancreática e biliar e a microbiota intestinal (WAGNER;RAHMAN, 2013).

As alterações sofridas no pH gastrointestinal tem um impacto direto e importante sobre a estabilidade e o grau de ionização do fármaco, o que influencia diretamente a quantidade de fármaco que vai estar disponível para ser absorvido (FUNK;BROWN;ABDEL-RAHMAN, 2012). A imunidade das células parietais gástricas que produzem o ácido clorídrico varia de acordo com diferentes períodos de vida, essas variações durante a fase evolutiva são a justificativa para a necessidade de ajustes de posologia a depender do fármaco e das suas características (MEDEIROS;OLIVEIRA, 2020).

Nos primeiros dias de vida o esvaziamento gástrico chega a aumentar cerca de 6 a 8 horas, é a partir dos 6 - 8 meses de vida que esse tempo de esvaziamento gástrico chega a se aproximar dos adultos (LIBERATO *et al.*, 2008).

Em recém-nascidos, o peristaltismo ocorre de forma lenta e irregular o que ocasiona um aumento no tempo de absorção e por isso, as doses utilizadas comumente tornam-se tóxicas. Logo após o nascimento, a motilidade do trato gastrointestinal passa a ser estimulada pela alimentação, ocorrendo um aumento da permeabilidade devido a imaturidade da mucosa intestinal, afetando a absorção dos fármacos no intestino. A deficiência das enzimas pancreáticas e dos sais biliares diminui a absorção dos fármacos que precisam passar por hidrólise intraluminal para serem absorvidos (DOMINGOS *et al.*, 2010).

O aparelho gastrointestinal é totalmente colonizado entre os 2-3 anos de idade da criança, com sua microbiota intestinal mantendo-se estável ao longo do tempo. Essa microbiota intestinal desempenha um papel importante no estado de saúde e na doença do seu hospedeiro, porque participa do metabolismo dos xenobióticos, incluindo os fármacos (LANDMAN;QUEVRAIN, 2016).

A distribuição é o processo que ocorre após a absorção, e ela é iniciada quando o fármaco fica disponível na corrente sanguínea e ocorre com o fármaco sendo distribuído em vários compartimentos do corpo (FERNANDES *et al.*, 2011). O processo de distribuição acontece de acordo com sua variabilidade e depende de alguns fatores que são intrínsecos ao organismo, e que mudam de acordo com a vida sobretudo na criança que passa por importantes e várias mudanças durante o seu desenvolvimento e alguns desses fatores são a quantidade de água corporal, permeabilidade das membranas, ligação do fármaco às proteínas plasmáticas (DE LUCIA, 2014).

A composição de água no corpo de um indivíduo muda ao longo do tempo, sendo ela, um dos componentes mais abundantes chegando a corresponder a 80% do peso de um recém nascido. De acordo com o desenvolvimento humano, essa porcentagem varia chegando a corresponder a 55% da água. Essa variação de porcentagem de água que ocorre no corpo justifica a necessidade de ajuste e preferência na administração de fármacos, como por exemplo, a utilização de um fármaco mais hidrossolúvel para crianças, já que esses fármacos possuem um maior volume de distribuição na pediatria (SANTOS, 2009).

As membranas epiteliais são barreiras biológicas que limitam a passagem dos fármacos. Os fármacos lipossolúveis, por exemplo, se tornam mais fáceis de ultrapassar a barreira quando ela é mais imatura, por isso, deve-se ter cuidado com a posologia e a administração de fármacos, porque quanto menor a idade mais imatura é a barreira (BARREIRO;FRAGA, 2015).

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de uma revisão integrativa e crítica da literatura. Neste trabalho foram incluídas informações de artigos de pesquisa originais, artigos de revisão e relatos clínicos, publicados no período de 2001 a 2022, sobre o uso da nitazoxanida e seus efeitos em crianças.

4.2 FONTES DE DADOS

A busca foi realizada eletronicamente, utilizando as bases de dados PubMed, Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e Science Direct.

4.3 DESCRITORES

Os descritores utilizados nas fontes de dados selecionadas foram: “nitazoxanide children” e “adverse effect nitazoxanide”. em associação, nos idiomas português, inglês e espanhol.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

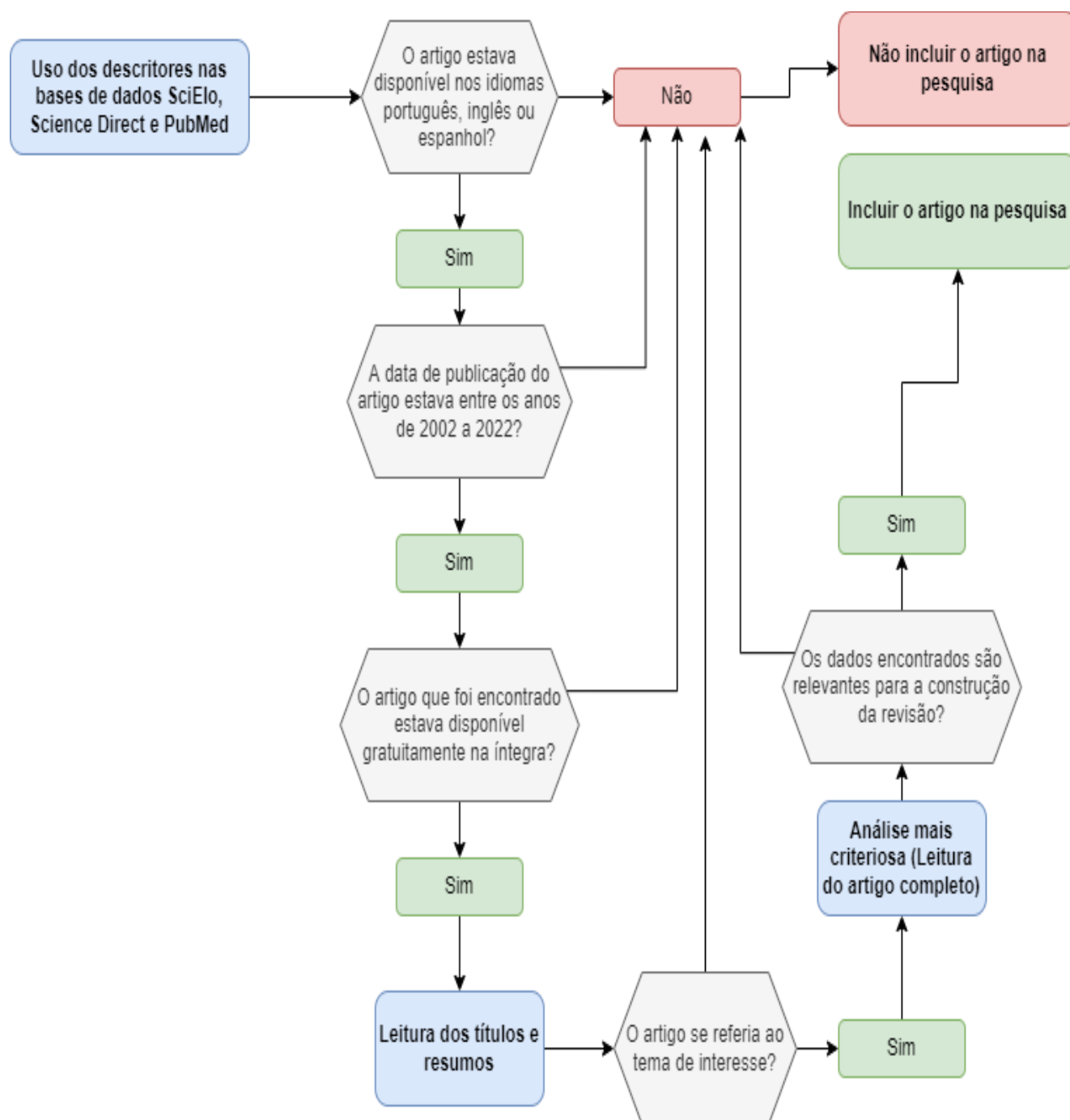
Foram incluídos os artigos que possuíam acesso gratuito, publicados entre 2001 a 2022, escritos em português, inglês ou espanhol. Foram excluídos os artigos que não contemplassem o tema, fora do intervalo de tempo selecionado, e os artigos repetidos nas bases de dados.

4.5 PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

A etapa inicial da pesquisa se deu pela leitura cuidadosa dos títulos e resumos dos artigos, respeitando os critérios de inclusão e exclusão, com a finalidade de pré selecionar os estudos. Em seguida, os artigos pré-selecionados foram avaliados em

seu conteúdo integral. Após esta análise, mais artigos foram considerados inconsistentes com o assunto e por isto excluídos. Os artigos restantes foram utilizados para a construção dos resultados e discussões deste trabalho (Figura 5).

Figura 5. Fluxograma descritivo da sequência das etapas da metodologia utilizada para a revisão da literatura.



Fonte: Autor, 2022.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa resultou no total de 319 artigos (Figura 6). Destes trabalhos, 111 foram excluídos por apresentarem dados inconsistentes com o tema proposto e 14 por não serem *open access*. A etapa de pré-seleção identificou 72 (Figura 7) estudos presumidamente relevantes considerando os critérios de inclusão e de exclusão. Desta maneira, 23 artigos foram incluídos nesta revisão integrativa (Anexo A). Vale ressaltar que o grande volume de artigos resultante da pesquisa inicial, possivelmente deve-se a falta dos filtros de pesquisa “*open access*” na plataforma do Google acadêmico, que acarretou números totais elevados. A ilustração abaixo sintetiza o processo metodológico.

Figura 6. Artigos com descritores “nitazoxanide children” e “adverse effect nitazoxanide” encontrados nas bases de dados (n = 319)

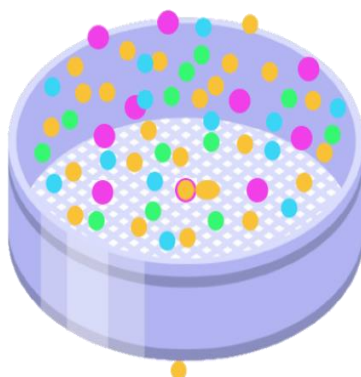


Figura 7. Artigos pré- selecionados (n =72)

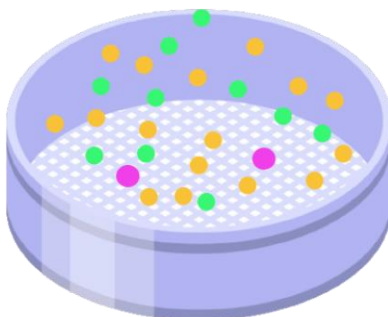


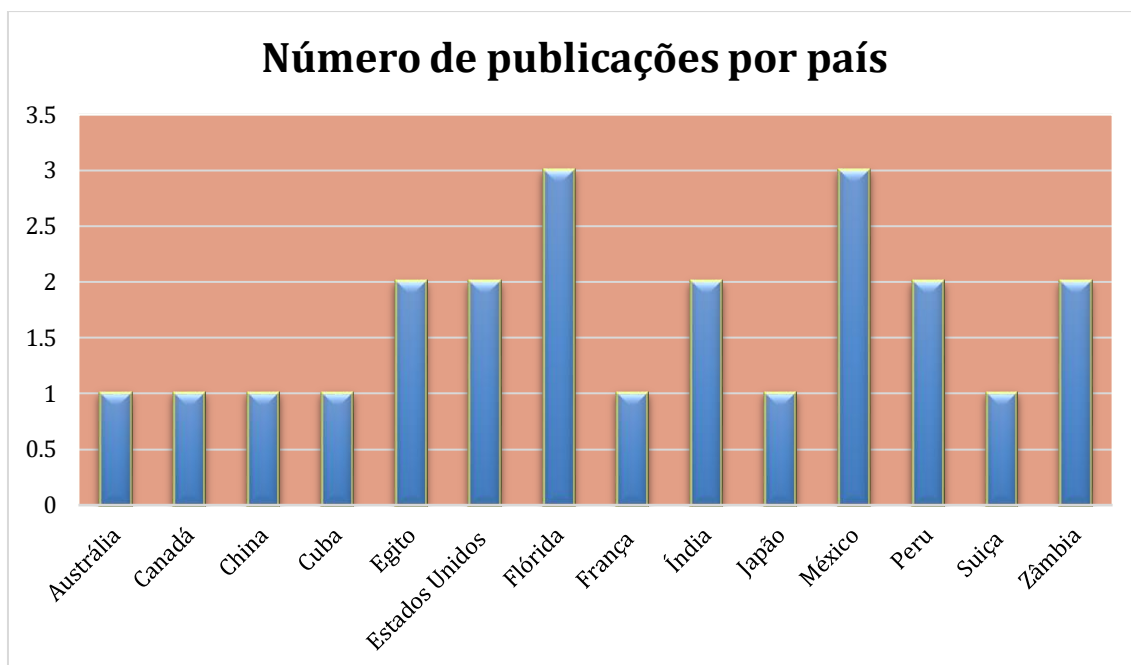
Figura 8. Artigos incluídos no estudo (n=23)



Dentre os países cujas instituições de origem abrigam o primeiro autor das pesquisas no tema proposto, a Flórida e o México possuem três artigos publicados,

enquanto os Estados Unidos, Índia, Egito, Zâmbia e Peru estão empatados com o total de dois artigos (Figura 9). Estes dados indicam que o interesse da comunidade científica nos efeitos adversos da nitazoxanida em crianças não é expressivo. Além disso, percebe-se que no Brasil, onde há grande volume de prescrição desse medicamento para crianças, não há artigos publicados (SOUZA, 2018).

Figura 9. Número de publicações de acordo com o país do 1º autor



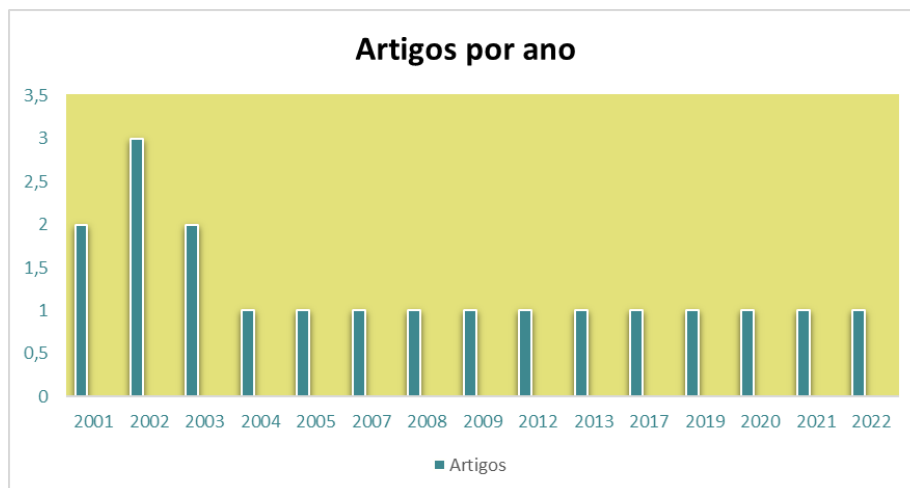
Fonte: Autor, 2022

Quanto aos anos de publicação, ressalta-se os anos de 2002, 2001, 2003, 2013, 2017 e 2020, sendo 2002 com três publicações e o restante dos anos com duas publicações (Figura 10). Apesar da irregularidade no volume de publicações nos anos citados anteriormente, observa-se que o tema continua pouco explorado. Possivelmente, tal situação ocorre pelas questões éticas que envolvem a participação de crianças em ensaios clínicos, prezando-se pela utilização de adultos, e pela relevância do uso desse medicamento em outras patologias não parasitárias (HASHAN *et al.*, 2020; MAHAPRATO *et al.*, 2017).

Outra justificativa plausível é que as parasitoses são consideradas como doenças negligenciadas pela Organização Mundial de Saúde, mesmo que atinjam mais de 1,7 bilhões de pessoas anualmente, e por isso, a quantidade de publicações que abordem a problemática são inferiores às de outras patologias. No entanto, a

tendência é que estudos voltados para estes medicamentos aumentem, uma vez que durante a pandemia de COVID-19 sua utilização foi muito discutida (WHO,2022).

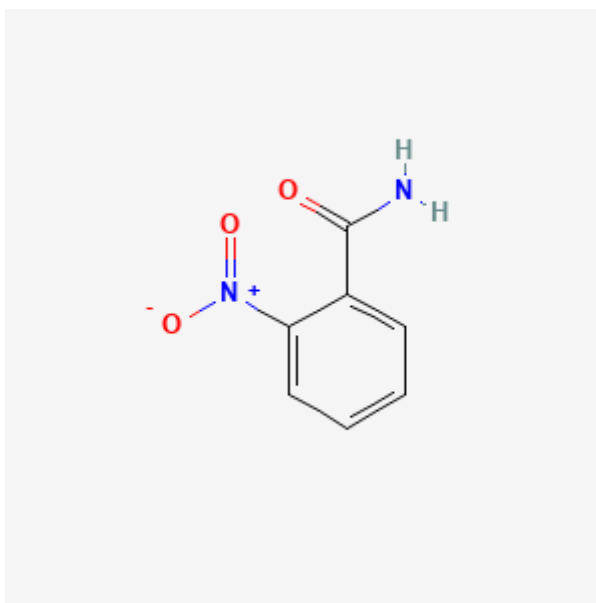
Figura 10. Número de publicações em relação ao ano de publicação



Fonte: Autor, 2022

A nitazoxanida, é um fármaco de amplo espectro indicado para o tratamento de infecções com agentes etiológicos virais, bacterianos e parasitários. Foi sintetizado pela primeira vez por Rossignol e Cavier em 1976 e tem semelhanças estruturais à nitrobenzamida (KOTHARI *et al*, 2021).

Figura 11. Estrutura da Nitrobenzamida.



Fonte: PubChem, 2022

Sua ação antiparasitária e antibacteriana ocorre através do próprio fármaco e seu metabólito ativo, tizoxanida, ocorre através potente inibição da enzima piruvato ferredoxina oxidoreductase, vital para o metabolismo energético microbiano (HOFFMAN *et al.*, 2007; SISSON *et al.*, 2002). Já nas infecções virais, a nitazoxanida ativa as defesas antivirais naturais do hospedeiro para inibir a glicosilação de proteínas virais em um nível pós traducional (ELAZAR *et al.*, 2009; ROSSIGNOL *et al.*, 2006; ROSSIGNOL *et al.*, 2009).

Desde sua síntese, vários relatos foram publicados descrevendo a ação da nitazoxanida em diferentes parasitas intestinais (AMADI *et al.*, 2002; AMADI *et al.*, 2009; BELKIND *et al.*, 2004; DAVILA *et al.*, 2002; DEBOER *et al.*, 2021; DIAZ *et al.*, 2003; ESCOBEDO *et al.*, 2013; FAVENNEC *et al.*, 2003; HASHAN *et al.*, 2020; KOTHARI *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2019; LEUNG *et al.*, 2019; MAHAPATRO *et al.*, 2017; MCLEOD *et al.*, 2014; ORTIZ *et al.*, 2001; ORTIZ *et al.*, 2002; ROSSIGNOL *et al.*, 2001; ROSSIGNOL *et al.*, 2005; ROSSIGNOL *et al.*, 2007; SALAH *et al.*, 2013; SHAWKY *et al.*, 2022; SPEICH *et al.*, 2012; TAN *et al.*, 2017). Atualmente, sabe-se que este medicamento é eficaz no tratamento de infecções causadas por *G. intestinalis*, *Entamoeba histolytica/dispar*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*, *Isospora belli*, *Blastocystis hominis*, *Balantidium coli*, *Enterocytozoon bieneusi*, *Ascaris lumbricoides*, ancilostomídeos, *Trichuris trichiura*, *Taenia saginata*, *Hymenolepis nana* e *Fasciola hepatica* (AMADI *et al.*, 2002; AMADI *et al.*, 2009; BELKIND *et al.*, 2004; DAVILA *et al.*, 2002; DEBOER *et al.*, 2021; DIAZ *et al.*, 2003; ESCOBEDO *et al.*, 2013; FAVENNEC *et al.*, 2003; HASHAN *et al.*, 2020; KOTHARI *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2019; LEUNG *et al.*, 2019; MAHAPATRO *et al.*, 2017; MCLEOD *et al.*, 2014; ORTIZ *et al.*, 2001; ORTIZ *et al.*, 2002; ROSSIGNOL *et al.*, 2001; ROSSIGNOL *et al.*, 2005; ROSSIGNOL *et al.*, 2007; SALAH *et al.*, 2013; SHAWKY *et al.*, 2022; SPEICH *et al.*, 2012; TAN *et al.*, 2017). Além disso, parece ser ativo também na giardíase resistente ao metronidazol (ORTIZ *et al.*, 2001).

Do ponto de vista farmacológico, os artigos exibem que a nitazoxanida existe nas formas farmacêuticas de suspensão e comprimido, sendo administrada por via oral (FARMOQUÍMICA, 2022; LIRA *et al.*, 2021). Farmacocineticamente, é parcialmente absorvida pelo trato gastrointestinal, tendo um terço da sua dose excretada pela urina e dois terços pelas fezes, é metabolizada pelo fígado e eliminada pelas fezes e urina (FARMOQUÍMICA, 2022; KOTHARI *et al.*, 2021; LIRA, 2021; ORTIZ *et al.*, 2001; FAVENNEC *et al.*, 2003; ROSSIGNOL *et al.*, 2007). Sua indicação

é para crianças maiores de 1 ano de idade, contudo, nos estudos analisados, a idade das crianças variou de 14 dias a 14 anos de idade, revelando que nem sempre foi respeitado as indicações da bula.

A dose e tempo de tratamento também variaram entre os estudos, alguns estudos utilizaram doses de 100 mg, outros de 200 mg e os dias variaram de 3 a 7 dias (MAHAPATRO *et al.*, 2017; MCLEOD *et al.*, 2013; ORTIZ *et al.*, 2002). Segundo a bula, a dose da NTZ pode variar de acordo com a parasitose a ser tratada e com a forma farmacêutica do medicamento (Tabela 2, tabela 3). Os estudos que seguiram com a quantidade de dias (3 dias) de tratamento sugerido pelas bulas do medicamento, porém com dosagens diferentes, provavelmente o fizeram porque as crianças possuíam o mesmo peso ou a mesma idade (LEUNG *et al.*, 2019; MAHAPATRO *et al.*, 2017; MCLEOD *et al.*, 2014; SHAWKY *et al.*, 2022; TAN *et al.*, 2017; BELKIND *et al.*, 2004). Embora nos artigos não houvessem sido abordados os pesos das crianças, com um cálculo rápido pode-se imaginar que nas crianças onde foram administradas a dose de 100 mg o peso médio delas era de 13,33 kg, já que segundo a bula a cada 1 kg - 7,5 mg do medicamento deveriam ser administradas (FARMOQUÍMICA, 2022). Semelhantemente, infere-se que as crianças que receberam a dose de 200mg, pesavam em média 26,66 kg. As tabelas abaixo agrupam informações posológicas da nitazoxanida a partir de informações extraídas da bula e contemplam informações para as duas formas de apresentação do medicamento.

Tabela 2. Uso e posologia da nitazoxanida como suspensão oral

Indicação	Idade	Dosagem	Duração
Gastroenterites causadas por Rotavírus e Novovírus,	Acima de 1 ano	0,375 mL (7,5 mg) por kg - 2x dia / 12-12 h	3 dias consecutivos
Helmintoses, amebíase, giardíase, isosporíase, balantidíase, blastocistose	Acima de 1 ano	0,375 mL (7,5 mg) por kg - 2x dia / 12-12 h	3 dias consecutivos

Criptosporidíase em pacientes imunodepressão	em sem	Acima de 1 ano	0,375 mL (7,5 mg) por kg - 2x dia / 12-12 h	3 dias consecutivos
Criptosporidíase em pacientes imunodeprimidos, se a contagem de CD4 for maior a 50 céls/mm ₃	em	Acima de 1 ano	7,5 mg por kg - 2x dia / 12-12 h	14 dias consecutivos
Criptosporidíase em pacientes imunodeprimidos, se a contagem de CD4 for menor a 50 céls/mm ₃	em	Crianças acima 1 ano	7,5 mg por kg - 2x dia / 12-12 h	Deve-se manter a medicação por, no mínimo, 8 semanas ou até resolução dos sintomas e negatificação dos oocistos.

Fonte: Farmoquímica, 2022.

Tabela 3. Uso e posologia da nitazoxanida como comprimido revestido:

Indicação	Idade	Dosagem	Duração
Gastroenterites causadas por Rotavírus e Novovírus	Crianças acima de 12 anos e adultos	1 comprimido (500 mg) 2x dia, 12/12 h	3 dias consecutivos
Helminntoses, amebíase, giardíase, isosporíase, balantidíase, blastocistose	Crianças acima de 12 anos e adultos	1 comprimido (500 mg) 2x dia, 12/12 h	3 dias consecutivos

Criptosporidíase em pacientes sem imunodepressão	Crianças acima de 12 anos e adultos	1 comprimido (500 mg) 2x dia, 12/12 h	3 dias consecutivos
Criptosporidíase em pacientes imunodeprimidos, se a contagem de CD4 for maior a 50 céls/mm ₃	Crianças acima de 12 anos e adultos	500 - 1000 mg, 2x dia, 12/12 h	14 dias consecutivos
Criptosporidíase em pacientes imunodeprimidos, se a contagem de CD4 for menor a 50 céls/mm ₃	Crianças acima de 12 anos e adultos	500 - 1000 mg, 2x dia, 12/12 h	Deve-se manter a medicação por, no mínimo, 8 semanas ou até resolução dos sintomas e negatificação dos oocistos.

Fonte: Farmoquímica, 2022

Assim como outros antiparasitários, a nitazoxanida possui alguns efeitos adversos, que na maioria das vezes são considerados leves e transitórios (LI *et al.*, 2020). Com base na literatura, sabe-se que existem fatores que podem tornar um medicamento potencialmente perigoso para um grupo etário, entre eles: tempo de esvaziamento gástrico, permeabilidade das membranas, motilidade intestinal (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020). Sabe-se também que em crianças, é frequente que as reações adversas por medicamentos sejam mais presentes do que em adultos (MEDEIROS; OLIVEIRA, 2020). Contudo, na atual revisão, não houve diferenças na frequência de eventos adversos em crianças quando comparados a outros grupos etários, apenas diferença na frequência de eventos adversos em crianças de diferentes idades, sendo comum que quanto mais novas as crianças fossem, maior a frequência e gravidade dos efeitos colaterais.

Quanto aos efeitos colaterais, em seus estudos Diaz e colaboradores (2003) descreveram que a NTZ foi bem tolerada nas crianças entre 2 e 14 anos de idade, sendo relatados apenas efeitos colaterais menores como dor abdominal em 4% dos

participantes. Ortiz *et al.*, (2002) citaram, além de dores abdominais, náuseas, vômitos e dores de cabeças nos participantes do seu estudo, que tinham idade de 1 a 11 anos. Já em um estudo realizado por Rossignol *et al* (2001), doze eventos adversos foram relatados por 11 pacientes, sendo 4 crianças e 7 adolescentes, as principais queixas citadas foram: diarreia, constipação, anorexia, tontura, sonolência e edema facial. Contudo, todos os autores citados frisaram que os eventos foram leves e não impossibilitaram a continuidade do tratamento.

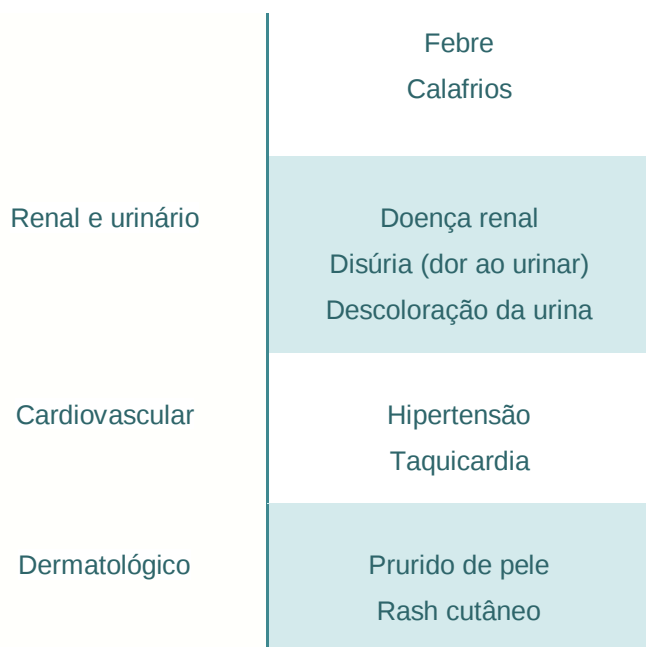
Hashan *et al.* (2020) destacaram a modificação da coloração da urina e sonolência. A descoloração da urina também foi relatada por Leung *et.al.*, (2019), Mahapatro *et. al.*, (2017), e Rossignol *et al.*, (2001) e acontece devido a alguns componentes da fórmula, Tan *et. al* (2017) mencionaram bronquite e dor orofaríngea como problemas decorrentes do tratamento da nitazoxanida. A bronquite é um dos efeitos colaterais menos citados nos artigos selecionados e na literatura, uma vez que é difícil definir se tal evento é causado pela ação dos parasitas que utilizam o ciclo de Loss, isto é, ciclo pulmonar, ou pelo medicamento (FAVENNEC *et al.*, 2003; TAN *et al.*, 2017).

As pesquisas mais recentes trouxeram efeitos variados. Enquanto nos estudos de Mahapatro *et. al* (2017) apenas mostra um efeito adverso foi demonstrado, isto é, a descoloração esverdeada do fluido corporal, a pesquisa de Leung *et.al.*, (2019) trouxeram diversas reações como anorexia, náusea, vômitos, cefaléia e descoloração da urina. Já Kothari *et.al.*, (2020) descrevem efeitos leves e transitórios relacionados ao trato gastrointestinal. Deboer *et. al.*, (2021) relataram apenas febre e diarreia, e Shawrry *et. al.*, (2022) estudo mais recente mencionaram náuseas e vômito. Cabe ainda ressaltar que McLeod *et. al.*, (2013) não registrou nenhum efeito adverso e explicou tal fato através da falta de dados de controle das crianças infectadas que não foram tratadas com nitazoxanida ou que as crianças não aderiram ao tratamento completo, contudo, ele ressalta que houve ganho de peso e diminuição no tempo de internamento das crianças que fizeram uso da NTZ .

Os eventos adversos mais frequentes da nitazoxanida estão agrupados na tabela 4 abaixo.

Tabela 4. Distribuição dos efeitos adversos por sistemas do corpo humano

Sistemas afetados	Eventos adversos
Gastrointestinal	Mal estar abdominal inespecífico Dor abdominal tipo cólica Vômitos Diarréia Constipação Flatulência Náuseas Dispepsia
Glandular	Hiperidrose (Transpiração excessiva das extremidades)
Nervoso	Cefaléia Insônia Desmaios Tremores
Metabólico / Nutricional	Alterações de apetite (Diminuição, perda ou aumento)
Reprodutor	Metrorragia (Sangramento uterino fora do período menstrual) Amenorréia (Ausência de menstruação)
Geral	Dor nas costas Câimbra nas pernas Mialgia Dor de ouvido



Fonte: Adaptado de Farmoquímica, 2022

Em muitos estudos, além da análise da efetividade da nitazoxanida, investigou-se também a atividade desse medicamento em relação a outros antiparasitários. Nos estudos de Davila e colaboradores (2002) foi constatado que o grupo de pacientes que fizeram uso da NTZ relataram mais eventos adversos que o grupo de pacientes onde foram administrados a quinfamida e o mebendazol, porém, o estudo revelou que nos grupos onde a NTZ foi administrada houve uma taxa de erradicação de 10,8% dos parasitas. Já nos estudos de Escobedo e colaboradores (2013) foi abordado que a NTZ é 2,5 vezes mais potente que o albendazol e 50 vezes mais potente que o metronidazol (DAVILA *et al*, 2002; ESCOBEDO *et al*, 2013). Ressalta-se ainda, que dois artigos utilizaram placebo como comparação.

Como a administração de medicamentos em crianças ainda é um tema de pouco debate, não existe um consenso quanto à determinação da posologia na população pediátrica. Na ausência de dados que sejam provenientes de ensaios clínicos, a dose administrada deve ser calculada baseada em equações que levem em consideração o peso, a idade e a superfície corporal e esses cálculos devem ser individualizados (Tabela 5) (LIBERATO *et al*, 2008; PINTO *et al*, 2008; AMARAL *et al*, 2008). Como já mencionado anteriormente, a bula do medicamento em questão informa a dose que deve ser administrada se baseando no peso e na faixa etária da criança.

Tabela 5. Parâmetros utilizados para calcular dose de medicamento administrada a crianças

Nome da fórmula	Idade ou peso do paciente	Fórmula
Regra de Clark	< 30 Kg	DP= Peso (kg) x DA / 70 kg
Regra de Law	< 1 ano	DP= Idade (meses) x DA / 150
Fórmula de Young	de 1 a 12 anos	DP= Idade (anos) x DA / Idade (anos) + 12

Fonte: Medeiros;Oliveira, 2020.
 DP= Dose pediátrica e DA= dose adulto

Nesta revisão integrativa, percebe-se que a nitazoxanida é bem tolerada nas crianças, com os efeitos adversos transitórios, durando em média 72 horas, relacionados principalmente com o trato gastrointestinal (AMADI *et al.*,2002; AMADI *et al.*,2009; BELKIND *et al.*,2004; DAVILA *et al.*,2002; DEBOER *et al.*,2021; DIAZ *et al.*,2003; ESCOBEDO *et al.*,2013; FAVENNEC *et al.*,2003; HASHAN *et al.*,2020; KOTHARI *et al.*,2020; LI *et al.*,2019; LEUNG *et al.*,2019; MAHAPATRO *et al.*,2017; MCLEOD *et al.*,2014; ORTIZ *et al.*,2001; ORTIZ *et al.*,2002; ROSSIGNOL *et al.*,2001; ROSSIGNOL *et al.*,2005; ROSSIGNOL *et al.*,2007; SALAH *et al.*,2013; SHAWKY *et al.*,2022; SPEICH *et al.*,2012; TAN *et al.*,2017). Contudo, critica-se a quantidade de estudos que exploram este tema, principalmente no Brasil, que a partir dos descritores escolhidos, nenhum artigo foi encontrado. Além disso, a maioria dos estudos tinham tamanho amostral pequeno. Logo, os problemas relacionados a este medicamento em crianças podem ter sido subnotificados. A quantidade de artigos quanto à segurança e eficácia desses medicamentos reforça a importância da adoção de medidas de incentivo à realização de pesquisas clínicas para o uso pediátrico.

6 CONCLUSÃO

Como já discutido, a utilização de fármacos na pediatria deve levar em consideração fatores fisiológicos no desenvolvimento infantil e considerar não apenas a dose utilizada, mas também, seu peso, sua altura, seus marcos no desenvolvimento já que a nova fase das crianças esses fatores mudam, lembrar dos fatores que interferem na absorção e metabolização desse fármaco também é um ponto importante para ser considerado.

A utilização da nitazoxanida na pediatria ainda é um tema que deve ser muito explorado e discutido devido à falta de estudos em relação ao tema e a sua posologia, por se tratar de uma suspensão oral, o cuidador da criança várias vezes é colocado em dúvida quanto à forma de diluir o medicamento para que se possa fazer a dose certa, causando assim uma possível intoxicação medicamentosa ou administração do medicamento de forma errada. Embora a revisão tenha sido nos últimos 20 anos, houveram poucos estudos encontrados que discorressem sobre os efeitos adversos da nitazoxanida, principalmente no nosso país.

Nesse sentido, faz-se necessário que haja mais estudos no tema abordado, na fisiologia pediátrica e na farmacologia e farmacoterapia dos medicamentos para uso infantil, bem como na educação sanitária, saneamento básico e condições de vida e moradia dignas para crianças, a fim de prevenir intoxicações medicamentosas, contaminação por parasitas e possíveis internamentos hospitalares.

ANEXO A - Artigos incluídos na pesquisa, de acordo com os descritores, incluindo ano de publicação e país de origem do primeiro autor.

Nº	Referências	Ano	País
1	ORTIZ, J. Jave, et al. Randomized clinical study of nitazoxanide compared to metronidazole in the treatment of symptomatic giardiasis in children from Northern Peru. <i>Alimentary pharmacology & therapeutics</i> , 2001, 15.9: 1409-1415.	2001	Peru
2	ROSSIGNOL, Jean-François A.; AYOUB, Ayman; AYERS, Marc S. Treatment of diarrhea caused by <i>Cryptosporidium parvum</i> : a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of nitazoxanide. <i>The Journal of infectious diseases</i> , 2001, 184.1: 103-106.	2001	Flórida
3	AMADI, Beatrice, et al. Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. <i>The Lancet</i> , 2002, 360.9343: 1375-1380.	2002	Zâmbia
4	DAVILA-GUTIERREZ, Cesar E. et al. Nitazoxanide compared with quinfamide and mebendazole in the treatment of helminthic infections and intestinal protozoa in children. The American journal of tropical medicine and hygiene , v. 66, n. 3, p. 251-254, 2002.	2002	México
5	ORTIZ, Juan Jave et al. Comparative clinical studies of nitazoxanide, albendazole and praziquantel in the treatment of ascariasis, trichuriasis and hymenolepiasis in children from Peru. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene , v. 96, n. 2, p. 193-196, 2002.	2002	Peru
6	DIAZ, Elvia et al. Epidemiology and control of intestinal parasites with nitazoxanide in children in Mexico. <i>The American journal of tropical medicine and hygiene</i> , v. 68, n. 4, p. 384-385, 2003.	2003	México
7	FAVENNEC, L., et al. Double- blind, randomized, placebo- controlled study of nitazoxanide in the treatment of fascioliasis in adults and children from northern Peru. <i>Alimentary pharmacology & therapeutics</i> , 2003, 17.2: 265-270.	2003	França
8	BELKIND-VALDOVINOS, Uri et al. Evaluación de la nitazoxanida en dosis única y por tres días en parasitosis intestinal. salud pública de méxico , v. 46, n. 4, p. 333-340, 2004.	2004	México
9	ROSSIGNOL, Jean-François, et al. Effect of nitazoxanide in persistent diarrhea and enteritis associated with <i>Blastocystis hominis</i> . <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> , 2005, 3.10: 987-991.	2005	Florida

10	ROSSIGNOL, Jean-François, et al. Nitazoxanide in the treatment of amoebiasis. <i>Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene</i> , 2007, 101.10: 1025-1031.	2007	Florida
11	AMADI, Beatrice, et al. High dose prolonged treatment with nitazoxanide is not effective for cryptosporidiosis in HIV positive Zambian children: a randomised controlled trial. <i>BMC infectious diseases</i> , 2009, 9.1: 1-7.	2009	Zâmbia
12	SPEICH, Benjamin, et al. Efficacy and safety of nitazoxanide, albendazole, and nitazoxanide-albendazole against <i>Trichuris trichiura</i> infection: a randomized controlled trial. <i>PLoS neglected tropical diseases</i> , 2012, 6.6: e1685.	2012	Suiça
13	ESCOBEDO, A. A., et al. The treatment of giardiasis in children: single-dose tinidazole compared with 3 days of nitazoxanide. <i>Annals of Tropical Medicine & Parasitology</i> , 2008, 102.3: 199-207.	2013	Cuba
14	SALAH MM, Hussien, et al. Comparative study between the effect of nitazoxanide and paromomycine in treatment of cryptosporidiosis in hospitalized children. 2013.	2013	Egito
15	MCLEOD, Charlie et al. Nitazoxanide for the treatment of infectious diarrhoea in the Northern Territory, Australia 2007-2012. Rural and remote health , v. 14, n. 2, p. [199]-[206], 2014.	2014	Austrália
16	MAHAPATRO, Samarendra et al. Nitazoxanide in acute rotavirus diarrhea: a randomized control trial from a developing country. Journal of tropical medicine , v. 2017, 2017.	2017	Índia
17	TAN, Eugene M. et al. Activity of nitazoxanide against viral gastroenteritis: a systematic review. International Journal of Travel Medicine and Global Health , v. 5, n. 4, p. 107-112, 2017.	2017	Estados Unidos
18	LEUNG, Alexander KC et al. Giardiasis: an overview. Recent patents on inflammation & allergy drug discovery , v. 13, n. 2, p. 134-143, 2019.	2019	Canadá
19	LI, Jinyi; KUANG, Hongyu; ZHAN, Xue. Nitazoxanide in the treatment of intestinal parasitic infections in children: a systematic review and meta-analysis. <i>The Indian Journal of Pediatrics</i> , 2020, 87.1: 17-25.	2019	China
20	HASHAN, Mohammad Rashidul et al. Effect of nitazoxanide on diarrhea: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Acta tropica , v. 210, p. 105603, 2020.	2020	Japão

21	Kothari, Ruchita & Patil, Javesh & Jain, Akash & Chaudhari, Hitendra & Dhankani, Amitkumar & Rokade, Yogesh. (2021). REVIEW ON NITAZOXANIDE: A BROAD SPECTRUM ANTIPARASITIC AGENT. 8. 253-255.	2020	Índia
22	DEBOER, Mark D. et al. Effect of scheduled antimicrobial and nicotinamide treatment on linear growth in children in rural Tanzania: A factorial randomized, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS medicine , v. 18, n. 9, p. e1003617, 2021.	2021	Estados Unidos
23	SHAWKY, D. et al. Nitazoxanide-based therapeutic regimen as a novel treatment for Helicobacter pylori infection in children and adolescents: a randomized trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci , v. 26, n. 9, p. 3132-3137, 2022.	2022	Egito

REFERÊNCIAS

2- Nitrobenzamide. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Nitrobenzamide#section=2D-Structure>. Acesso em: 10 de outubro de 2022.

ABADI, K. Single dose mebendazole therapy for soil-transmitted nematodes. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 34, n. 1, p. 129-133, 1985.

ABAZA, Himly et al. Nitazoxanide in the treatment of patients with intestinal protozoan and helminthic infections: a report on 546 patients in Egypt. **Current Therapeutic Research**, v. 59, n. 2, p. 116-121, 1998.

ANTUNES, Andréa Steinhorst; LIBARDONI, Karine Santos De Bona. Prevalência de enteroparasitoses em crianças de creches do município de Santo Ângelo, RS. **Revista Contexto & Saúde**, v. 17, n. 32, p. 144-156, 2017.

BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. **Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**. Artmed Editora, 2015.

BENNETT, Andrew; GUYATT, Helen. Reducing intestinal nematode infection: efficacy of albendazole and mebendazole. **Parasitology Today**, v. 16, n. 2, p. 71-77, 2000.

Boletim epidemiológico. Mortalidade Infantil no Brasil. Volume 52. Outubro 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_37_v2.pdf. Acesso em: 15 de outubro de 2022

BRASIL, Ministério da Saúde. Sobre a Assistência Farmacêutica no SUS. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/sobre-a-assistencia-farmaceutica-no-sus>. Acesso em: 19 de julho de 2022

BRASIL, Ministério da Saúde. Nota Técnica Nº 167/2012. Brasília, junho de 2012. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/conjur/demandas-judiciais/notas-tecnicas/notas-tecnicas-medicamentos/notas-tecnicas/n/nitazoxanida-atualizada-em-29-10-2013.pdf>. Acesso em: 24 de maio de 2022.

BRASIL. Estatuto da Criança e do Adolescente. Lei nº 8.069, de 13/7/90.

BROEKHUYSEN, J. et al. Nitazoxanide: pharmacokinetics and metabolism in man. **International journal of clinical pharmacology and therapeutics**, v. 38, n. 8, p. 387-394, 2000.

Bula Profissional de Saúde Albendazol. Disponível em :<https://www.ache.com.br/wp-content/uploads/application/pdf/bula-profissional-da-saude-albendazol-comprimidos.pdf>. Acesso em: 02 ago 2022.
CASTRO, Luiza Sheyla Evenni Porfírio Will et al. Estudo de reposicionamento do anti-helmíntico albendazol: efeitos antitumorais e genotóxicos. 2017.

COZER, Alexandre Wallace Dias et al. A bibliometric analysis of research productivity on parasitic infections in children during the 15-year period Uma análise bibliométrica da produtividade da investigação sobre infecções parasitárias em crianças durante o período de 15 anos. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 4, p. 26472-26486, 2022.

DA SILVA MUNARETO, Danilo et al. Parasitoses em crianças na fase pré-escolar no Brasil: revisão bibliográfica. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e1910111195-e1910111195, 2021

DAYAN, A. D. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. **Acta tropica**, v. 86, n. 2-3, p. 141-159, 2003.

DE CARLI, G. A.; TASCA, T.; MACHADO, A. R. L. Parasitoses intestinais. **Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. Medicina Ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências**, v. 3, 2006.

DE LUCIA R. **Farmacologia integrada**. 5ª ed. São Paulo:Clube dos Autores; 2014.

DOMINGOS JL; MEDEIROS-SOUZA P; SILVEIRA CAN; LOPES LC. Medicamentos em crianças. In: Lopes LC, editor. **Formulário terapêutico nacional 2010**. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.p. 30-40.

DUTTA, A. K. et al. A randomised multicentre study to compare the safety and efficacy of albendazole and metronidazole in the treatment of giardiasis in children. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 61, n. 6, p. 689-693, 1994.

ELAZAR, Menashe et al. The anti-hepatitis C agent nitazoxanide induces phosphorylation of eukaryotic initiation factor 2 α via protein kinase activated by double-stranded RNA activation. **Gastroenterology**, v. 137, n. 5, p. 1827-1835, 2009.

EVANS, AC; HOLLMANN, AW; DU PREEZ, L.. Mebendazole 500 mg for single-dose treatment of nematode infestation. **South African Medical Journal**, v. 72, n. 10, p. 665-667, 1987.

FERNANDEZ, Eva et al. Factors and mechanisms for pharmacokinetic differences between pediatric population and adults. **Pharmaceutics**, v. 3, n. 1, p. 53-72, 2011.

FERNÁNDEZ, FA Nunez et al. Estudio de Dosis Unica de Mebendazol para el Tratamiento de Trichuris trichiura y Necator americanus en Campañas de

Control Quimioterapeutico en las Comunidades. **Revista Cubana, Medicina Tropical**, v. 41, n. 3, p. 371-378, 1989.

FONSECA, Renata Elizabete Pagotti da; BARBOSA, Michelle Christiane Rodrigues; FERREIRA, Beatriz Rossetti. High prevalence of enteroparasites in children from Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 70, p. 566-571, 2017.

FUNK, Ryan S.; BROWN, Jacob T.; ABDEL-RAHMAN, Susan M. Pediatric pharmacokinetics: human development and drug disposition. **Pediatric Clinics**, v. 59, n. 5, p. 1001-1016, 2012.

HOFFMAN, Paul S. et al. Antiparasitic drug nitazoxanide inhibits the pyruvate oxidoreductases of *Helicobacter pylori*, selected anaerobic bacteria and parasites, and *Campylobacter jejuni*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 51, n. 3, p. 868-876, 2007.

HORTON, John. Albendazole: a broad spectrum anthelmintic for treatment of individuals and populations. **Current opinion in infectious diseases**, v. 15, n. 6, p. 599-608, 2002.

HOTEZ, Peter J. et al. Hookworm: "the great infection of mankind". **PLoS medicine**, v. 2, n. 3, p. e67, 2005.

Instituto para práticas seguras no uso de Medicamentos (ISMP-Brasil). Uso seguro de medicamentos em pacientes pediátricos. **Boletim ISMP Brasil**, nov-2017, v. 6, n. 4; 1-6. Disponível em: <https://proqualis.net/sites/proqualis.net/files/BOLETIM-ISMP-BRASIL-PEDIATRIA.pdf>. Acesso em: 20 Jul 2022.

JAGOTA, S. C. Albendazole, a broad-spectrum anthelmintic, in the treatment of intestinal nematode and cestode infection: a multicenter study in 480 patients. **Clinical therapeutics**, v. 8, n. 2, p. 226-231, 1986.

LANDMAN, C.; QUÉVRAIN, E. Gut microbiota: Description, role and pathophysiologic implications. **La Revue de medecine interne**, v. 37, n. 6, p. 418-423, 2015.

LIBERATO E; SOUZA PM; SILVEIRA CAN; LOPES LC. Fármacos em crianças. **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos**. 2008

LIRA, Beatriz Santiago de Matos Monteiro et al. Nitazoxanida: aspectos gerais, sistemas de liberação e potencial de reposicionamento da molécula. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 1, p. e42610111766-e42610111766, 2021.

MARRINER, S. E. et al. Pharmacokinetics of albendazole in man. **European journal of clinical pharmacology**, v. 30, n. 6, p. 705-708, 1986.

MEDEIROS IAS; OLIVEIRA FS; Farmacoterapia pediátrica: as particularidades da utilização de fármacos em pediatria. Revista Saúde & Ciência online, v.9, n.3, (setembro a dezembro de 2020). p.117-133.

PADMANABHAN, SRIVATSAN. (2020). POTENTIAL DUAL THERAPEUTIC APPROACH AGAINST SARS-COV-2/COVID-19 WITH NITAZOXANIDE AND HYDROXYCHLOROQUINE. 10.13140/RG.2.2.28124.74882.

PAULA, Karina de. Caracterização de estado sólido de fármacos: Cloridrato de Mebendazol Monohidratado e Estradiol 17 beta valerato. 2012.

PEREIRA, Dárcio Gomes. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Química nova**, v. 30, p. 171-177, 2007.

PRADO, Matildes da S. et al. Prevalência e intensidade da infecção por parasitas intestinais em crianças na idade escolar na Cidade de Salvador (Bahia, Brasil). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, p. 99-101, 2001.

REY, Luis. Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais. In: **Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos Trópicos Ocidentais**. 2008. p. 883-883.

ROSSIGNOL, J. F.; MAISONNEUVE, H. Nitazoxanide in the treatment of Taenia saginata and Hymenolepis nana infections. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 33, n. 3, p. 511-512, 1984.

ROSSIGNOL, J.- F. Nitazoxanide in the treatment of acquired immune deficiency syndrome- related cryptosporidiosis: results of the United States compassionate use program in 365 patients. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 24, n. 5, p. 887-894, 2006.

ROSSIGNOL, Jean François et al. Thiazolides, a new class of anti-influenza molecules targeting viral hemagglutinin at the post-translational level. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 43, p. 29798-29808, 2009.

ROSSIGNOL, Jean-François et al. Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhoea: randomised double-blind placebo-controlled trial. **The Lancet**, v. 368, n. 9530, p. 124-129, 2006.

SANTOS L. Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso off label em prescrições pediátricas de um hospital universitário. [Dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.

SISSON, Gary et al. Enzymes associated with reductive activation and action of nitazoxanide, nitrofurans, and metronidazole in Helicobacter pylori. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 46, n. 7, p. 2116-2123, 2002.

VENTURINI, Carina Duarte et al. Interações entre antiparasitários e alimentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 1, 2014.

WAGNER, Jonathan; ABDEL-RAHMAN, Susan M. Pediatric pharmacokinetics. **Pediatrics in review**, v. 34, n. 6, p. 258-269, 2013.

WHO. World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases#tab=tab_2>. Acesso em: 29 agosto 2022