

XII ENCONTRO DE EXTENSÃO, DOCÊNCIA E INICIAÇÃO CIENTÍFICA (EEDIC)

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DA NITAZOXANIDA: REVISÃO DE LITERATURA

Dayse Aparecida de Oliveira Braga¹; Hévilla Suelen Teixeira Tavares¹; Francisco Hallysson da Silva Barros¹; Edmir Geraldo de Siqueira Fraga²

¹Discente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Católica de Quixadá;
E-mail: dayse.braga04@gmail.com;

²Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Católica de Quixadá;
E-mail: edmirfraga@unicatolicaquixada.edu.br

RESUMO

A nitazoxanida é um agente antimicrobiano de amplo espectro de ação, que possui atividade contra espécies de protozoários, helmintos e bactérias anaeróbias. Devido a seu amplo espectro de ação contra uma variedade de agentes infecciosos, tem havido interesse em avaliar a nitazoxanida como um agente potencial para o controle da saúde pública. Em face do exposto, o presente artigo objetiva avaliar a atividade antimicrobiana da nitazoxanida, identificando quais microrganismos são sensíveis à ação deste fármaco. Realizou-se um estudo do tipo exploratório, bibliográfico e descritivo, baseando-se na consulta às bases de dados LILACS, Medscape, MEDLINE, SciELO e Google Acadêmico, utilizando-se uma única palavra-chave: nitazoxanida. Foram excluídos os estudos que não mostraram em seus resultados a eficácia da nitazoxanida contra microrganismos e foram incluídos estudos que comprovaram a atividade da nitazoxanida contra bactérias, vírus, protozoários ou outros microrganismos. A nitazoxanida possui eficácia contra inúmeros microrganismos como *Helicobacter pylori*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptosporidium parvum*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Clostridium difficile*, *Leishmania. (L.) infantum* e contra vírus como os das hepatites B e C, HIV e H1N1. A nitazoxanida possui inúmeros mecanismos de ação contra as mais variadas espécies de microrganismos, e pode ser uma grande protagonista no tratamento das mais variadas doenças infecciosas, podendo ser utilizada sozinha ou combinada com os regimes medicamentosos já existentes.

Palavras-chave: Nitazoxanida. Quimioterapia antimicrobiana. Infecções.

INTRODUÇÃO

A nitazoxanida é um agente antimicrobiano de amplo espectro de ação, incluindo atividade contra protozoários, helmintos e bactérias anaeróbias. Viu-se primeiramente que apresentava atividade contra tênias, posteriormente observou-se em estudos a sua eficácia contra helmintos e protozoários intestinais. A nitazoxanida foi sintetizada originalmente na década de 1980, tendo como base o anti-helmíntico niclosamida (IVERS; RYAN, 2009; PHILLIPS; STANLEY, 2012).

Acredita-se que a atividade da nitazoxanida está relacionada com a intervenção na reação de transferência de elétrons dependente da enzima piruvato-ferredoxina oxidoreductase (PFOR), que é essencial para o metabolismo anaeróbio (MCCOLL, 2010).

No Brasil, passou a ser comercializada somente no final do ano de 2006, pelo laboratório Farmoquímica sob o nome comercial de Annita®. A primeira tiazolidina foi licenciada nos EUA para o tratamento de *Cryptosporidium parvum* e *Giardia lamblia* em adultos imunocompetentes e crianças em 2002 (ANDERSON; CURRAN, 2007; MALESUIK, 2010).

Devido a seu amplo espectro de atividade contra uma variedade de agentes patogênicos intestinais, tem havido interesse em avaliar a nitazoxanida como um agente potencial para o controle da saúde pública.

Em face do exposto, o presente artigo objetiva avaliar a atividade antimicrobiana da nitazoxanida, identificando quais microrganismos são sensíveis à ação deste fármaco.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo exploratório, bibliográfico e descritivo, no qual a análise da produção científica sobre a atividade antimicrobiana da nitazoxanida baseou-se na consulta às seguintes bases de dados: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde), Medscape, MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e Google Acadêmico.

Inicialmente, foram levantados todos os trabalhos sobre a nitazoxanida indexados nas bases de dados utilizando-se os limites de ano de publicação (período 2008-2016). No segundo momento realizou-se a leitura dos resumos das publicações, onde foram selecionados 35 trabalhos, sendo 30 na língua inglesa, 3 em português e 2 em espanhol. Após a leitura completa dos trabalhos, foram excluídos 12 estudos por não mostrarem em seus resultados a eficácia da nitazoxanida contra microrganismos e foram incluídos nesta revisão 23 estudos que comprovaram a atividade, *in vivo* ou *in vitro*, da nitazoxanida contra bactérias, vírus, protozoários ou outros microrganismos, sendo destes 18 em inglês, 3 em português e 2 em espanhol.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A nitazoxanida possui atividades contra inúmeras espécies de microrganismos, incluindo espécies de bactérias, protozoários e vírus.

Já foram descritos na literatura efeitos da nitazoxanida contra algumas bactérias anaeróbias e microaerófilas, incluindo *Clostridium* spp. e *Helicobacter pylori* (PHILLIPS; STANLEY, 2012).

A nitazoxanida e seu metabólito ativo, tizoxanida, inibem o crescimento de *Staphylococcus epidermidis* e outros estafilococos, *in vitro*, incluindo as estirpes de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina, sob condições aeróbicas e microaeróbias. Em subníveis de concentração inibitória mínima, a nitazoxanida e a tizoxanida também inibem a produção de biofilme sob condições estáticas em estirpes de *S. epidermidis* e *Staphylococcus haemolyticus* (TCHOUAFFI-NANA et al., 2010).

Estudos também sugerem que a nitazoxanida tenha ação contra *Mycobacterium tuberculosis*. A nitazoxanida e tizoxanida penetram e se acumulam na *M. tuberculosis* perturbando o potencial da membrana e a homeostase do pH intrabacteriano, e a nitazoxanida possui uma significativa atividade bactericida contra *M. tuberculosis*, além de exibir uma baixa frequência ultra da resistência, e possuir um excelente histórico de segurança clínica quando usado como um agente antimicrobiano aprovado para outras indicações (CARVALHO et al. 2011; SHIGYO et al. 2013).

A nitazoxanida no tratamento da infecção por *Helicobacter pylori* não é uma indicação confirmada ainda. No entanto, estudos sugerem a ação sinérgica da nitazoxanida com outros antibióticos, especialmente na suspeita clínica de multirresistência ao metronidazol, amoxicilina e claritromicina, em crianças (RAMOS-SORIANO; BLACK, 2015).

A nitazoxanida e seu metabólito ativo tizoxanida são capazes de inibir o crescimento de formas esporozoítas e oocísticas de *Cryptosporidium parvum* e de formas trofozoítas de *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* e *Trichomonas vaginalis*, *in vitro* (ADAGO et al., 2002 *apud* (PHILLIPS; STANLEY, 2012). Na giardíase sintomática causada por *Giardia lamblia*, a nitazoxanida apresenta eficácia de cerca de 96, 9% (GARCÍA et al., 2013).

A nitazoxanida pode ser uma peça chave no tratamento da amebíase, devido a sua eficácia tanto contra o parasita no lúmen intestinal como nos tecidos, além de ser geralmente bem tolerado (CHACÍN-BONILLA, 2012). No entanto, necessita-se de mais estudos clínicos para validar o uso desta droga na amebíase.

Um estudo demonstrou a ação letal da nitazoxanida em protozoários do gênero *Leishmania*, sugerindo que o fármaco tenha como alvo a mitocôndria, considerando a despolarização do potencial de membrana

mitocondrial e aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, resultando em estresse oxidativo e morte celular, mostrando inédita atividade contra formas promastigotas e amastigotas intracelulares de *Leishmania. (L.) infantum*. O fármaco eliminou as formas amastigotas intracelulares com eficácia similar à miltefosina (fármaco padrão) e foi cerca de 3,3 vezes mais eficaz que o Glucantime®. A nitazoxanida tem sido considerada um fármaco candidato promissor para tratar a leishmaniose (MESQUITA, 2013).

A nitazoxanida também possui ação antiviral. Seu mecanismo antiviral de ação é diferente do mecanismo de ação contra protozoários e bactérias anaeróbias via inibição direta contra a reação de piruvato-ferredoxina oxidoreductase, e parece envolver a ativação da proteína-quinase ativada por RNA de cadeia dupla (PKR), que induz a síntese de interferon mediador da imunidade celular antiviral. A ativação da PKR resulta na fosforilação do seu substrato, fator de iniciação eucariótico 2 alfa (eIF2 α) (ANDERSON; CURRAN, 2007; ELAZAR et al., 2008).

Os vírus das hepatites B e C, tanto em modelos de cultura de células como em doentes com hepatite B e C crônica são suscetíveis à ação da nitazoxanida. Os vírus da influenza A também está suscetível ao efeito da nitazoxanida e ao de seu metabólito ativo, a tizoxanida, além de outras tiazolidinas, por meio da inibição da replicação do H1N1 e diferentes outras estirpes de vírus da gripe A, estes fármacos agem bloqueando seletivamente a maturação da hemaglutinina viral numa fase de resistência anterior à digestão por endoglicosidase H, prejudicando assim o tráfico intracelular de hemaglutinina e a inserção na membrana plasmática hospedeira, um passo chave para a montagem e saída do vírus a partir da célula hospedeira correta (KEEFFE; ROSSIGNOL, 2009).

A nitazoxanida diminui a replicação do vírus HIV-1 em macrófagos derivados de monócitos, *in vitro*. Este efeito da nitazoxanida está associado com a regulação negativa dos receptores de HIV-1 CD4 e CCR5, e com o aumento da expressão gênica pela célula hospedeira de fatores de resistência anti-HIV como APOBEC3A/3G e tetherin (GEKONGE; BARDIN; MONTANER, 2015). A descoberta desta atividade anti-HIV da nitazoxanida em macrófagos derivados de monócitos pode abrir portas para a intensificação de estratégias inovadoras no combate ao HIV, utilizando a nitazoxanida combinada com os regimes de fármacos antirretrovirais já utilizados.

CONCLUSÕES

A nitazoxanida possui inúmeros mecanismos de ação contra as mais diversas espécies de microrganismos, tendo grande probabilidade de ser um fármaco protagonista promissor no tratamento das mais variadas doenças infecciosas, podendo ser utilizada sozinha ou combinada com os regimes medicamentosos já existentes para tratar esses tipos de doenças.

Novos estudos fazem-se necessários para comprovar a ação deste fármaco para que, assim, possa-se aplicar na prática clínica o seu uso como agente potencial de controle da saúde pública.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, V. R.; CURRAN, M. P. Nitazoxanide: a review of its use in the treatment of gastrointestinal infections. **Drugs**, v. 67, n. 13, p. 1947-1967, 2007.

CARVALHO, L. P. S. et al. Nitazoxanide Disrupts Membrane Potential and Intrabacterial pH Homeostasis of *Mycobacterium tuberculosis*. **ACS Medical Chemistry Letters**, vol. 2, p. 849-854, 2011.

CHACÍN-BONILLA, L. Farmacoterapia actual de la amibiasis, avances en nuevas drogas y diseño de una vacuna. **Investigación Clínica**, v. 53, n. 3, 2012.

ELAZAR, M. et al. Nitazoxanide (NTZ) is an inducer of eIF2 α and PKR phosphorylation [abstract]. **Hepatology**, v. 48, 2008.

GARCÍA, F. B. B. et al. Eficacia y seguridad de Nitazoxanida comparada com Albendazol en el tratamiento de Giardiasis sintomática en niños de Trujillo, Perú 2008 – 2009. **Revista Científica Ciência Médica**, v. 16, n. 1, 2013.

GEKONGE, B.; BARDIN, M. C.; MONTANER, L. J. Short Communication: Nitazoxanide Inhibits HIV Viral Replication in Monocyte-Derived Macrophages. **Aids Research and Human Retroviruses**, vol. 31, n. 2, p. 237-241, 2015.

IVERS, L. C.; RYAN, E. T. **Farmacologia das Infecções e Infestações Parasitárias**. In: GOLAN, David E. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

KEEFFE, E. B.; ROSSIGNOL, J. F. Treatment of chronic viral hepatitis with nitazoxanide and second generation thiazolides. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, n. 15, p. 1805-1808, 2009.

MALESUIK, M. D. **Nitazoxanida: desenvolvimento e validação de métodos analíticos e estudo da estabilidade**. 2010. 189 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2010.

MCCOLL, K. E. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 17, p. 1597-1604, 2010.

MESQUITA, J. T. **Mecanismo de ação de fármacos sintéticos e associações terapêuticas em Leishmania (L.) infantum**. 2013. 107 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo. 2013.

PHILLIPS, M. A.; STANLEY, S. L. **Quimioterapia das Infecções por Protozoários: amebíase, giardíase, tricomoníase, leishmaniose e infecções por outros protozoários**. In: BRUTON, L. L., CHABNER, B. A., KNOLLMANN, B. C. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12 ed. São Paulo: Artmed, 2012. p. 1419.

RAMOS-SORIANO, A. G.; BLACK, J. Nitazoxanide Use as Part of an Empiric Multi-Drug Regimen in Treating Children with Suspected *Helicobacter pylori* Infection. **Case Reports in Gastroenterology**, v. 9, p. 36-42, 2015.

SHIGYO, K. et al. Efficacy of Nitazoxanide against Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 6, 2013.

TCHOUAFFI-NANA, F. et al. Nitazoxanide Inhibits Biofilm Formation by Staphylococcus epidermidis by Blocking Accumulation on Surfaces. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 7, p. 2767–2774, 2010.