



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 167/2012

Brasília, junho de 2012.

Princípio Ativo: **nitazoxanida**

Nomes Comerciais¹ e medicamento de referência: **Annita®**

Sumário

1. O que é a nitazoxanida?.....	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?.....	3
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	4
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	4
5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?	6
6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a nitazoxanida?	7
7. Qual são os efeitos colaterais e os riscos associados à nitazoxanida?.....	7
8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pela nitazoxanida?.....	8

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.
- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.
- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é a nitazoxanida?

A nitazoxanida é a substância ativa do medicamento ANNITA[®]. A nitazoxanida é um anti-helmíntico antiparasitário, de amplo espectro. Trata-se de um composto nitrotiazolídico com atividade no tratamento de infecções intestinais causadas por protozoários e helmintos. Possui apresentação comercial na forma farmacêutica comprimido revestido e pó para suspensão oral.

Após administração oral em humanos, a nitazoxanida é rapidamente hidrolisada em seu metabólito ativo, a tizoxanida (diacetil-nitazoxanida). A nitazoxanida e seu metabólito são facilmente reduzidos pela enzima piruvato-ferredoxina oxidoreductase a partir de parasitas por transferência de elétrons. Esta forma reduzida da nitazoxanida priva os parasitas de suas energias e assim os erradica. Sabe-se que um dos mecanismos de ação da nitazoxanida é a ação inibitória direta da enzima piruvato ferredoxina oxidoreductase (PFOR). A ação sobre vírus deve-se à inibição da síntese da estrutura viral chamada de proteína 7 em sua interação com a célula, bloqueando a habilidade do vírus em se multiplicar. É possível que outros mecanismos ainda não esclarecidos sejam responsáveis por sua ação sobre vírus.

O modo de ação da nitazoxanida contra os helmintos ocorre através da inibição da polimerização da tubulina no parasita. A atividade antiprotozoária de Annita[®] (nitazoxanida) deve-se à interferência na enzima piruvato-ferredoxina-oxidoreductase (PFOR), bloqueando a transferência de elétrons. Este mecanismo de ação é muito peculiar e dificulta o desenvolvimento de resistência. A interferência com a reação de transferência de elétrons



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

enzima piruvato-ferredoxina-oxidoreductase dependente pode não ser a única via pela qual a nitazoxanida exibe a atividade anti-protozoária².

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro vigente até 02/2015³. Os usos aprovados⁴ pela ANVISA são:

1. Gastroenterites virais - Annita[®] é indicado no tratamento das gastroenterites virais causadas por Rotavírus e Norovírus.
2. Helmintíases – Annita[®] é um anti-helmíntico efetivo contra nematódeos, cestódeos e trematódeos, indicado no tratamento de *Enterobius vermiculares*, *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, Ancilostomíase, *Trichuris trichiura*, Taenia sp, Hymenolepis nana.
3. Amebíases – Annita[®] é indicado no tratamento da diarreia causada por amebíases intestinais agudas ou disenteria amebiana causada pelo complexo *Entamoeba histolytica*/dispar.
4. Giardíases - Annita[®] é indicado no tratamento da diarreia causada por *Giardia lamblia* ou *Giardia intestinalis*.
5. Criptosporidíase – Annita[®] é indicado no tratamento da diarreia causada por *Cryptosporidium parvum*.
6. *Blastocistis hominis*, *Balantidium coli* e *Isospora belli*.

² Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25598-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25598-1-0].PDF) [Acesso: 01/06/2012].

³ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentosPersistir.asp [Acesso: 01/06/2012].

⁴ _____. Bulário Eletrônico. Nitazoxanida. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25598-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25598-1-0].PDF) [Acesso: 01/06/2012].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização dessa medicação para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

Consoante informações na página eletrônica da ANVISA, o medicamento **possui** preço registrado na CMED⁵.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Uma revisão sistemática realizada por Nelson Richard L, Kelsey Philippa, Leeman Hayley, Meardon Naomi, Patel Haymesh, Paul Kim, Rees Richard, Taylor Ben, Wood Elizabeth, Malakun Rexanna, et al., 2012 para investigar a eficácia da terapia com antibióticos para a diarreia associada em pacientes acometidos de *Clostridium difficile*, concluiu que a maioria

⁵ BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Regulação de Mercado. Lista de preços de medicamentos. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home!/ut/p/c5/hY_bUoMwGISfxQfo5BclTC_ThBix5aBtOdwwpCnIkBKUjmZ4enG8tu5efrOzu6hEi4f6s2vra2eGWqMclbiiAeGPngAAvKHwFLgRdtMYIL5feIEr-EME_kmHqGy1kUtPpk69ZYa0zGcv07wBzaUTxibo_JDKdFckwt0ID32j1nbveYaSAqxMyqmdWWpXxzHdfuiBNnjshiz2t-_KyZ3164ErdbrfEKk9XFdi8qNnorkQJ5tgWb3xwx3Kfj7fWOn88hsfl24uZzRe8vncN-QbsV67IA!!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+mercado/publicacao+regulacao+economica/listas+de+precos+de+medicamentos+03 [Acesso: 01/06/2012].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

dos estudos comparativos ativos não encontrou nenhuma diferença estatisticamente significativa na eficácia entre **cloridrato de vancomicina** e outros antibióticos, incluindo **metronidazol**, ácido fusídico, **nitazoxanida** ou rifaximina⁶.

Revisão sistemática realizada por Abubakar Ibrahim I, Aliyu Sani H, Arumugam Chitra, Hunter Paul R., Usman Nuhu, et al., em abril de 2012 para avaliar a eficácia de intervenções para o tratamento e prevenção de criptosporidiose entre os indivíduos imunocomprometidos, concluiu que falta a evidência para a eficácia e custo-efetividade das intervenções preventivas pela nitazoxanida⁷.

A Organização Mundial da Saúde não recomenda a utilização da nitazoxanida para tratamento da diarreia causada por *Cryptosporidium*, tendo em vista evidência limitada sobre a segurança e a possibilidade de interações medicamentosas em crianças infectadas pelo HIV. A evidência de que a diarreia pode ser resolvida com nitazoxanida melhor do que com cuidados de suporte é de qualidade muito baixa, e não há melhorias significativas na depuração de oocistos ou mortalidade foi encontrada após 8 dias em imunocomprometidos - crianças e adultos Saúde⁸. Dois estudos randomizados controlados em Zâmbia com crianças infectadas por HIV descobriram que nitazoxanida não é capaz de erradicar a infecção criptosporidial, nem de reduzir os sintomas clínicos, mesmo com uma dose alta e tratamento mais prolongado⁹.

⁶ Nelson Richard L, Kelsey Philippa, Leeman Hayley, Meardon Naomi, Patel Haymesh, Paul Kim, Rees Richard, Taylor Ben, Wood Elizabeth, Malakun Rexanna. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 05, Art. No. CD004610. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub1. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/doc.php?db=reviews&id=CD004610&lib=COC> [Acesso: 01/06/2012].

⁷ Abubakar Ibrahim I, Aliyu Sani H, Arumugam Chitra, Hunter Paul R., Usman Nuhu. Prevention and treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: *The Cochrane Library*, Issue 05, Art. No. CD004932. DOI: 10.1002/14651858.CD004932.pub1. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/doc.php?db=reviews&id=CD004932&lib=COC> [Acesso: 01/06/2012].

⁸ OMS. Recommendation 3: Treatment with zinc. Elemental zinc supplementation is recommended for 10–14 days, with increased fluids and continued feeding, for all HIV-infected and -exposed children with diarrhoea (10 mg per day for infants under 6 months of age, 20 mg per day for infants and children over 6 months). Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241548083_eng.pdf [Acesso: 01/06/2012].

⁹ Amadi B, Mwiya M, Musuku J, Watuka A, Sianongo S, Ayoub A et al. Effect of nitazoxanida on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360(9343):1375-80.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

5. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS tem algum posicionamento a respeito do medicamento desta Nota Técnica?

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-SUS¹⁰ é um órgão criado pela Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 de 19 de setembro de 1990, e regulamentado pelo Decreto Presidencial nº 7.646 de 21 de Dezembro de 2011, tendo por finalidade assessorar o Ministério da Saúde no processo de incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, **o que antes era feito pela extinta Comissão de Incorporação de Tecnologia do Ministério da Saúde, antiga e inexistente CITEC/MS.**

Nesse sentido, quando submetido à CONITEC-SUS um processo de análise de incorporação de tecnologia, esse órgão dispõe de 180 dias para analisá-lo, contados da data do protocolo do pedido, podendo prorrogar por mais 90 dias a análise, caso as circunstâncias do caso exigirem¹¹.

¹⁰ Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. § 1o A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, cuja composição e regimento são definidos em regulamento, contará com a participação de 1 (um) representante indicado pelo Conselho Nacional de Saúde e de 1 (um) representante, especialista na área, indicado pelo Conselho Federal de Medicina. § 2o O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente: I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso; II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.”

¹¹ Lei 12.401 de 28 de abril de 2011:

Art. 19-R. A incorporação, a exclusão e a alteração a que se refere o art. 19-Q serão efetuadas mediante a instauração de processo administrativo, a ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Até o presente momento não há manifestação expressa da CONITEC a respeito do medicamento desta Nota Técnica, no entanto, a **CITEC** realizou estudo sobre a utilização de **nitazoxanida** para o tratamento de **gastroenterites virais causadas por rotavírus e norovírus**, e posiciona-se da seguinte forma:

As referências sobre a eficácia da nitazoxanida no tratamento de gastroenterites virais causadas por rotavírus e norovírus são escassas e inconclusivas. Não há estudos farmacocinéticos em menores de um ano de idade, faixa etária na qual se concentra o pico de ocorrência das infecções por rotavírus.

Mediante a fragilidade de evidências científicas suficientes para a sua inclusão, a CONITEC deliberou pela não incorporação do nitazoxanida para tratamento de gastroenterites virais causadas por rotavírus e norovírus.

6. Quais foram os alertas sanitários emitidos para a nitazoxanida?

O Informe nº 87 de maio de 2009, do Centro de Farmacovigilância do Ceará – CEFACE, alertou que o Food and Drug Administration – FDA não aprovou o uso da nitazoxanida para tratamento de pacientes imunodeprimidos com infecção por espécies de *Cryptosporidium*, ademais, um estudo controlado por placebo mostrou que nitazoxanida foi ineficaz no tratamento da diarreia causada por *C. parvum* em crianças com AIDS¹².

7. Qual são os efeitos colaterais e os riscos associados à nitazoxanida?

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Annita® são: Gastrointestinal (Muito comum: mal estar abdominal inespecífico e dor abdominal tipo cólica. Incomum: vômitos e diarreia. Rara: constipação, flatulência e náuseas, dispepsia), Glandular (Comum: Hiperidrose), Nervoso (Incomum: cefaleia. Rara: insônia, desmaios, tremores), Metabólico/Nutricional (Muito comum: alterações de apetite – diminuição ou perda. Rara: aumento do apetite),

¹² Centro de Farmacovigilância do Ceará – CEFACE. Alerta em farmacovigilância. Informações sobre a nitazoxanida – Annita. Disponível em: http://www.gpuim.ufc.br/alertas/alertas09/alerta_nitazoxanida.pdf [Acesso: 01/06/2012].



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Imunológico (Rara: aumento do apetite), Reprodutor (Rara: metrorragia, amenorreia), Geral (Rara: dor nas costas, cãimbra nas pernas, mialgia, dor de ouvido, febre, calafrios), Renal e urinário (Rara: doença renal, disúria, descoloração da urina), Cardiovascular (Rara: hipertensão, taquicardia), Dermatológico (Rara: prurido da pele e rash cutâneo).

ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER.

8. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pela nitazoxanida?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Alternativamente, o SUS oferece: **albendazol**, **oxamniquina** e **ivermectina**, por meio do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**. Esse Componente é regulamentado pela Portaria 1.555, de 30 de julho de 2013¹³. Segundo tal norma, editada em consenso por todos os entes políticos da federação, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, e de acordo com Art. 9º, os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

Ressalte-se apenas a regra excepcional que estabelece financiamento e aquisição centralizada pela União de alguns medicamentos: são eles: insulina humana NPH, insulina humana regular, acetato de medroxiprogesterona, norestiterona + estradiol, etinilestradiol + levonorgestrel, levonorgestrel, norestiterona, diafragma, dispositivo intra-uterino e preservativo masculino.

¹³ Disponível em:< http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_cbaf_nova.pdf>. Acesso em 01/08/2013



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

O SUS disponibiliza, ainda, o medicamento **praziquantel** para tratamento de helmintíases, por meio do Componente Estratégico – CESAF. Esse medicamento é financiado e adquirido pela União, sendo sua dispensação realizada pelo Estado.