

UNIVERSIDADE PAULISTA
Pós-Graduação Stricto Sensu em Patologia Ambiental e Experimental

**EFICÁCIA DA NITAZOXANIDA EM CÃES NATURALMENTE
INFECTADOS POR *GIARDIA DUODENALIS***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista – UNIP, para a obtenção do título de Mestre em Patologia Ambiental e Experimental.

FELIPE SAAB ROMANO

SÃO PAULO
2021

UNIVERSIDADE PAULISTA
Pós-Graduação Stricto Sensu em Patologia Ambiental e Experimental

**EFICÁCIA DA NITAZOXANIDA EM CÃES NATURALMENTE
INFECTADOS POR *GIARDIA DUODENALIS***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista – UNIP, para a obtenção do título de Mestre em Patologia Ambiental e Experimental.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Anete Lallo

FELIPE SAAB ROMANO

SÃO PAULO
2021

Romano, Felipe Saab.

Avaliação de eficácia da nitazoxanida em cães naturalmente infectados por *Giardia duodenalis* / Felipe Saab Romano. - 2021. 36 f. : il. + CD-ROM.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista, São Paulo, 2021.

Área de concentração: Clínica e Doenças Infecciosas.
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Anete Lallo.

1. Giardia. 2. Terapia. 3. Zoonose. I. Lallo, Maria Anete (orientadora).
II. Título.

FELIPE SAAB ROMANO

**EFICÁCIA DA NITAZOXANIDA EM CÃES NATURALMENTE
INFECTADOS POR *GIARDIA DUODENALIS***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Ambiental e Experimental da Universidade Paulista – UNIP, para a obtenção do título de Mestre em Patologia Ambiental e Experimental.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Maria Anete Lallo (orientadora)

Prof. Dr. José Guilherme Xavier

Prof. Dr. Ronaldo Silva

Agradecimentos

A UNIP-SP por ter me acolhido como “filho” mais de uma vez e sem nunca me decepcionar, sempre num ambiente de alto nível acadêmico e repleto de carinho.

A CAPES que permitiu a realização desta pesquisa da forma mais adequada e planejada possível, mostrando o quanto produtivo foi esse período para meu aprendizado e para a Universidade.

A Profa. Dra. Anete Lallo por sua generosidade e grandiosidade. Uma inspiração. Um exemplo.

A todos os funcionários de apoio e certamente aos professores e professoras deste Programa de Pós-Graduação, em especial aos Professores Guilherme Xavier, Paulo Ricardo e Selene Coutinho.

A Dra. Ronalda Araújo da Silva (CETESB), pela parceria e pelo incentivo tão valiosos para o nosso trabalho.

Ao Prof. Dr. Fauze Maluf (médico da FM-USP) que mesmo sem conhecer a nossa equipe, nos deu seu ponto de vista e seu encorajamento sobre nosso trabalho que poderá melhorar a vida dos animais e dos homens.

Meus colegas deste Programa de Mestrado e Doutorado, em especial a Karina, a Kelly e a Amanda. Foi um prazer conhecê-los e aprender convosco.

Colegas veterinários e laboratórios parceiros (encaminhamento de pacientes e realização do diagnóstico laboratorial) que colaboraram muito para a realização deste estudo clínico.

Aos grandes amigos que a vida me deu, Roberta Saiga, Roberta C. Figueiredo, Raphael Thomazelli, Iara Tibúrcio, Lylian C. Sodr e, Larissa N. de Camargo, Paula Angel e Carolina Pappalardo pelo empoderamento e pela admira o verdadeira que consigo sentir ao olharem nos meus olhos. Obrigado por dividirem comigo sua grandeza pessoal e profissional.

Querido **Thiago**,

Te devo todo o meu reconhecimento pela sua amizade, seu incentivo que me permitiram acreditar, expandir e crescer. Fique sabendo que essa champagne eu brindarei por você. Não posso falar sobre destino pois ele é incerto assim como todo o resto que existe neste mundo, mas quero falar sobre viagem. Ao seu lado tive a viagem mais bonita e certamente eterna. Te desejo sinceramente as melhores viagens.

Muito obrigado, te dedico.

Mestre P.

RESUMO

A giardíase, doença causada pelo protozoário *Giardia duodenalis*, é comum nos animais, incluindo o homem, sendo considerada uma zoonose ocasional, já que existem vários genótipos específicos. Diarreia autolimitante é a manifestação mais comum, mas alguns casos podem evoluir para síndrome de má absorção e até óbito. O tratamento pode ser realizado por meio de diferentes fármacos giardicidas como o metronidazol, o secnidazol e o fenbendazol, contudo, possivelmente existem particularidades quanto a ambiência e ao agente que justificam a eventual ineficiência terapêutica, fato que demanda investigação de alternativas farmacológicas. A nitazoxanida é um antiparasitário de amplo espectro muito empregado nos diferentes parasitismos dos humanos e pouco utilizada em medicina veterinária. Por essa razão, o presente estudo testou a eficácia de nitazoxanida em dose única no tratamento da giardíase em cães. Após diagnóstico por exames coproparasitológicos, cinquenta cães com giardíase naturalmente adquirida foram divididos em 2 grupos, vinte e cinco animais tratados com fenbendazol (grupo FBZ, 50 mg/kg ao dia por 3 dias) e vinte e cinco animais tratados com nitazoxanida (grupo NTZ, dose única com 50 mg/kg). Os cães do grupo NTZ realizaram exames para análise das funções renal e hepática, antes e depois da terapia. Não foram notadas alterações consistentes com toxicidade hepática ou renal nos exames laboratoriais, embora efeitos colaterais discretos tenham sido exibidos em alguns pacientes. A eficácia da nitazoxanida, de acordo com aspectos clínicos e laboratoriais foi semelhante ao fenbendazol, com poucos efeitos colaterais que comprometam seu uso. Baseado nesses resultados, observou-se que a nitazoxanida em dose única foi eficaz no tratamento de giardíase, como uma alternativa segura contra a infecção de cães com *Giardia* sp, incluindo casos refratários a outros tratamentos.

Palavras-chave: *Giardia*, terapia giardicida, cães, zoonose.

ABSTRACT

Giardiasis is a common disease in animals and can eventually infect human beings, which means it represents an occasional zoonosis caused by *Giardia duodenalis*. Diarrhea is the most common symptom, and it is often self-resolved, although in some cases, it can evolve to malabsorption syndrome and death. The treatment can be with different drugs, such as: metronidazole, secnidazole and Fenbendazole, but there are possible differences regarding the environment and the causing agent that can lead to an inefficacy, which requires a further investigation on alternative solutions. Nitazoxanide is a broad-spectrum antiparasitic drug frequently used for parasitic disease in humans, but rarely used in Veterinary Medicine. Fifty dogs with naturally acquired giardiasis were diagnosed through fecal examination were divided in two groups: twenty-five dogs were treated with Fenbendazole (FBZ) and the other 25 with nitazoxanide (NTZ). The dogs from the NTZ group had hepatic and kidney functions analyzed through bloodwork before and after the treatment with nitazoxanide and no significant alterations due to a potential toxicity were noted, even though there were some mild side effects in a few individuals. The efficacy of nitazoxanide following clinical and laboratorial aspects was similar to Fenbendazole's, with mild side effects which does not compromise its use. Based on these results, this study recommends nitazoxanide in the dosage of 50mg/kg in a single dose as a safe treatment for giardiasis and a valid alternative against *Giardia duodenalis*' infection, including in cases already involved in different diseases.

Key words: Giardia, giardiasis therapeutic, dogs, zoonosis

SUMÁRIO

1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA.....	8
2 REFERÊNCIAS	13
3 PAPER	18
4 INTRODUÇÃO	21
5 MATERIAL E MÉTODO	24
5.1 Critérios de inclusão	24
5.2 Critérios de exclusão	24
5.3 Delineamento experimental.....	24
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
7 CONCLUSÃO.....	34
REFERÊNCIAS	35

1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO TEMA

A giardíase é uma doença parasitária de distribuição mundial causada pelo protozoário flagelado *Giardia* (ARRUDA et al., 2008; CAVALINI E ZOPPA, 2011; LENZI, 2013; LEUNG et al., 2019). Os protozoários conhecidos como causadores da giardíase são eucariotas, pertencentes ao reino Protista e sub-reino Protozoa, e dentro desse, o gênero *Giardia* está alocado no filo Sarcomastigophora. A espécie descrita em mamíferos é conhecida como *G. duodenalis*, ou *G. lamblia* ou *G. intestinalis*. Vale lembrar que além desta espécie que acomete animais domésticos e humanos, são aceitas mais sete espécies de *Giardia* que podem acometer marsupiais, animais aquáticos, aves, roedores e mamíferos selvagens (MA'AYEH et al., 2017; MORAES et al., 2019; RYAN et al., 2019).

Giardia sp. é o protozoário intestinal mais isolado em mamíferos em todo o mundo. *Giardia intestinalis* possui 8 genótipos designados de A à H, geneticamente distintos, porém com a mesma morfologia. Os genótipos isolados de cães geralmente pertencem ao C ou D, no entanto, os genótipos A e B são encontrados simultaneamente em pessoas e cães (SALEH et al., 2016). Há estudos brasileiros que encontraram maior ou menor tendência a certos genótipos de *Giardia sp.* em diferentes biomas brasileiros e mesmo dentro do mesmo genótipo existe a possibilidade de particularidades filogenéticas. A prevalência de giardíase pode sofrer muitas variações a depender da metodologia utilizada, da ambiência relacionada e do perfil destes animais, mas sugere-se que a giardíase esteja presente entre 10 e 60% dos cães no Brasil (ARRUDA, et al., 2008; ZATERKA, 2016; TAYLOR et al., 2017; RYAN and ZAHEDI, 2019; SAGHAUG et al., 2019; TREVISAN, et al., 2020; CAPEWELL et al., 2021).

A transmissão oro-fecal está associada à ingestão de água e de alimentos contaminados com cistos de *Giardia*, portanto, as condições sanitárias estão diretamente relacionadas com a doença. É uma zoonose de importância global com altos índices de prevalência em países tropicais e em desenvolvimento (DESTRO et al., 2019).

O protozoário possui duas formas morfológicas: os cistos e os trofozoítos. Os cistos correspondem a forma infectante ou de resistência, pois são eliminados pelas fezes de indivíduos infectados e podem perdurar viáveis por semanas a meses dependendo das condições ambientais. São arredondados, com dois ou quatro núcleos, dotados de espessa parede celular que lhes confere resistência ambiental e são imóveis. A ingestão destes cistos por um animal através de água ou alimento contaminados permite que essas estruturas ovaladas se transformem em trofozoítos no duodeno, sendo sua forma ativa e passível de colonização intestinal. O número de cistos necessários para determinar a condição clínica e de sua intensidade depende das particularidades antigênicas do parasito e do estado imunológico do hospedeiro. Após a ingestão dos cistos, no intestino delgado ocorre a liberação de 2 trofozoítos, que iniciam o ciclo evolutivo dentro do hospedeiro (ZATERKA, 2016; NUNES et al., 2018; DESTRO et al., 2019; LEUNG et al., 2019; MORAES et al., 2019).

Os trofozoítos têm cerca de 20 μm de comprimento e 10 μm de largura, podendo apresentar variações para mais ou para menos, formato afilado piriforme, possuem dois núcleos e são móveis, graças aos oito flagelos dispostos aos pares. Eles correspondem a forma reprodutiva do agente pois se multiplicam assexuadamente no intestino delgado (bipartição ou fissão binária) e aderem a mucosa duodenal pois são munidos de dois discos de adesão de modo a garantir a instalação da doença. Raramente são eliminados junto as fezes, exceto em casos de infecção muito vigorosa e com altas taxas de multiplicação intestinal associadas a muitos episódios diarreicos (ZATERKA, 2016; NUNES et al., 2018; DESTRO et al., 2019; LEUNG et al., 2019; MORAES et al., 2019; TREVISAN et al., 2020). O período de incubação pode variar de 3 a 10 dias a partir da ingestão dos cistos (LENZI, 2013; TAYLOR et al., 2017; COELHO, 2020).

As proteínas da superfície dos trofozoítos são periodicamente alteradas como mecanismo de evasão da resposta imune, garantindo a cronicidade do patógeno no microambiente intestinal, que associada a liberação de toxinas pelos trofozoítos, determinam lesões teciduais que alteraram a estrutura das microvilosidades, tornando-as mais curtas, ulceradas e distorcidas (CIMERMAN, 2003; NUNES et al., 2018; DESTRO et al., 2019; MORAES et al., 2019; RYAN et al., 2019; SAGHAUNG et al., 2019; CAPEWELL et al., 2021). A fibrose é uma

consequência da inflamação crônica causada pela giardíase e isso pode ocasionar síndrome de má absorção nutricional (perda de função do intestino delgado).

A principal manifestação clínica é a diarreia que poderá ser branda ou intensa e, em casos específicos, a situação pode se agravar para doença crônica com síndrome de má absorção intestinal (lesões permanentes no intestino delgado) e consequente caquexia. Outros achados clínicos podem ser verificados, como: prostração e letargia, náusea e vômitos, pelagem desvitalizada, falha de crescimento (filhotes), deficiências reprodutivas (matrizes e padreadores), dor abdominal, dentre outros (LENZI, 2013; DESTRO et al., 2019; CAPEWELL et al., 2021). Achados laboratoriais inespecíficos podem estar presentes em alguns casos de giardíase, como: anemia, eosinofilia e monocitose. Ainda acerca destes achados séricos, é possível que exista hipocobalaminemia, hipoalbuminemia e hipocalcemia em pacientes gravemente acometidos (quadros crônicos) evidenciando redução destes indicadores da absorção intestinal (ZATERKA, 2016; ANDRADE, et al., 2010; BELÃO, 2017; TAYLOR et al., 2017; LEUNG et al., 2019; RYAN e ZAHEDI, 2019; COELHO, 2020; TREVISAN et al., 2020).

O diagnóstico inicia-se com histórico e dos achados clínicos sugestivos, mas é confirmado pelo exame coproparasitológico, que pode ser feito pela microscopia direta, método de centrífugo-flutuação de Faust ou a detecção de antígenos parasitários pela técnica de ELISA fecal. O seu potencial zoonótico justifica a necessidade e a importância do tratamento de animais positivos para a infecção, sendo estes sintomáticos ou não (ZATERKA, 2016; ANDRADE, et al., 2010; BELÃO, 2017; TAYLOR et al., 2017; LEUNG et al., 2019; RYAN and ZAHEDI, 2019; COELHO, 2020; TREVISAN et al., 2020).

Acredita-se no potencial de variabilidade genética entre linhagens de *Giardia* sp. e isto poderia justificar – dentre outras variáveis – maior patogenicidade, maior virulência e consequente dificuldade terapêutica exibida em alguns quadros de giardíase animal e humana. Mas apesar de ser um protozoário de ocorrência mundial e de acometer homens e animais, existem poucos estudos que exploram genotipicamente este patógeno e que correlacione estas informações com a epidemiologia e com a clínica. Seu sequenciamento genético

é relativamente recente e data de 2016 (CIMERMAN, 2003; NUNES et al., 2018; ORTEGA-PIERRES et al., 2018; DESTRO et al., 2019; MORAES et al., 2019; RYAN et al., 2019; SAGHAUNG et al., 2019; TREVISAN et al., 2020; CAPEWELL et al., 2021).

O manejo adequado é de suma importância para o controle da doença, nota-se que falhas de manejo ambiental são verificadas em criações de animais de companhia e de produção que exibem surtos recorrentes de giardíase. A qualidade da água, a armazenagem e qualidade do alimento oferecido ao animal assim como o cuidado com seu estado imunológico e bem estar dos animais são condições que impactam na ocorrência da infecção bem como no tratamento. No entanto, sabe-se que não apenas as condições higiênico-sanitárias e nem mesmo da escolha de adequada terapia podem garantir o fim da infecção, pois existem particularidades – inclusive genéticas (mutações) – relacionadas ao protozoário que podem comprometer a remissão da doença (TANGTRONGSUP E SCORZA, 2010; LENZI, 2013; ZATERKA, 2016; BELÃO, 2017).

Este enteropatógeno possui aspectos morfológicos peculiares, mas apesar da grande relevância em saúde pública e em medicina veterinária, ainda se sabe pouco acerca de seus aspectos genéticos e o impacto dos mesmos sobre a epidemiologia da doença. Recentemente, houve a descrição de algumas propriedades antigênicas de proteínas do metabolismo do parasita que possivelmente servem-lhe de fatores de virulência e de mecanismo para evasão do sistema imune. Acredita-se ainda que a diversidade de genes antigênicos entre as populações de *Giardia sp.* pode estar diretamente relacionado com a resistência a medicamentos antiparasitários (ARRUDA, et al., 2008; ZATERKA, 2016; TAYLOR et al., 2017; RYAN and ZAHEDI, 2019; SAGHAUG et al., 2019; TREVISAN, et al., 2020; CAPEWELL et al., 2021).

O homem figura como um reservatório ocasional, contudo, são comuns infecções em animais domésticos e silvestres (COELHO, 2020; NASCIMENTO, 2009; LENZI, 2013). Nesse contexto, o entendimento sobre as transmissões inter e intraespécie, há estudos brasileiros que apontam pouca correlação entre a idade, a raça e o convívio com outros cães para maior ocorrência de giardíase, sendo resultados parcialmente paradoxais em relação a muitos outros que a

princípio apontam maior predisposição a infecção entre os cães e gatos jovens (filhotes) e submetidos ao convívio com contatantes (ARRUDA, et al., 2008; ZATERKA, 2016; TAYLOR et al., 2017; ORTEGA-PIERRES, et al., 2018; RYAN and ZAHEDI, 2019; SAGHAUG et al., 2019; TREVISAN, et al., 2020; CAPEWELL et al., 2021).

2 REFERÊNCIAS

ANDRADE, E.C., LEITE, I.C.G., Rodrigues, V.O., CESCO, M.G., 2010. Parasitoses intestinais: uma revisão sobre seus aspectos sociais, epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. Rev. APS. 13, 231-240 .

ANDRADE, E.C., LEITE, I.C.G., VIEIRA, M.T., COIMBRA, E.S., TIBIRICA, S.H.C., RODRIGUES, V.O., 2011. Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego da Nitazoxanida no tratamento do poliparasitismo intestinal. Caderno de Saúde Coletiva. 19, 139-146.

ARRUDA, A.A.R., QUADROS, R.M., MARQUES, S.M.T., ROCHA, G.C., 2008. Prevalência de giardíase em crianças e seus cães da periferia urbana de Lages-SC. Revista da FZVA de Uruguaiana. 15, 126-134.

BECKER, G., 2015. Zoonoses transmitidas ao homem por animais de companhia – cães e gatos – e seus impactos na saúde pública. Monografia de especialização *lato sensu* da Universidade Tecnológica Federal do Paraná.

BELÃO, B.E., 2017. Eficácia de Métodos Diagnósticos de Giardia spp. em cães: revisão sistemática. Monografia de graduação da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista (UNESP – campus de Araçatuba), orientada pela Profa. Dra. Kátia Denise Saraiva Bresciani.

CAPEWELL, P., KRUMRIE, S., KATZER, F., ALEXANDER, C.L., WEIR, W. Molecular epidemiology of Giardia infections in the genomic era., 2021. Trends in Parasitology. 37, 142 - 153.

CAVALINI, P.P., ZOPPA, V., 2011. Giardíase felina – revisão de literatura. Rev. Cient. Eletrônica de Medicina Veterinária. ISSN: 16797353. Ano IX. 16.

CIMERMAN, S., LADEIRA, M.C.T., JULIANO, W.A., 2003. Blastocistose: Nitazoxanida como nova opção terapêutica. Rev. da Sociedade Bras. de Medicina Tropical. 36, 415-417.

COELHO, N.M.D., 2020. Fatores de risco para a ocorrência de Giardia duodenalis em crianças e animais de estimação. Tese de Doutorado em Ciência Animal da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista (UNESP – Campus Araçatuba), orientada pela Profa. Dra. Kátia Denise Saraiva Bresciani.

DESTRO, F.C., FERREIRA, A.P.N., GOMES, M.A., CANGASSÚ, R., ALVES, S.B., 2019. Giardíase: importância na rotina clínica veterinária. PubVet. 13,12.1-6.

DI SANTO, N., EHRISMAN, J., 2014. A functional perspective of nitazoxanide as a potential anticancer drug. Mutat Res. 768, 16–21.

GALVÃO, A.L.B., ORTIZ, E.G., FERREIRA, G.S., VASCONCELLOS, A.L., VIEIRA, M.C., BRESCIANI, K.D.S. 2012. Importância da criptosporidiose como zoonose. Archives of Veterinary Science. 17,18-28.

GILLIS, J.C., WISEMAN, L.R., 1996. Secnidazole: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of protozoal infections and bacterial vaginosis. Drugs. 51, 621–638.

GRZESKOWIAK, L., ENDO, A., BEASLEY, S., SALMINEM, S., 2015. Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. Anaerobe (Elsevier). 34, 14-23.

LENZI, N.R.R., 2013. Atualidades em giardíase na medicina veterinária: Revisão de Literatura. Monografia do curso de especialização *lato sensu* em clínica médica e cirúrgica de pequenos animais do Centro de Estudos Superiores de Maceió.

LEUNG, A.K.C., AMY, LEUNG, A.M., WONG, A.H.C., SERGI, C.M., KAM, J.K.M., 2019. Giardiasis: An Overview, Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery. 13, 134.

MA'AYEH, S., HORNAEUS, K., LIND, S.B., LIU, J., GRABHERR, M., BERGQUIST, J., PEIRASMAKI, D., SVARD, S.G., 2017. Characterization of the *Giardia intestinalis* secretome during interaction with human intestinal epithelial cells: The impact on host cells. PLoS Neglected tropical diseases. 3, 11 -13.

MONDO, E., MARLIANI, G., ACCORSI, P.A., COCCHI, M., Di Leone, A., 2019. Role of gut microbiota in dog and cat's health and diseases. Open Veterinary Journal. 9, 253-258.

MORAES, L.F., KOZLOWSKI-NETO, V.A., OLIVEIRA, R.M., PROVIDELO, G.A., BABBONI, S.D., FERREIRA, J.C.P., SCHMIDT, E.M.S., 2019. Retrospective and Comparative Study of *Giardia sp.* Prevalence in Dogs, Cats, and Small Ruminants in Endemic Areas in Different Brazilian States. Acta Scientiae Veterinariae. 47, 16-57.

MORON-SOTO, M., GUTIERREZ, L., SUMANO, H., TAPIA, G., ALCALÁ-CANTO, Y., 2017. Efficacy of nitazoxanide to treat natural *Giardia* infections in dogs. Parasites & Vectors. 10, 52.

NASCIMENTO, F.B., 2009. Giardiase: revisão literária. Monografia do curso de especialização *lato sensu* em Análises Clínicas Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

NITTA, C., GENNARI, S.M., FERREIRA, J.I., GALATI, L., & LARSSON, C.E., 2017. Paniculite farmacodérmica decorrente de vermifugação em um cão - relato de caso. Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science. 54, 434-438.

NUNES, B.C., CALEGAR, D.A., PAVAN, M.G., JAEGER, L.H., MONTEIRO, K.J.L., REIS, E.R.C., LIMA, M.M., BOIA, M.N., CARVALHO-COSTA, F.A., 2018. Genetic diversity of *Giardia duodenalis* circulating in three Brazilian biomes. Journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases. 59, 107 - 112.

ORTEGA-PIERRES, M.G., JEX, A.R., ANSELL, B.R., SVARD, S.G., 2018. Recent advances in the genomic and molecular biology of *Giardia*. *Acta Trópica*. 184, 67 - 72.

PIMENTEL, F.F., ALMEIDA, A.J., OLIVEIRA, F.C.R., EDERLI, B.B., 2011. Efeito do tratamento com Nitazoxanida na criptosporidiose canina. *Arq. Ciência Veterinária e Zootécnica da UNIPAR, Umuarama*. 14, 107-112.

QUADROS, R.M., WEISS, P.H.E., MILETTI, L.C., EZEQUIEL, G.W., MARQUES, S.M.T., 2015. Ocorrência de *Giardia duodenalis* em cães domiciliados e apreendidos pelo Centro de Controle de Zoonoses de Lages, Santa Catarina, Brasil. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. 110,127-132.

QI, M., DONG, H., WANG, R., LI, J., ZHAO, J., ZHANG, L., Luo, J., 2016. Infection rate and genetic diversity of *Giardia duodenalis* in pet and stray dogs in Hinan Province, China. *Parasitology International*. 65, 159 - 162.

RYAN, U., HIJJAWI, N., FENG, Y., XIAO, L., 2019. *Giardia*: an under-reported foodborne parasite. *International Journal for Parasitology*. 49, 1 - 11.

RYAN, V., ZAHEDI, A. Molecular epidemiology of giardiasis from a veterinary perspective, 2019. *Advances in Parasitology*. 106, 209 - 254.

SAGHAUG, C.S., KLOTZ, C., KALLIO, J.P., BRATTBÄKK, H.R., STOKOWY, T., ALBISCHER, T., KURSULA, I., LANGELAND, N., HANEVIK, K., 2019. Genetic variation in metronidazole metabolism and oxidative stress pathways in clinical *Giardia lamblia* assemblage A and B isolates. *Infection and drug resistance*. 10, 1221 - 1235.

SANTOS, S.V., CASTRO, J.M., 2006. Ocorrência de agentes parasitários com potencial zoonótico de transmissão em fezes de cães domiciliados do município de Guarulhos-SP. *Arq. Inst. Biol*. 73, 255-257.

SUCHODOLSKI, J.S., 2016. Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats – Review. *The Veterinary Journal*. 215, 30-37.

TAYLOR, M.A., COOP, R.L., WALL, R.L. (Ed.), 2017. *Parasitologia Veterinária*. Guanabara Koogan, Brazil, 356 pp.

TREVISAN, Y.P.A., ALMEIDA, A.B.P.F., NAKAZATO, L., PACHECO, T.A., SOUZA, J.I., CANEI, D.H., PEREIRA, M.E., MAIA, M.O., PACHECO, R.C., SOUZA, V.E.R.F., 2020. *Journal of infection in developing countries*. 14, 1431 - 1436.

ZATERKA, S., EISIG, N., (Ed.), 2016. *Tratado de Gastroenterologia – da Graduação a Pós-Graduação*. Atheneu, Brazil, 402 pp.

O **PAPER** será enviado para a Veterinary Parasitology

Eficácia da nitazoxanida em cães naturalmente infectados por *Giardia duodenalis*

Efficacy of nitazoxanide in dogs naturally infected with *Giardia duodenalis*

RESUMO

A *Giardia* é um pequeno protozoário que pode parasitar o intestino delgado e eventualmente o intestino grosso e tal morbidade geralmente é exibida principalmente pela diarreia, embora casos assintomáticos sejam comuns. A enfermidade pode acometer animais domésticos e silvestres. O parasita alcança os órgãos alvo por ingestão de fezes, alimento ou água contaminados. Possui duas formas: cística e trofozoíta, que se desenvolvem no intestino delgado. A depender da capacidade imunológica do portador, da virulência do genótipo do agente envolvido e da carga do mesmo, a infecção poderá ser grave e causar desidratação, letargia, má absorção intestinal crônica ou choque. A doença exhibe potencial zoonótico, sobretudo em contexto epidemiológico favorável. O diagnóstico definitivo pode ser realizado através da flotação fecal em sulfato de zinco ou pelo esfregaço direto em salina, assim como por meio do teste ELISA fecal, enquanto a biópsia duodenal pode colaborar na compreensão etiológica do quadro (duodenite erosiva ou supurativa). O tratamento clínico pode ser bem sucedido através do emprego oral de febendazol, secnidazol, metronidazol ou albendazole. Alguns casos podem evidenciar baixa resposta aos tratamentos convencionais. O prognóstico tende a ser bom, exceto em casos crônicos ou notavelmente graves. O manejo ambiental é de suma importância no combate as reinfecções.

Palavras-chave: diarreia, fezes, epidemiologia, zoonose.

ABSTRACT

Giardia is a small protozoan that can parasitize the small intestine and eventually the large intestine and such morbidity is usually exhibited by diarrhea, although asymptomatic cases are common. The disease can affect domestic and wild animals. The parasite reaches the target organs by ingestion of feces, food or contaminated water. It has two forms: cystic and trophozoite, which develop in the small intestine. Depending on the immunological ability of the carrier, the virulence of the genotype of the agent involved and the load of the carrier, the infection may be severe and cause dehydration, lethargy, chronic intestinal malabsorption or shock. The disease exhibits zoonotic potential, especially in a favorable epidemiological context. The definitive diagnosis can be made through fecal flotation in zinc sulphate or by direct smear in saline, as well as by fecal ELISA, while duodenal biopsy may contribute to the etiologic understanding of the condition (erosive or suppurative duodenitis). Clinical treatment may be successful through oral use of febendazole, metronidazole or albendazole. Some cases may show a low response to conventional treatments. The prognosis tends to be good, except in chronic or notably severe cases. Environmental management is of paramount importance in combating reinfections.

Key words: diarrhea, feces, epidemiology, zoonosis.

4 INTRODUÇÃO

A giardíase é uma zoonose causada pelo protozoário *Giardia intestinalis* (*G. lamblia* ou *G. duodenalis*) (ARRUDA et al., 2008; CAVALINI e ZOOPA, 2011; LENZI, 2013). A doença é endêmica em muitos países do globo e figura como importante causa de morte em determinadas realidades epidemiológicas. Contudo, assim como nas demais infecções parasitárias, a carga parasitária e a competência do sistema imunológico terão correlação com a ocorrência e intensidade dos sinais e sintomas – isto no homem e nos animais. A ingestão de água contaminada por cistos e/ou o contato com fezes de animais parasitados concretizam as vias de infecção ao homem, portanto, o contexto epidemiológico assim como a importância de adequado saneamento básico, são temas diretamente ligados à incidência desta afecção em determinadas populações (SANTOS e CASTRO, 2006; NASCIMENTO, 2009; LENZI, 2013).

Os principais sintomas e sinais exibidos pelos animais acometidos incluem apatia, inapetência, diarreia aguda ou crônica, abatimento brando ou grave, febre, náusea, vômitos, cólica e desconforto abdominal variável, tenesmo variável, perda de peso em casos severos e crônicos, desidratação, hipoglicemia, desequilíbrio eletrolítico e demais complicações. Casos muito graves podem trazer síndrome de má absorção devido lesões em intestino delgado que culminem com fibrose (LENZI, 2013).

A resolução da infecção pode ser alcançada com diferentes medicações. O tratamento convencional inclui o uso de fembendazole, metronidazol, albendazole ou secnidazol, entretanto, diante das diferentes gravidades encontradas nos animais acometidos pela giardíase e também devido notável ocorrência de infecções resistentes, outros princípios ativos tem sido utilizados em tratamento de cães (NASCIMENTO, 2009; PIMENTEL et al., 2011; TAYLOR et al., 2017).

A falha no tratamento por genuína causa, como por exemplo, potencial resistência do agente, pode ser justificada pela biologia multimodal do parasita e pela existência de muitas variantes dentro da mesma espécie patogênica

(diferentes tropismos e virulências). A resistência adquirida através de variadas exposições ao fármaco (terapia de repetição, indução de seleção antigênica capaz de superar os efeitos terapêuticos) figura como outra importante preocupação na busca de alternativas médicas em casos de giardiose recorrente ou crônica (PIMENTEL, et al., 2011; BECKER, 2015). Por se tratar de uma afecção de distribuição global e frequentemente diagnosticada na clínica médica de pequenos animais, há maior viés para a ocorrência de imprudências terapêuticas – inclusive por inadequada adesão ao tratamento por parte do responsável pelo animal – e isto pode acarretar em prejuízos reais como resistência do agente frente às medicações comumente empregadas, embora este tópico seja pouco estudado em infecções protozoárias e mais explorado dentro da bacteriologia e resistência aos antibióticos (CAVALINI e ZOPPA, 2011; PIMENTEL et al., 2011; BECKER, 2015; TAYLOR et al., 2017)

O fenbendazole é uma medicação segura, de baixo custo e eficiente contra a giardiose em cães e em gatos, porém, apesar de menor verificação, porém sem menor relevância, sabe-se que alguns pontuais casos apresentam farmacodermia com o uso do mesmo, onde o emprego da medicação torna-se contraindicado, surgindo a necessidade para outras opções terapêuticas (NITTA et al., 2017). A dose terapêutica é de 50 mg/kg a cada 24 horas por 3 dias e tal ciclo é repetido após 15 dias deste visando otimizar os resultados e agir em diferentes fases da eventual parasitose do paciente. Seu metabolismo é hepático (oxfendazol) e sua excreção biliar, fecal e renal (CAVALINI e ZOPPA, 2011; TAYLOR et al., 2017).

A nitazoxadina é um fármaco antihelmíntico e antiprotozoário de uso humano com apresenta amplo espectro de ação sobre parasitas gastrointestinais e também como incentivador de resposta imune por meio da inibição de componentes essenciais em determinadas infecções virais, como rotavíruses, e bacterianas como *Helicobacter pylori*, *Clostridium perfringens* e *Campylobacter jejuni* (ANDRADE et al., 2010; ANDRADE et al., 2011). Efeitos adversos descritos no homem foram de natureza leve, incluem náusea, vômito, dor abdominal e alteração da coloração urinária e espermática – esta última sem qualquer impacto clínico. Acredita-se que seu mecanismo de ação se dê através da inibição de uma enzima protéica indispensável à vida dos helmintos e estima-

se que sua atuação antiprotozoário seja semelhante. Após a absorção, liga-se às proteínas plasmáticas, tendo uma meia-vida de 1 hora após a ingestão, sendo sua eliminação fecal, urinária e biliar (CIMERMAN et al., 2003; PIMENTEL et al., 2011). Estudos com gatos mostram sua possibilidade terapêutica em casos de Criptosporidiose na dose de 10 a 25 mg/kg a cada 12 a 24 horas, todavia, sua eficiência foi baixa em casos de cães tratados sob a dose de 7,5 mg/kg a cada 12 horas por 3 dias consecutivos diante de infecções naturais por *Cryptosporidium spp*, sem apresentarem efeitos adversos em bioquímica sérica de tais pacientes submetidos a esta dose (CIMERMAN et al., 2003; ANDRADE et al., 2010; ANDRADE et al., 2011; CAVALINI e ZOPPA, 2011; PIMENTEL et al., 2011; GALVÃO et al., 2012; LENZI, 2013).

Estudo clínico realizado no México utilizou a nitazoxanida no tratamento de giardíase em cães de abrigo, em diferentes doses na forma de emprego oral único repetido em 15 dias (37,5 mg/kg, 75 mg/kg e 150 mg/kg) e comparou tais grupos com aqueles animais tratados com febantel associado ao praziquantel e pirantel por 3 dias consecutivos. Todos os cães tiveram adequado controle da infecção, exceto no grupo tratado com a dose de 37,5 mg/kg. Contudo, tal estudo não descreveu efeitos adversos associados à terapêutica, embora as dosagens de enzimas hepáticas tenham permanecido dentro da normalidade. Diante deste cenário e da importância pelo controle da giardíase em animais e no impacto disto sobre a população humana, a nitazoxanida pode significar uma alternativa segura e curativa para a doença desde que sejam bem determinados fatores como a dose ideal, a ocorrência e intensidade de efeitos colaterais e ainda sua eventual toxicidade (PIMENTEL et al., 2011; GALVÃO et al., 2012; LENZI, 2013; BECKER, 2015). Este trabalho teve como objetivo avaliar a eficácia da nitazoxanida em cães naturalmente acometidos por *Giardia spp* por mensuração clínica somada a evidência laboratorial, assim como compreender sua segurança através do estudo de eventuais efeitos colaterais e repercussões sistêmicas indesejadas contando com a realização de exames bioquímicos.

5 MATERIAL E MÉTODO

Cinquenta cães naturalmente positivos para *Giardia* spp, assintomáticos ou sintomáticos, foram incluídos nesse estudo e divididos em 2 grupos: tratados com Fenbendazol (FBZ) ou tratados com Nitaxozanida (NTZ). Todos os procedimentos realizados nessa pesquisa foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade Paulista – UNIP (CEUA – protocolo número 7056220419), de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo CONCEA. Os responsáveis pelos animais assinaram termo de ciência. Vale salientar que os animais não eram positivos para outros parasitismos. O diagnóstico foi realizado por exames coproparasitológicos como a microscopia direta ou método Faust, ou ainda pela detecção de antígenos fecais (complexo antígeno x anticorpo) pela técnica de ELISA. Após 5 a 7 dias do fim dos tratamentos, os animais de ambos os grupos foram testados novamente quanto a presença do patógeno.

5.1 Critérios de inclusão

Os animais deste estudo clínico eram cães domiciliados, tendo no mínimo 2 meses de idade, sem distinção quanto ao gênero, escore corporal, raça ou estado reprodutivo (castrados e intactos), tendo diagnóstico comprovado de *Giardia* spp.

5.2 Critérios de exclusão

Os cães acometidos por doenças preexistentes de natureza grave, tais como hepatopatias, nefropatias, endocrinopatias, neoplasias malignas, assim como filhotes com idade inferior aos 65 dias de vida foram excluídos deste estudo.

5.3 Delineamento experimental

Os 50 animais foram assim distribuídos:

- **Grupo Fenbendazol - FBZ** (25 animais) – todos os animais desse grupo, após diagnóstico, foram tratados com Fenbendazol, na dose usual de 50 mg/kg a cada 24 horas, por 3 dias consecutivos, com repetição após 15 dias, conforme recomendações.

- **Grupo Nitazoxanida - NTZ** (25 animais) – todos os animais desse grupo foram tratados com nitazoxanida em dose oral única de 50 mg/kg.

Os responsáveis pelos animais receberam um questionário com perguntas para que respondessem de forma livre a respeito de potenciais eventos relevantes no decorrer da terapia (vômitos, inapetência, anorexia, desconforto aparente, flatulências excessivas, náusea notável, prostração, excitação, alteração na coloração urinária, ressecamento exagerado das fezes, dentre outros), além de terem sido orientados sobre o acesso remoto com os pesquisadores responsáveis em caso de dúvidas.

Especificamente acerca da necessidade de estabelecimento da segurança farmacológica antes (amostras basais) e após o uso da Nitazoxanida, foram realizados testes bioquímicos referentes a dosagem sérica de ureia e creatinina (análise do perfil renal) e dosagem sérica de fosfatase alcalina - FA e alaninoaminotransferase - ALT (análise do perfil hepático) antes (5 a 7 dias antes do recebimento da medicação) e depois (3 a 5 dias após o recebimento da medicação). Por fim, salienta-se que este trabalho não traz qualquer vínculo com a indústria farmacêutica.

Por fim, este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética para o Uso de Animais em Pesquisa (CEUA) da Universidade Paulista (UNIP), em São Paulo, Brasil sob o número de registro 7056220419.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre os vinte e cinco (25) animais tratados com Nitazoxanida a idade variou de 65 dias a 14 anos (Tabela 1, Figura 1), sendo que e16 animais eram machos e 9 animais eram fêmeas (Tabela 2, Figura 2). Os animais tratados com Fenbendazol (n=25) tinham idade variando entre 6 meses a 12 anos (Tabela 1, Figura 1), sem predileção quanto a raça, sendo 15 machos e 10 fêmeas (Tabela 2, Figura 2), dado que corrobora resultados de QUADROS et al. (2015) que observaram maior ocorrência da infecção em machos. Em conjunto, os animais mais jovens (até 1 ano de idade) e adultos jovens (entre 1 e 6 anos) constituíram, majoritariamente, o grupo de estudo (41/50), em concordância os dados da literatura que indicam maior suscetibilidade dos filhotes e adultos jovens, em relação aos idosos (BELÃO, 2017; DESTRO et al., 2019; MORAES et al., 2019; MORON-SOTO et al., 2017).

Tabela 1. Distribuição dos animais segundo a idade em relação aos grupos de tratamento.

Idade	Tratamento		Total
	Fenbendazol	Nitazoxanida	
Até 1 ano	11	10	21
Entre 1 e 6 anos	9	11	20
Acima de 6 anos	5	4	9

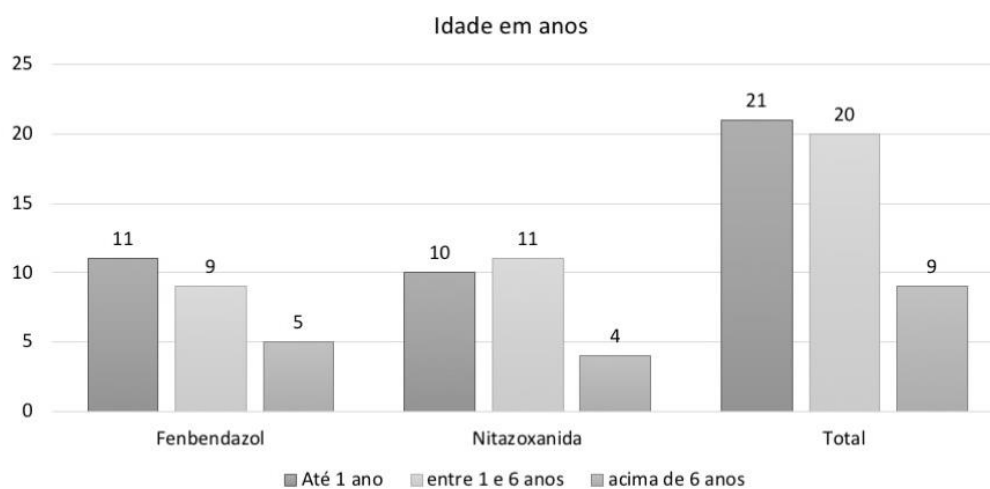


Figura 1. Distribuição percentual dos animais de acordo com a faixa etária.

Tabela 2. Distribuição dos animais de acordo com o sexo e grupos de tratamento.

Grupo	<u>Sexo</u>	
	Fêmeas (%)	Machos (%)
Fenbendazol	10 (40)	15 (60)
Nitazoxamida	9 (36)	16 (64)
Total	19 (38)	31 (62)

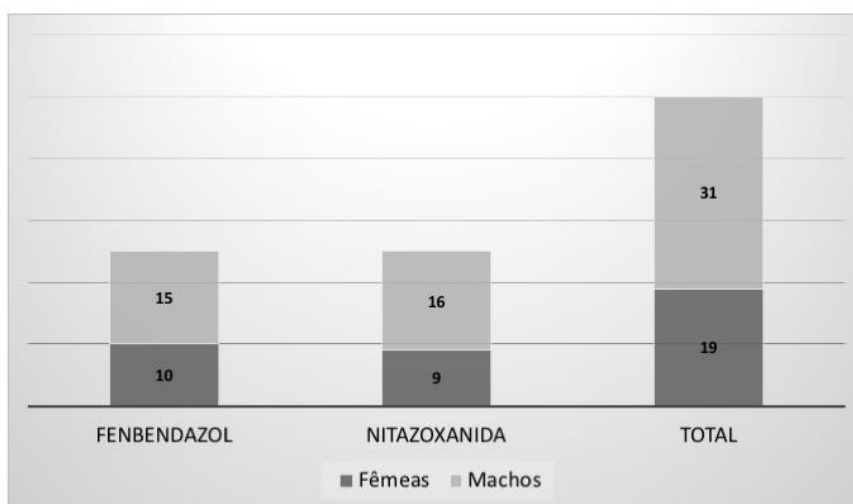


Figura 2. Distribuição percentual dos animais de acordo com o sexo.

Quanto a presença ou ausência de manifestações clínicas, no grupo NTZ, 20 animais eram sintomáticos para a infecção intestinal causada pela giardíase (diarreia) e 5 animais, embora positivos, não exibiam manifestações clínicas.

Em relação à predisposição racial, houve maioria de animais (17) sem raça definida (SRD), seguido pelas raças: Pastor Alemão (4), Poodle Standard (4), Spitz Alemão (4), Boston Terrier (3), Yorkshire Terrier (2), Golden Retriever (2), Bulldog Francês (2), e 1 exemplar Collie, Doberman Pinscher, Dálmata, Welsh Corgi Cardigan, Cocker Spaniel Inglês, Pug, Shih Tzu, Lhasa Apso, Border Collie e Rottweiler (Tabela 3). Estudos anteriores não sugerem predileção quanto a raça, mas apontam que determinadas raças (geralmente aquelas de pequeno porte) podem ser mais diagnosticadas para este parasito devido sua maior propensão a outras doenças intestinais que de alguma forma proporcionem distúrbios de microbiota (disbiose) e conseqüentemente menores possibilidades de debelar facilmente a infecção por *Giardia spp* (colite crônica

em braquicefálicos, insuficiência pancreática no pastor alemão, linfangiectasia em Yorkshire Terrier, dentre outras particularidades) (GRZESKOWIAK, 2015; QUADROS, et al., 2015; SUCHODOLSKI, 2016; MONDO et al., 2019).

Tabela 3. Distribuição dos animais experimentais de acordo com as raças identificadas nos grupos de tratamento.

Raça	Fenbendazol	Nitazoxanida
SRD	9	8
Collie	1	-
Bulldog Frânces	1	1
Boston Terrier	2	1
Spitz Alemão	2	2
Pastor Alemão	1	3
Shih Tzu	1	-
Lhasa Apso	1	-
Maltês	1	-
Poodle Standard	3	1
Labrador Retriever	1	-
Doberman Pinscher	-	1
Rottweiler	-	1
Pug	-	1
Border Collie	-	1
Golden Retriever	-	2
Dálmata	-	1
Welsh Corgi Cardigan	-	1
Cocker Spaniel Inglês	-	1
Yorkshire Terrier	2	-

Conforme a Tabela 3, pode-se notar que a pulverização dos resultados entre variadas raças deve estar associada a moda (atualmente há maior tendência a criação de cães de pequeno porte) e ao perfil socioeconômico (nosso trabalho coletou animais pertencentes a famílias de classe média e classe média-alta) (ARRUDA et al., 2008; ANDRADE et al., 2010; ZATERKA, 2016; COELHO, 2020; TREVISAN et al., 2020).

Após o tratamento, observou-se que 84% (21/25) dos animais tratados com Nitazoxanida apresentaram exame negativo para *Giardia spp*, assim como houve remissão de manifestações clínicas naqueles que as apresentavam (Tabela 4, Figura 3). Apenas 4 animais (16%) tiveram persistência da infecção,

com achados clínicos e exame positivo para *Giardia spp.* A eficácia do tratamento com Fenbendazol foi de 76% (19/25) e a persistência da infecção ocorreu em 24% dos animais (6/25), de forma que a Nitazoxanida mostrou eficácia semelhante ao tratamento convencional (Tabela 4, Figura 3). Corroborando os resultados aqui descritos, MORON-SOTO et al. (2017) testaram 3 doses de Nitazoxanida contra *Giardia spp* em cães, demonstrando eficácia apenas as doses de 75 mg/kg e 150 mg/kg, ou seja, com dose maiores, o que pode resultar em mais efeitos colaterais, embora os autores não relatem claramente sua presença.

Entre os 21 animais tratados com NTZ e devidamente negativados estavam 5 cães com quadro de giardíase persistente após tratamentos anteriores com Fenbendazol e Secnidazol. Vale salientar que os 5 animais assintomáticos se tornaram negativos após o tratamento, sugerindo que a hipótese da Nitazoxanida representar uma alternativa eficaz frente a possível resistência antiparasitária da *Giardia spp* (BELÃO, 2017; DESTRO et al., 2019; MORAES et al., 2019; MORON-SOTO et al., 2017).

Por sua vez, o sucesso do tratamento com Fenbendazol e a segurança verificada pela administração de Fenbendazol são tópicos que vão a favor daquilo já sabido e relatado acerca deste tratamento em doenças parasitárias para cães (MORAES et al., 2019; MORON-SOTO et al., 2017).

Os 4 animais tratados com NTZ que permaneceram positivos recebiam água filtrada para bebida, eram machos, com idades e raças muito distintas. Sugere-se que os machos sejam mais acometidos pela giardíase “multirresistente” em relação as fêmeas, fato que poderia explicar essas infecções persistentes (BELÃO, 2017; DESTRO et al., 2019; MORAES et al., 2019; MORON-SOTO et al., 2017). Esses mesmos animais apresentaram diversos episódios de êmese, dos 4 animais 3 exibiram no mínimo 2 episódios eméticos após algumas horas do emprego da medicação, o que pode ter contribuído para má absorção e, conseqüentemente, má distribuição e biotransformação do fármaco. Nos animais com terapia bem-sucedida (n=21), a êmese pontual ocorreu em 7 animais (30%), porém sem atrapalhar o desempenho do tratamento.

Tabela 4. Número e porcentagem (%) de animais positivos ou negativos para *Giardia spp* após os respectivos tratamentos com Fenbendazol ou Nitazoxanida.

Grupos	Positivos (%)	Negativos (%)
Fenbendazol	6 (24)	19 (76)
Nitazoxanida	4 (16)	21 (84)

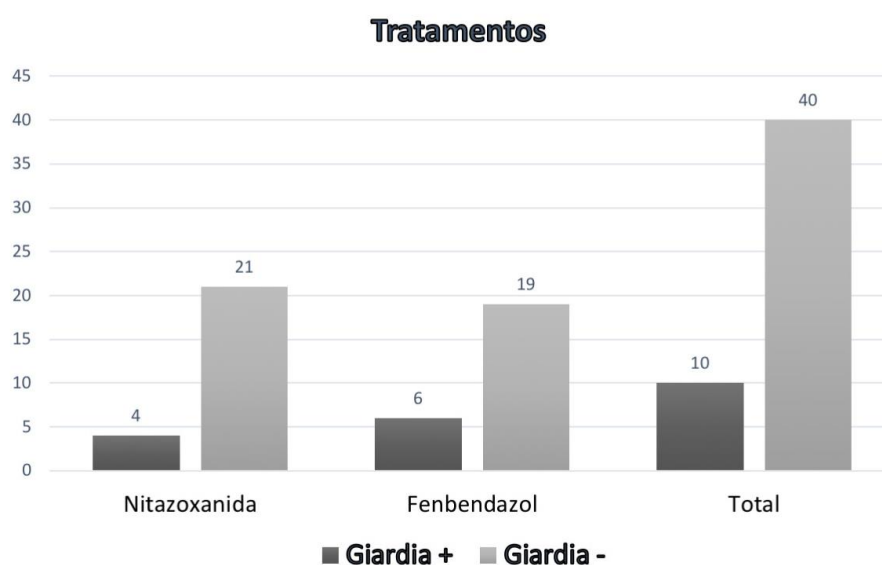


Figura 3. Porcentagens de animais positivos e negativos para *Giardia* após tratamento com Nitazoxanida ou Fenbendazol.

Entre os efeitos colaterais atribuíveis à nitazoxanida, observou-se incidência da êmese em 45% dos animais (11/25), letargia e hiporexia transitória em 32% (8/25), náusea e sialorreia discreta em 8% (2/25) e reação dermatológica aguda com edema facial e urticária em 4% (1/25), sendo esta última alteração notada somente no paciente mais jovem deste grupo (cão da raça poodle, com 65 dias de vida). Tais episódios eméticos cessaram entre 1 e 3 dias. Onze animais (45%) não exibiram qualquer alteração clínica detectável. Dois animais que exibiram quadro importante de êmese, não deram seguimento ao tratamento e ficaram fora da pesquisa e foram devidamente socorridos e orientados pelos pesquisadores deste estudo clínico. Por sua vez, MORON-SOTO et al. (2017) relataram a ocorrência de vômito em apenas um animal tratado com 150 mg/kg de NTZ, contrariando os resultados vistos neste estudo, cuja frequência de vômito atingiu 45% dos cães e foi fator para a exclusão de 2

animais. Menores doses de nitazoxanida podem ser almejadas em futuros estudos que objetivem a manutenção de sua eficácia terapêutica com eventuais menores efeitos colaterais. A mudança de coloração urinária ocorreu em todos os animais deste grupo (25/25) assim como verificado na população humana quando submetida a esta terapia (BELÃO, 2017; DESTRO et al., 2019; MORAES et al., 2019). Os animais do grupo FBZ (Fenbendazol) não exibiram efeitos colaterais.

Indivíduo	Sexo	Ureia 1	Ureia 2	Creat 1	Creat 2	ALT 1	ALT 2	FA 1	FA 2
1	M	28	34	0.9	1.1	71	92	82	94
2	M	18	36	0.7	1.2	71	86	74	92
3	F	22	24	0.8	0.8	74	94	114	120
4	M	14	20	1.1	1.4	104	68	92	100
5	F	22	34	1	0.8	91	82	64	73
6	F	24	32	1.1	0.9	110	104	92	82
7	M	21	22	0.9	1.1	54	101	98	100
8	M	14	23	1.2	1.1	45	104	124	101
9	F	22	28	1.8	1	36	78	100	87
10	M	16	61	1.2	0.6	71	84	71	56
11	M	8	60	0.8	0.6	84	76	122	74
12	M	12	45	1.4	1.2	91	91	141	58
13	F	16	16	1.2	1.6	51	85	145	69
14	M	24	18	1.2	1.4	56	90	101	91
15	F	18	34	1.1	1.4	56	126	91	112
16	M	18	31	1.6	0.4	181	122	94	131
17	M	34	32	0.6	0.7	141	171	74	141
18	F	47	27	0.5	0.8	156	76	72	76
19	F	56	29	0.9	0.9	123	69	114	59
20	M	19	31	1	0.8	141	101	94	64
21	M	22	16	1.1	1.7	120	98	96	76
22	M	31	12	1.3	1.2	121	102	110	83
23	M	16	17	1.3	1	147	76	101	81
24	M	18	22	0.9	0.9	105	76	113	80
25	F	24	28	0.8	0.8	98	74	122	94
VR = Valores de Referência									
VR para cães: ureia 12 a 56 mg/dL, creatinina 0.5 a 1.8 mg/dL, FA 20 a 148 U/L, ALT 0 a 90U/L.									
Entende-se por 1 aquela dosagem sérica realizada antes do emprego da Nitazoxanida e 2 a mensuração após 3 a 5 dias da mesma.									

Quadro 1. Dados bioquímicos dos 25 animais do Grupo NTZ antes e depois da terapia.

Sobre os biomarcadores das funções renal (ureia e creatinina) e hepática (FA e ALT), não foram observadas alterações relevantes, sugerindo a segurança no uso da nitazoxanida (Quadro 1). Ao contrário, o uso de secnidazol, como fármaco empregado em dose única no tratamento de *Giardia spp*, determinou várias alterações bioquímicas como nas transaminases hepáticas (ALT e AST) e nos níveis de triglicérides (GILLIS E WISEMAN, 1996). Ainda sobre vantagens da medicação, podemos inferir maior praticidade além de baixo custo da mesma neste protocolo estudado no presente trabalho (dose única) sendo viável para diferentes perfis comportamentais e ambientais dos animais e dos tutores, assim como apontado em outros modelos clínicos semelhantes (BELÃO, 2017; DESTRO et al., 2019; MORAES et al., 2019; MORON-SOTO et al., 2017).

Considerando que existe um número limitado de fármacos que apresentam atividade giardicida, o emprego de nitazoxanida é uma alternativa interessante para a terapêutica de cães por ser ministrada em dose única e atingir cães que não tenham respondido aos outros tratamentos, apesar de representar uma medicação mais custosa quando comparada ao Fenbendazol. A nitazoxanida é uma medicação antiparasitária que foi eficaz no tratamento de giardíase natural em cães dentro da metodologia deste estudo e a mesma não exibiu relevantes repercussões hepáticas ou renais, embora seja necessária a investigação acerca de novas possibilidades terapêuticas em nível de protocolos deste medicamento para cães com giardíase, assim como outros animais domésticos acometidos por diferentes afecções parasitárias (MORAES et al., 2019; MORON-SOTO et al., 2017).

A mensuração da eficácia dos grupos deu-se através da melhora clínica (basicamente retorno do apetite, controle da diarreia e demais melhorias notadas pelos tutores), exame coproparasitológico (microscopia direta e Faust, no mínimo) e/ou ELISA fecal (detecção antigênica), sendo que a mesma técnica empregada no diagnóstico inicial foi utilizada para confirmação da eficácia após o tratamento.

Este estudo pode encorajar a realização de futuras pesquisas envolvendo gatos (âmbito da medicina felina). Outra possibilidade a ser ponderada por

futuros trabalhos seria a utilização da nitazoxanida contra outros processos parasitários, ou seja, mensurar sua eficácia não só para giardíase.

7 CONCLUSÃO

A Nitazoxanida em dose única mostrou-se eficiente no tratamento de giardíase de causa natural nos cães deste estudo e não ocasionou visível toxicidade renal ou hepática.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, E.C., LEITE, I.C.G., VIEIRA, M.T., COIMBRA, E.S., TIBIRICA, S.H.C., RODRIGUES, V.O., 2011. Ensaio clínico randomizado controlado duplo-cego da Nitazoxanida no tratamento do poliparasitismo intestinal. *Caderno de Saúde Coletiva*. 19, 139-146.

ARRUDA, A.A.R., QUADROS, R.M., MARQUES, S.M.T., ROCHA, G.C., 2008. Prevalência de giardíase em crianças e seus cães da periferia urbana de Lages-SC. *Revista da FZVA de Uruguaiana*. 15, 126-134.

BELÃO, B.E., 2017. Eficácia de Métodos Diagnósticos de Giardia spp. em cães: revisão sistemática. Monografia de graduação da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista (UNESP – campus de Araçatuba), orientada pela Profa. Dra. Kátia Denise Saraiva Bresciani.

COELHO, N.M.D., 2020. Fatores de risco para a ocorrência de Giardia duodenalis em crianças e animais de estimação. Tese de Doutorado em Ciência Animal da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Estadual Paulista (UNESP – Campus Araçatuba), orientada pela Profa. Dra. Kátia Denise Saraiva Bresciani.

DESTRO, F.C., FERREIRA, A.P.N., GOMES, M.A., CANGASSÚ, R., ALVES, S.B., 2019. Giardíase: importância na rotina clínica veterinária. *PubVet*. 13,12.1-6.

GILLIS, J.C., WISEMAN, L.R., 1996. Secnidazole: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of protozoal infections and bacterial vaginosis. *Drugs*. 51, 621–638.

GRZESKOWIAK, L., ENDO, A., BEASLEY, S., SALMINEM, S., 2015. Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. *Anaerobe (Elsevier)*. 34, 14-23.

MORAES, L.F., KOZLOWSKI-NETO, V.A., OLIVEIRA, R.M., PROVIDELO, G.A., BABBONI, S.D., FERREIRA, J.C.P., SCHMIDT, E.M.S., 2019. Retrospective and Comparative Study of Giardia sp. Prevalence in Dogs, Cats, and Small Ruminants in Endemic Areas in Different Brazilian States. *Acta Scientiae Veterinariae*. 47, 16-57.

MORON-SOTO, M., GUTIERREZ, L., SUMANO, H., TAPIA, G., ALCALÁ-CANTO, Y., 2017. Efficacy of nitazoxanide to treat natural Giardia infections in dogs. *Parasites & Vectors*. 10, 52.

RYAN, V., ZAHEDI, A. Molecular epidemiology of giardiasis from a veterinary perspective, 2019. *Advances in Parasitology*. 106, 209 - 254.

SUCHODOLSKI, J.S., 2016. Diagnosis and interpretation of intestinal dysbiosis in dogs and cats – Review. *The Veterinary Journal*. 215, 30-37.

TREVISAN, Y.P.A., ALMEIDA, A.B.P.F., NAKAZATO, L., PACHECO, T.A., SOUZA, J.I., CANEI, D.H., PEREIRA, M.E., MAIA, M.O., PACHECO, R.C., SOUZA, V.E.R.F., 2020. *Journal of infection in developing countries*. 14, 1431 - 1436.

QI, M., DONG, H., WANG, R., LI, J., ZHAO, J., ZHANG, L., Luo, J., 2016. Infection rate and genetic diversity of *Giardia duodenalis* in pet and stray dogs in Hainan Province, China. *Parasitology International*. 65, 159 - 162.

QUADROS, R.M., WEISS, P.H.E., MILETTI, L.C., EZEQUIEL, G.W., MARQUES, S.M.T., 2015. Ocorrência de *Giardia duodenalis* em cães domiciliados e apreendidos pelo Centro de Controle de Zoonoses de Lages, Santa Catarina, Brasil. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. 110,127-132.

ZATERKA, S., EISIG, N., (Ed.), 2016. *Tratado de Gastroenterologia – da Graduação a Pós-Graduação*. Atheneu, Brazil, 402 pp.