

AVALIAÇÃO DA NITAZOXANIDA NO TRATAMENTO DA NEUROTOXOPLASMOSE: EMBRIOTOXICIDADE EM ZEBRAFISH (*Danio rerio*)

Data de submissão: 03/02/2025

Data de aceite: 01/04/2025

Gabrielly dos Santos Alves

Universidade Federal de Jataí, Insituto de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina.
Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/6062292616244554>

Vanessa Bridi

Universidade Federal de Jataí, Insituto de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina.
Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/2507549337510476>

Débora Pereira Gomes do Prado

Universidade Federal de Jataí, Insituto de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina.
Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/1564090371585374>

Marillia Lima Costa

Universidade Federal de Jataí, Insituto de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina.
Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/8086940135787765>

Stéfanne Rodrigues Rezende Ferreira

Universidade Federal de Jataí, Insituto de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina.
Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/8396448559063761>

Mônica Rodrigues Ferreira Machado

Universidade Federal de Jataí, Insituto de Biociências, Curso de Ciências Biológicas.
Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/7962178263544668>

Hanstter Hallison Alves Rezende

Universidade Federal de Jataí, Insituto de Ciências da Saúde, Curso de Biomedicina.
Jataí – GO
<http://lattes.cnpq.br/4982752673858886>

RESUMO: A toxoplasmose é uma infecção parasitária mundial, causada pelo parasito *Toxoplasma gondii*. Quando associado ao sistema nervoso central, é denominado neurotoxoplasmose (NTX). Os fármacos atualmente utilizados para o tratamento são a Pirimetamina e a Sulfadiazina, porém pesquisas mostram que a Nitazoxanida (NTZ) apresenta resultados promissores para o tratamento da infecção tanto em sua fase aguda quanto em sua fase crônica. O trabalho teve como objetivo, por meio de revisão bibliográfica da literatura, fazer um levantamento da avaliação da toxicidade da Nitazoxanida, droga utilizada como tratamento alternativo da neurotoxoplasmose, visando buscar ensaios *in vivo*, principalmente em Zebrafish. Trata-se de um trabalho de revisão de literatura sendo realizadas leituras de artigos científicos, que foram pesquisados nas plataformas PubMed, SciELO e LILACS. Foram encontrados seis artigos relacionados à temática desejada e

no fim foram utilizados três destes. Entretanto, não há uma grande variedade de estudos da toxicidade deste fármaco, sendo assim, é de extrema importância para a saúde pública, a análise toxicológica deste medicamento, podendo ser uma forma alternativa eficaz de tratamento para o quadro de neurotoxoplasmose.

PALAVRAS-CHAVE: *Toxoplasma gondii*; Neurotoxoplasmose; Nitazoxanida; Tratamento

EVALUATION OF NITAZOXANIDE IN THE TREATMENT OF NEUROTOXOPLASMOSIS: EMBRYOTOXICITY IN ZEBRAFISH (*Danio rerio*)

ABSTRACT: Toxoplasmosis is a worldwide parasitic infection caused by the parasite *Toxoplasma gondii*. When associated with the central nervous system, it is called neurotoxoplasmosis (NTX). The drugs currently used for treatment are Pyrimethamine and Sulfadiazine, but research has shown that Nitazoxanide (NTZ) shows promising results for treating the infection in both its acute and chronic phases. The aim of this study was, by means of a literature review, to assess the toxicity of Nitazoxanide, a drug used as an alternative treatment for neurotoxoplasmosis, with a view to seeking in vivo tests, mainly on Zebrafish. This is a literature review and scientific articles were read and searched on the PubMed, SciELO and LILACS platforms. Six articles related to the desired theme were found and three of these were used in the end. However, there is not a great variety of studies on the toxicity of this drug, so it is extremely important for public health to carry out a toxicological analysis of this medication, which could be an effective alternative form of treatment for neurotoxoplasmosis.

KEYWORDS: *Toxoplasma gondii*; Neurotoxoplasmosis; Nitazoxanide; Treatment.

INTRODUÇÃO

A Toxoplasmose é uma infecção cosmopolita parasitária que afeta milhões de pessoas no mundo, sendo causada pelo parasito *Toxoplasma gondii*, um protozoário intracelular obrigatório, que pode infectar uma ampla variedade de mamíferos e aves, incluindo o homem. A habilidade de infectar animais ajuda na propagação e permanência do parasito no meio ambiente (Dubey, 2010 apud Prad *et al.*, 2011).

O gato e outros felídeos são os principais vetores deste parasito, sendo os únicos hospedeiros definitivos. Estes animais liberam em suas fezes oocistos não esporulados, no solo estes oocistos passam pelo processo de esporulação, tornando-se infectante ao homem e aos animais (Acha e Szyfres, 2003 apud Prado *et al.*, 2011).

O ciclo biológico deste parasito é heteroxeno e possui duas fases distintas: fase assexuada e fase coccidiana (sexuada). A fase assexuada ocorre nos hospedeiros intermediários (homem, aves, etc), após a ingestão do parasito este invadirá vários tipos de célula do organismo, formando um vacúolo parasitóforo onde sofrerão divisões sucessivas por endodiogenia. A fase coccidiana (sexuada) ocorre nas células epiteliais do intestino delgado de felídeos, onde haverá a formação de merontes, que se diferem em microgametas (masculinos) e macrogametas (femininos), ocorrendo a reprodução sexuada (Neves *et al.*, 2005).

Os seres humanos podem adquirir a infecção através da ingestão de oocistos presentes nos alimentos ou água contaminada, através da ingestão de carne crua ou malcozida contaminada, transfusão de sangue, transplante de órgãos e também pode haver casos congênitos e transplacentários. O contato com jardins, caixas de areia, latas de lixo, moscas, baratas e minhocas contaminadas também causam infecção (Neves *et al.*, 2005).

Em gestantes, este agente pode ocasionar aborto espontâneo, nascimento prematuro, morte neonatal, ou sequelas severas no feto. A incidência da infecção congênita é baixa quando a gestante adquire a toxoplasmose durante o primeiro trimestre e aumenta nos últimos dois trimestres. A infecção no início da gestação tende a levar ao aborto ou sequelas severas, já a infecção tardia leva a sequelas relativamente menos severas (Amendoeira e Camillocura, 2010).

Em certos tecidos, como músculos, cérebro e olhos, os taquizoítos podem se transformar em bradizoítos e formar cistos teciduais, sendo este uma forma de persistência do parasito. Os sintomas clínicos da toxoplasmose variam dependendo da resposta imune do hospedeiro e da localização dos cistos teciduais. Em indivíduos imunocompetentes, a infecção muitas vezes é assintomática ou causa sintomas leves semelhantes aos da gripe (Prado *et al.*, 2011).

A forma mais grave da infecção é encontrada em crianças recém-nascidas, e é caracterizada por encefalite, icterícia, urticária e hepatomegalia. Apresenta também caso grave de evolução em indivíduos imunossuprimidos, entre eles estão os receptores de órgãos, indivíduos em tratamento quimioterápico e aqueles infectados com HIV.

Quando associado ao sistema nervoso central (SNC), é denominado neurotoxoplasmose (NTX). Essa associação pode ocorrer devido a penetração do parasito no cérebro através da disseminação hematogênica ou por invasão direta a partir de lesões teciduais. Uma vez que adentra o SNC, há a formação de cistos teciduais, principalmente nas células neurais, onde persistem por longos períodos (Gouvêa-e-Silva *et al.*, 2019).

Os medicamentos mais utilizados no tratamento da neurotoxoplasmose humana é o complexo terapêutico dos fármacos Sulfadiazina e Pirimetamina, essas duas drogas atuam sinergicamente, resultando em efeitos nos ácidos nucleicos e no material genético do parasito (Nóbrega, 1991; Kadri *et al.*, 2014). Uma forma de tratamento promissor também abordado em estudos é a Nitazoxanida, este fármaco também apresentou a capacidade de reduzir a inflamação na fase aguda e crônica, sendo uma possível forma de tratamento, por apresentar menos efeitos colaterais.

A nitazoxanida e seus metabólitos são reduzidos pela enzima piruvato-ferredoxina-oxidorrredutase (PFOR) por transferência de elétrons, na forma reduzida a nitazoxanida priva os parasitos de suas energias, assim os erradicando. A atividade antiprotozoária da Annita (nitazoxanida) deve-se à interferência na enzima PFOR, bloqueando a transferência de elétrons. Este mecanismo de ação dificulta no desenvolvimento de resistência, e pode não ser o único método de ação da nitazoxanida (Ministério da saúde, 2012).

No entanto, é importante destacar que pode acarretar em efeitos adversos. Os efeitos secundários frequentemente mais associados ao uso da Annita são: gastrointestinais, apresentando leve mal-estar e dor abdominal, glandular, onde o paciente pode apresentar hiperidrose, pode apresentar também aumento ou diminuição de apetite, dor nas costas, febre, disúria, taquicardia e prurido da pele (Ministério da saúde, 2012). Além dos efeitos adversos, a eficácia em condições crônicas da doença, como ocorre na NTX, pode ser reduzida devido a dificuldade de passar pela barreira hematoencefálica

Desta maneira, é de extrema importância para a saúde pública a avaliação de toxicidade de fármacos, como da Nitazoxanida, tendo como objetivo minimizar tais efeitos colaterais nos seres humanos, determinando um limiar da dose, de modo a torná-la mais segura.

O peixe *Danio rerio*, mais conhecido como “Zebrafish” ou “Peixe Zebra”, tem se mostrado um modelo experimental promissor para estudos de embriotoxicidade. Os estudos com embriões de Zebrafish estão se destacando como uma das principais áreas de pesquisa em toxicidade, graças à rápida reprodução dos Zebrafish e sua notável semelhança genômica com os humanos. Essa rapidez na reprodução proporciona uma vantagem em termos de eficácia e velocidade dos testes. Além disso, a possibilidade de acompanhar todo o desenvolvimento dos animais contribui para uma melhor compreensão dos resultados. (Moussa *et al.*, 2018; Truong, 2011).

Com o conhecimento das fases embrionárias do *Danio rerio*, o estudo torna-se possível. A embriogênese do Zebrafish já é bem descrita e definida em sete estágios bem claros: a fase de zigoto, clivagem, blástula, gástrula, segmentação, farínghula e eclosão da larva, sendo estas fases compreendidas entre as primeiras 72 horas pós-fertilização (Kimmel *et al.*, 1995 apud Siebiel; Bonan; Silva, 2015).

Desta forma, esse estudo objetiva, por meio de revisão bibliográfica da literatura, fazer um levantamento da avaliação da toxicidade da Nitazoxanida, droga utilizada como tratamento alternativo da neurotoxoplasmose, visando buscar ensaios *in vivo*, principalmente em Zebrafish.

METODOLOGIA

Tipo de estudo e fonte de dados

Este estudo foi realizado através de uma revisão literária, sendo realizadas leituras de artigos científicos, que foram pesquisados nas plataformas PubMed, SciELO e LILACS. Os descritores utilizados foram verificados por meio de palavras chave, sendo elas: “tratamento da Neurotoxoplasmose”, “nitazoxanida”, “embriotoxicidade” e “tratamentos alternativos”, e na língua inglesa “neurotoxoplasmosis treatment”, “nitazoxanide”, “embryotoxicity” e “alternative treatments”. Através das buscas foi possível encontrar 6 artigos que foram selecionados conforme os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos.

Critério de inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão, todos os artigos que estivessem adequados ao tema e que houvessem sido submetidos a partir de 2020, na língua portuguesa ou inglesa, foram incluídos. Já como critérios de exclusão, artigos que não fossem relacionados ao estudo da toxicidade, ou envolvessem tratamentos com e Nitazoxanida, foram excluídos deste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através das buscas nas bases de dados citadas anteriormente foram encontrados 5 artigos, sendo 2 deles excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, após a leitura dos resumos, sendo utilizados então 3 artigos que cumpriram com os critérios de inclusão (Quadro 1):

Nº de artigos	Ano de publicação	Autores (as)	Título	Objetivo
01	2021	Beatriz Santiago de Matos Monteiro Lira; Valéria Carlos deSousa; Francisco Ítalo de Sousa Brito; André Luis Menezes Carvalho	Nitazoxanida: aspectos gerais, sistemas de liberação e potencial de reposicionamento da molécula.	Abordar os aspectos referentes as características físico-químicas da molécula de Nitazoxanida e sua aplicação no reposicionamento de fármacos.
02	2019	Samy Ibrahim El-Kowrany; AmiraEl-Sayed Abd El Graffar; Zenaib Salah Shoheib; Rasha Fadly Mady; Ghada Ahmed Moawad Gamea	Avaliação da nitazoxanida como novo medicamento para o tratamento da toxoplasmose aguda e crônica.	Avaliar a eficácia potencial da NTZ no tratamento de infecções, agudas e crônicas, por <i>T. gondii</i> em ratos experimentais.
03	2021	Fanghua Gong; Tianzhu Shen; Jiangnan Zhang; Xuye Wang; Guoqiang Fan; Xiaofang Che; Zhaopeng Xu; Kun Jia; Yong Huang; Xiaokun Li; Huiqiang Lu	A nitazoxanida induziu lesão miocárdica em embriões de peixe-zebra ativando a resposta ao estresse oxidativo.	Avaliar a segurança da Nitazoxanida do ponto de vista de alterações morfológicas, defeitos funcionais, proliferação celular, apoptose e níveis de estresse oxidativo no coração durante o desenvolvimento embrionário.

Quadro 1 – Artigos utilizados após a busca e seleção quanto aos critérios.

Fonte: autora

O tratamento mais utilizado para a neurotoxoplasmose humana é a combinação dos fármacos Sulfadiazina e Pirimetamina, onde, a junção desses dois fármacos tem mostrado ser uma boa conduta quando se fala em tratamento a esse parasitismo (Souza e Belfort Jr., 2014). Um tipo de tratamento promissor também abordado em estudo seria a Nitazoxanida, pois apresentou experimentos capazes de reduzir a inflamação na fase aguda e crônica, sendo uma possível nova forma de tratamento devido a menos efeitos colaterais (El-Kowrany *et al.*, 2019).

A Nitazoxanida (NTZ) foi descrita pela primeira vez em 1984 como um fármaco cestocida humano que foi eficaz em dose única contra *Taenia saginata* e *Hymenolepis nana* (Rossignol e Maisonneuve, 1984). Apresenta fórmula molecular C₁₂H₉O₅S, peso molecular de 307,28 g/mol, classe II (baixa solubilidade e alta permeabilidade) no Sistema de Classificação Biofarmacêutica e faixa de pH que garante a estabilidade entre 1-4 (Malesuik *et al.*, 2012). É parcialmente absorvida no trato gastrointestinal, sendo a dose oral excretada na urina e nas fezes. No sangue, forma um metabólito ativo, a tizoxanida, seguido pela formação de conjugados glucorídeos e sulfônicos (Lira *et al.*, 2021). Atua inibindo uma enzima chamada piruvato-ferredoxina oxidorreductase (PFOR), essencial para o metabolismo anaeróbico dos parasitos, interferindo na produção de energia das células dos parasitos, levando a sua morte (Lira *et al.*, 2021).

No estudo realizado por El-Kowrany *et al.* (2019) foram utilizados 225 camundongos albinos suíços machos criados em laboratório (6-8 semanas de idade e pesando 15-25g no momento da infecção). Foram divididos em três principais grupos e subgrupos:

Grupo I	Grupo II	Grupo III
Ia: não infectados	Ila: infecção aguda, tratados com nitazoxanida 100mg/kg/dia	Illa: infecção crônica, tratados com nitazoxanida 100mg/kg/dia
Ib: infectados com 20 cistos / camundongo (infecção aguda)	Ilb: infecção aguda, tratados com nitazoxanida 150mg/kg/dia	IIlb: infecção crônica, tratados com nitazoxanida 150mg/kg/dia
Ic: infectados com 10 cistos/ camundongo (infecção crônica)	IIlc: infecção aguda, tratados com pirimetamina e sulfadiazina	IIIc: infecção crônica, tratados com pirimetamina e sulfadiazina

Quadro 2: separação dos grupos e subgrupos para experimento

Fonte: autora

Os camundongos tratados receberam NTZ a partir do terceiro dia de infecção (infecção aguda) e a partir da quinta semana de infecção (infecção crônica), e continuou durante 14 dias consecutivos. Após o período de tratamento, os efeitos da NTZ foram avaliados em comparação com os efeitos da combinação de pirimetamina-sulfadiazina. Entre os efeitos analisados incluiu-se: taxa de mortalidade (TM), contagem de cistos cerebrais, pontuação inflamatória e estudos imunológicos.

A taxa de mortalidade foi calculada de acordo com a equação:

$$TM= \frac{\text{Número de ratos mortos no momento do sacrifício}}{\text{Número de ratos no início do experimento}} \times 100$$

Número de ratos no início do experimento

A contagem de cistos cerebrais foi detectada por imuno-histoquímica e calculados conforme descrito por Silva e *cols.* (2010). Para a pontuação inflamatória, foi realizada a contagem em corte sagital, analisando também o manguito dos vasos sanguíneos e a infiltração de células inflamatórias nas meninges. Já os estudos imunológicos (estimativa dos níveis de interferon gama e a produção de óxido nítrico sintase) foram realizados por ELISA.

Nos resultados da análise da taxa de mortalidade (TM), no subgrupo controle

infectados (Ib), 11 dos 25 camundongos sucumbiram à infecção com uma TM de 44%. Na infecção aguda, em ambos os subgrupos tratados com NTZ (IIa e IIb) a TM foi de 24% e 20%, respectivamente. No subgrupo IIc, tratado com a combinação pirimetamina-sulfadiazina houve apenas três camundongos perdidos, apresentando uma TM de 12%. No entanto, não houve diferenças significativas entre os subgrupos tratados com NTZ e pirimetamina-sulfadiazina.

Na análise da carga parasitária, o subgrupo controle (Ib) apresentou em média $7,9 \pm 2,7$ cistos por seção sagital. Aqueles tratados com NTZ (IIa e IIb) apresentaram uma redução de 78,2% e 87,3% do número de cistos respectivamente. Aqueles tratados com pirimetamina-sulfadiazina houve uma redução de 94,5% de cistos cerebrais. No entanto, não houve diferenças significativas entre os subgrupos tratados com NTZ e pirimetamina-sulfadiazina.

O subgrupo controle (Ib) apresentou lesões inflamatórias no SNC mais graves e pronunciadas. Aqueles tratados com NTZ 100mg/kg/dia reduziram significativamente a inflamação, com uma média de $1,3 \pm 1,1$. Os tratados com a dose de 150mg/kg/dia houve uma inflamação menos pronunciada e poucas células mononucleadas, com uma média de $0,9 \pm 0,9$. Porém os tratados com pirimetamina-sulfadiazina apresentaram o menor foco de inflamação, com uma média de $0,4 \pm 0,8$. No entanto, não houve diferenças significativas entre os subgrupos tratados com NTZ e pirimetamina-sulfadiazina.

Verificou-se que o subgrupo tratado com pirimetamina-sulfadiazina exibiu os níveis detectáveis mais baixos de IFN- γ sérico, enquanto os ratos de ambos os subgrupos tratados com NTZ (IIa e IIb) exibiram o nível mais elevado de produção de IFN- γ . Os subgrupos tratados com NTZ apresentaram produção aumentada de iNOS em momentos diferentes, já o subgrupo tratado com pirimetamina-sulfadiazina apresentaram um número médio significativamente inferior ao dos tratados com NTZ.

Na análise da infecção crônica, os resultados não apresentaram diferenças significativas entre o tratamento com NTZ e pirimetamina-sulfadiazina, apresentando resultados similares aos da infecção aguda.

Em contrapartida, no estudo realizado por Gong et al. (2021) onde avaliou-se a embriotoxicidade em Zebrafish (*Danio rerio*) em diferentes concentrações, pode-se observar um aumento da taxa de mortalidade e deformidade dependendo da dosagem e do momento de exposição. Houve também uma diminuição na taxa de eclosão de embriões.

A exposição a concentrações mais elevadas de NTZ (acima de 4 mg/L) fez com que os embriões não se desenvolvessem com altas taxas de mortalidade. Foi utilizada então uma concentração apropriada (0-0,2 mg/L) e um tempo de exposição adequado, as quais causassem efeitos de deformidade sem mortalidade significativa.

Os embriões apresentaram diferentes graus de edema pericárdico e hemorragia no

saco vitelino após o tratamento com as diferentes concentrações de NTZ. A hemorragia do saco vitelino dos embriões tratados com concentrações moderadas a altas levou a reduções significativas na taxa de absorção da gema e a uma maior área vitelina que afetou o desenvolvimento do comprimento corporal.

Apresentaram o coração e o sistema circulatório com defeitos, por apresentarem pouca sobreposição entre os átrios e os ventrículos. Em comparação com o grupo controle, o grupo de tratamento com NTZ apresentou um aumento significativo da área pericárdica e uma diminuição da frequência cardíaca. Com base nos resultados, concluiu-se que a NTZ pode reduzir a eficiência do bombeamento do coração de peixes-zebra.

Foi analisada também a proliferação celular e a apoptose das células cardíacas dos peixes, para testar se a NTZ afetou os cardiomiócitos. Comparando com o grupo controle, aqueles tratados com 2,0 mg/L de NTZ apresentaram a sua proliferação inibida. Os resultados também mostraram que havia cardiomiócitos apoptóticos após o tratamento com a NTZ.

A partir da análise dos estudos, observa-se que há uma escassez de trabalhos que visam avaliar a toxicidade da nitazoxanida, principalmente quando se relaciona a testes *in vivo*, a exemplo do Zebrafish, bem como a patologia da neurotoxoplasmose. Contudo, ao compararmos os resultados dos trabalhos eleitos para esta revisão, foi possível demonstrar que há uma toxicidade presente na NTZ, visto que a mesma proporcionou efeitos adversos tais como problemas cardíacos em Zebrafish (Gong *et al.* 2021).

Por outro lado, El-Kowrany *et al.* (2019) obteve resultados bons visto que ao ser comparado com os efeitos da pirimetamina-sulfadiazina não apresentou diferenças significativas. Apesar dos parâmetros avaliados nos dois estudos serem diferentes, tendo apenas a taxa de mortalidade como parâmetro igualitário, pode-se inferir e comprovar que há toxicidade do fármaco, porém que há também eficácia do mesmo, assim como já é sabido atualmente.

Desta maneira, esta revisão se faz importante por, além de reafirmar dados conhecidos, demonstrar que há a necessidade de novos estudos *in vitro* e *in vivo* de toxicidade, eficácia e também de tentativas de reposicionamento de fármacos, utilizando seus princípios ativos para outras patologias ou criando análogos sintéticos dos mesmos. Além disso, esta revisão proporcionou uma abordagem geral de vários parâmetros, como taxa de mortalidade, contagem de cistos cerebrais, análise de pontuação inflamatória, estudos imunológicos e alterações morfológicas, trazendo uma visão mais completa da ação farmacológica da NTZ e proporcionando observar melhor seus pontos positivos e negativos.

CONCLUSÃO

Analisando os achados bibliográficos, conclui-se que a Nitazoxanida apresenta bons resultados para o tratamento da neurotoxoplasmose, podendo aumentar as taxas de sobrevivência, apresentando efeitos citotóxicos semelhantes ao da pirimetamina-sulfadiazina, porém com maiores efeitos benéficos. Entretanto, há uma pequena quantidade de estudos relacionados a testes de toxicidade da NTZ, porém é de extrema importância estudos relacionados a esta temática, visto que o fármaco Nitazoxanida pode ser utilizado para o tratamento da neurotoxoplasmose, até mesmo em mulheres grávidas infectadas.

REFERÊNCIAS

DUBEY, J. P. *et al.* **Seroepidemiology of Toxoplasma gondii in Zoo Animals in Selected Zoos in the Midwestern United States.** Journal of Parasitology, v. 94, n. 3, p. 648-653, 2008.

EI-KOWRANY, S. I. *et al.* **Avaliação da nitazoxanida como novo medicamento para o tratamento da toxoplasmose aguda e crônica.** ScienceDirect, 2019. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X19301949?casa_token=4NnVn7hQVF8AAAAA:CRvuu8DmmUbRIhbgvRDjjPCi-JT6EzoZrRAJl1mCAU9xgtD2whle6FVblBc0HvPKqUqoyyODnr0p. Acesso em: 30 de junho de 2024.

GONG, F. *et al.* **A nitazoxanida induziu lesão miocárdica em embriões de peixe-zebra ativando a resposta ao estresse oxidativo.** Wiley, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jcmm.16922>. Acesso em: 29 de junho de 2024.

GOUVÊA-E-SILVA, L. F. *et al.* **Quality of life and handgrip strength of HIV patients diagnosed with neurotoxoplasmosis.** Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano, v. 21, p. e59185, 2019.

KADRI, D. *et al.* **The potential of quinoline derivatives for the treatment of Toxoplasma gondii infection.** Experimental parasitology, v. 145, p. 135-144, 2014.

LIRA, B. S. M. M. *et al.* **Nitazoxanida: aspectos gerais, sistemas de liberação e potencial de reposicionamento da molécula.** RSD Journal, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/11766>. Acesso em: 28 de junho de 2024.

MOUSSA, E. A. *et al.* **Use of Zebrafish (Danio rerio) Embryos as a Model to Assess Effects of Mercury on Developing Skeletal Muscle: A Morphometric and Immunohistochemical Study.** International Journal of Morphology, v. 36, n. 3, p. 901-908, 2018.

NEVES, *et al.* Parasitologia Humana. 11^a ed. São Paulo: Atheneu, 2005.