

## EFEITO DO TRATAMENTO COM NITAZOXANIDA NA CRIPTOSPORIDIOSE CANINA

Fabiola Faria Pimentel<sup>1</sup>  
Adriana Jardim de Almeida<sup>2</sup>  
Francisco Carlos Rodrigues de Oliveira<sup>3</sup>  
Bianca Brand Ederli<sup>4</sup>

PIMENTEL, F. F.; ALMEIDA, A. J. de; OLIVEIRA, F. C. R. de; EDERLI, B. B. Efeito do tratamento com nitazoxanida na criptosporidiose canina. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR*, Umuarama, v. 14, n. 2, p. 107-112, jul./dez. 2011.

**RESUMO:** O presente estudo teve como objetivo verificar a eficácia da nitazoxanida no tratamento da criptosporidiose canina, bem como as prováveis alterações na bioquímica das funções hepática e renal após a administração da droga. Para tanto, amostras fecais e sanguíneas de 10 animais foram coletadas e analisadas por meio da técnica de Ziehl Neelsen modificada. Os animais positivos foram divididos em grupo controle e grupo tratado. O grupo de animais tratados recebeu 7,5mg/Kg de nitazoxanida, a cada 12 horas, durante três dias consecutivos. O sangue para análise da bioquímica sérica foi coletado da veia cefálica antes e após a terapia. O tratamento realizado foi ineficaz no combate do protozoário e os animais não apresentaram alterações na bioquímica sérica após o protocolo terapêutico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cão; *Cryptosporidium*; Terapia.

### EFFECT OF TREATMENT WITH NITAZOXANIDE OF CANINE CRYPTOSPORIDIOSIS

**ABSTRACT:** This study aimed to verify the effectiveness of nitazoxanide in the treatment of cryptosporidiosis in dogs, as well as the likely changes in the biochemistry of liver and kidney after administration of the drug. For this purpose, fecal and blood samples of 10 animals were collected and analyzed by modified Ziehl Neelsen, and positive animals were divided into control group and treated group. The group of treated animals received 7.5 mg / kg nitazoxanide every 12 hours during three consecutive days. The blood serum for biochemical analysis was collected from the cephalic vein before and after therapy. The treatment was ineffective against the parasite and the animals showed no changes in serum biochemistry after the treatment protocol.

**KEYWORDS:** Dog; *Cryptosporidium*; Therapy.

### EFECTO DEL TRATAMIENTO CON NITAZOXANIDA EN LA CRIPTOSPORIDIOSIS CANINA

**RESUMEN:** Este estudio ha tenido como objetivo verificar la eficacia de la nitazoxanida en el tratamiento de criptosporidiosis canina, bien como probables alteraciones en la bioquímica de las funciones hepática y renal tras la administración de la droga. Para tanto, muestras fecales y sanguíneas de 10 animales fueron recolectadas y analizadas por medio de la técnica de Ziehl Neelsen modificada. Los animales positivos fueron divididos en grupo control y grupo tratado. El grupo de animales tratados recibió 7,5mg/Kg de nitazoxanida, a cada 12 horas, durante tres días consecutivos. La sangre para análisis de la bioquímica sérica fue colectada de la vena cefálica antes y después a la terapia. El tratamiento realizado ha sido ineficaz en el combate del protozoario y los animales no presentaron alteraciones en la bioquímica sérica tras el protocolo terapéutico.

**PALABRAS CLAVE:** Perro; *Cryptosporidium*; Terapia.

#### Introdução

O Gênero *Cryptosporidium* foi descrito pela primeira vez pelo parasitologista americano Tyzzer em 1907, em glândulas gástricas de camundongos de laboratório. O parasito foi então denominado *Cryptosporidium muris*. Desde então muitas outras espécies foram diagnosticadas, no entanto, as primeiras evidências deste parasito em cães só foram descritas em 1981, na Escócia (TZIPORI; CAMPBELL, 1981). A criptosporidiose é uma doença de distribuição cosmopolita e o primeiro caso clínico em cães foi relatado em um filhote

de apenas uma semana de idade com diarreia aguda (WILSON et al., 1983).

Protozoários deste Gênero são coccídios que têm ciclo direto como os dos gêneros *Eimeria* e *Isoospora*, entretanto, diferem-se destes, por não apresentarem especificidade parasitária pelos hospedeiros. O parasitismo por estas espécies é observado em animais domésticos, de laboratório, e ainda constitui-se em importante zoonose (OLIVEIRA-SEQUEIRA; AMARANTE, 2001). Este difere dos outros coccídios por sua capacidade de esporular dentro do trato gastrointestinal (OLIVEIRA-SEQUEIRA; AMARANTE,

<sup>1</sup>Graduação em Medicina Veterinária. Av. Alberto Lamego, 2000, Parque Califórnia, Campos dos Goytacazes, RJ – Hospital Veterinário, sala 7. CEP 28013-602. ff-pimentel@hotmail.com.

<sup>2</sup>Professor Associado / Terapêutica Veterinária (DSc). Av. Alberto Lamego, 2000, Parque Califórnia, Campos dos Goytacazes, RJ – Hospital Veterinário, sala 7. CEP 28013-602. jardim@uenf.br

<sup>3</sup>Professor Associado / Clínica Médica de Grandes Animais (DSc). Av. Alberto Lamego, 2000, Parque Califórnia, Campos dos Goytacazes, RJ – Hospital Veterinário, sala . CEP 28013-602

<sup>4</sup>Médica Veterinária autônoma. Av. 13 de Maio, 194, Centro, Campos dos Goytacazes, RJ. CEP: 28010-260. bianca@uenf.br

2001; FAYER, 1997), o que permite a reinfecção no mesmo indivíduo. Isto explica por que indivíduos imunodeprimidos desenvolvem doença persistente mesmo após a ingestão de poucos oocistos (ANDRADE NETO; ASSEF, 1996).

Espécies de *Cryptosporidium* podem ser transmitidas de animais para humanos, de humanos para animais, e de humanos para humanos. A transmissão inter-humana é considerada de grande importância, sendo frequentemente responsável por surtos em hospitais e creches, e pela disseminação intradomiciliar da doença. A água também é uma importante fonte de disseminação, pois os oocistos sobrevivem por longos períodos em ambientes úmidos e frios, sendo resistentes a cloração e a ozonização (ANDRADE NETO; ASSEF, 1996). Estes são também resistentes a outros desinfetantes, como o hidróxido de sódio, fenóis e cresóis, entretanto, são susceptíveis à dessecação e às altas temperaturas (OLIVEIRA-SEQUEIRA; AMARANTE, 2001). As condições ambientais, a presença de animais infectados e a aglomeração ou superlotação de espaços físicos podem favorecer a disseminação dos parasitos numa dada população. A disseminação pode ser controlada adotando medidas profiláticas como água limpa em bebedouros adequados, isto é, com uma altura que impeça os animais neles defecarem; comedouros dispostos de tal maneira que não possam ser contaminados; higiene dos canis, procedendo-se remoção de dejetos para sua incineração e tratamentos dos animais parasitados (LALLO; BONDAN, 2006)

*Cryptosporidium* também é considerado um parasito oportunista; em hospedeiros imunocompetentes a infecção é auto-limitante, com duração de poucos dias a três semanas. Em hospedeiros imunocomprometidos a infecção pode resultar em diarreia crônica debilitante, desidratação, má-absorção, enfraquecimento progressivo e morte (FAYER, et al. 1998). No entanto, em indivíduos muito novos ou velhos ou em tratamento que possa causar imunossupressão são os mais severamente afetados (MORGAN, et al. 2000; MILLER, et al. 2003). Em cães infectados naturalmente, foram isolados oocistos de *C. parvum* e *C. canis*, sendo o *C. muris* encontrado em cães infectados experimentalmente. Dessas três espécies acredita-se que o *C. canis* seja a única clinicamente significativa para cães (MILLER, et al. 2003). Estudos moleculares indicam que cães podem transmitir o genótipo encontrado nos bovinos, o qual já é descrito como patogênico ao homem (ABE, et al. 2002).

Várias drogas foram testadas para o tratamento e controle da criptosporidiose humana e animal sem eficácia comprovada (MEAMAR, et al. 2006). Tzipori (1998) presuppõe que a razão da falência terapêutica deve-se ao fato de o parasito situar-se abaixo da membrana celular (intracelular), mas fora do citoplasma da célula (extracitoplasmático), resultando numa barreira para os medicamentos antimicrobianos e antiparasitários, e que este fato deve ser considerado na investigação de novas drogas terapêuticas. Segundo Ramirez et al. (2004), a administração do antiparasitário, nitazoxanida, em crianças mostrou redução na duração da diarreia e na eliminação de oocistos. A nitazoxanida é o primeiro medicamento com eficácia comprovada contra criptosporidiose humana. Foi lançado no mercado para uso em seres humanos em 1996, com aprovação da Anvisa e entrada no Brasil ao final de 2006, em meados de setembro, com o nome comercial Annita® (ALMIRALL, et al. 2007). Nitazoxanida é uma

nitroiazolil-salicilamida, ativa contra uma ampla variedade de parasitos que infectam animais e humanos. Os estudos clínicos realizados mostram sua atividade contra protozoários (*Cryptosporidium parvum*, *Trichomonas*, *Giardia intestinalis* e *Entamoeba*), helmintos (*Taenia* e *Hymenolepis* spp.) e contra bactérias aeróbicas e anaeróbicas (ROMERO CABELLO, et al. 1997).

O mecanismo de ação da nitazoxanida ocorre por meio da inibição de uma enzima fundamental para o metabolismo energético destes organismos: a Piruvato Ferredoxina Oxidoreductase (PFOR). A nitazoxanida, diferente de outros compostos nitroimidazólicos quimicamente semelhantes, independe da ferredoxina reduzida, isto é, interage diretamente com a PFOR. Após sua absorção, a nitazoxanida sofre, no sangue, uma rápida hidrólise, provocada por esterases plasmáticas, transformando-se em dois principais metabólicos: a desacetil-nitazoxanida, atualmente denominada tizoxanida; e seu glucuronídeo. A tizoxanida é posteriormente metabolizada por glucuronidação, transformando-se em tizoxanida glucuronídeo. Em seguida, sofre metabolização ou é diretamente excretada pela urina e pela bile. Quando a nitazoxanida marcada com radioatividade é administrada oralmente, em torno de 33% é eventualmente excretado na urina (sob forma de tizoxanida glucuronídeo e de metabólitos inativos) e aproximadamente 67% é eliminado nas fezes (BROEKHUYSEN et al., 2000).

O presente estudo teve por objetivo diagnosticar oocistos de *Cryptosporidium* spp. em cães domiciliados, e verificar o efeito da terapia com nitazoxanida (Annita<sup>®</sup>) em cães positivos para *Cryptosporidium* spp. Além disso, procurou-se observar os efeitos desta droga nas funções hepática e renal por meio de alterações na bioquímica sérica antes e após o tratamento.

## Material e Métodos

Foram escolhidos por conveniência 10 cães machos e fêmeas, das raças: Boxer, Bulldog Frances, Bull Terrier, Pug e sem raça definida, com 1 a 10 anos de idade, mantidos em baias de alvenaria e com solário. Estes animais são alimentados com ração comercial seca, e criados em condições higiênico-sanitárias adequadas. As fezes foram coletadas destes animais após a defecação natural, independente do estado clínico e da consistência do material fecal. De todos os animais examinados, nove estavam eliminando oocistos de *Cryptosporidium* spp., esses foram divididos em dois grupos: Grupo 1, os quais receberam tratamento, e Grupo 2, controle. Foram coletadas fezes dos cães, nos dias 0, 2, 3, 4, 11 e 18 (Tabela 1), para a visualização de oocistos, e comparação entre os grupos. As amostras fecais foram armazenadas em coletores plásticos de primeiro uso e individuais. Além disso, foram identificadas, acondicionadas em recipiente isotérmico, e encaminhadas ao Laboratório de Clínica e Cirurgia Animal (LCCA), no Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias (CCTA), Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF).

**Tabela 1:** Delineamento experimental para determinação da eficácia do tratamento da criptosporidiose em cães utilizando-se a nitazoxanida (Annita®).

Procedimentos	Período experimental em dias						
	0 <sup>a</sup>	1 <sup>o</sup>	2 <sup>o</sup>	3 <sup>o</sup>	4 <sup>o</sup>	11 <sup>o</sup>	18 <sup>o</sup>
Bioquímica sérica	X						X
Exame de fezes <sup>b</sup>	X		X	X	X	X	X
Tratamento <sup>c</sup>		X	X	X			

<sup>a</sup>Um dia antes do tratamento

<sup>b</sup>Diagnóstico de oocistos nas fezes através da Técnica de Ziehl Neelsen modificada (Heriksen e Pohlenz, 1981),

<sup>c</sup>Tratamento com 7,5 mg/kg de nitazoxanida a cada 12 horas, durante três dias.

Os animais do grupo 1, foram medicados na dose de 7,5 mg/kg de nitazoxanida<sup>1</sup> na forma de suspensão, a cada 12 horas, durante os dias 1, 2 e 3, do início do experimento. A dosagem do medicamento foi escolhida com base em informações contidas na bula, para uso em crianças, e administrado junto com o alimento. Os cães do grupo 2 não receberam nenhuma droga durante os três dias de tratamento.

As amostras fecais foram processadas para análise qualitativa dos oocistos, utilizando-se a técnica de Ritchie (1948) modificada por Allen e Ridley (1970) para concentração dos oocistos e também pela técnica de Ziehl-Neelsen modificada (Heriksen e Pohlenz, 1981) para coloração dos oocistos. Foram coletados 5 ml de sangue, um dia antes do início do experimento e no 18<sup>o</sup> dia após o tratamento (Tabela 1), por punção da veia cefálica, com auxílio de agulhas hipodérmicas e seringas estéreis e descartáveis 25 x 0,7mm, após correta tricotomia e anti-sepsia da região com álcool iodado. O sangue coletado foi armazenado em tubos siliconizados para obtenção de soro. O material foi identificado e acondicionado em caixa isotérmica e encaminhadas ao Setor de Patologia Clínica (LCCA/CCTA/UENF). O sangue total foi submetido à centrifugação a 1,26 X 10<sup>3</sup>g, por cinco minutos, para obtenção de soro e este congelado a -20°C para posterior realização dos testes bioquímicos. As dosagens bioquímicas foram realizadas por meio da utilização de espectrofotômetro semi-automático<sup>2</sup>. O aparelho foi devidamente programado segundo os protocolos fornecidos pelo fabricante. Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente através do Teste de Fisher, com nível de significância de 5%.

## Resultados e Discussão

Dos 10 animais utilizados para este trabalho de pesquisa, nove (90%) eliminaram oocistos de *Cryptosporidium* em suas fezes (figura 1). Apenas os animais positivos foram encaminhados para o experimento. Através da análise da Tabela 2, observa-se que não houve diferença significativa entre a frequência de animais tratados e de animais não tratados, ou seja, ambos os grupos eliminaram oocistos em suas fezes durante o período experimental, segundo o teste estatístico utilizado.



**Figura 1:** Oocistos de *Cryptosporidium* spp. (setas) observados nas fezes de canino, pela técnica de Ziehl – Neelsen modificada. Obj. 100x

**Tabela 2:** Frequência de oocistos de *Cryptosporidium* spp. em amostras fecais de cães tratados com 7,5 mg/kg de nitazoxanida, a cada 12 horas, três dias consecutivos, durante duas semanas após o início do tratamento e em cães que não receberam o tratamento.

Variáveis	Animais*		Total	Teste de Fisher	Valor de p	Significância 5%
	Positivo	Negativo				
Tratados (n=5)	18 (45%)	02 (5%)	20(50%)	1,00	1,3950	0,8193 – 1,230
Controle (n=4)	18 (45%)	02 (5%)	20(50%)			
<b>Total</b>	<b>36 (90%)</b>	<b>04 (10%)</b>	<b>40(100%)</b>			

\*Dos 10 animais testados, apenas os nove positivos foram utilizados para o experimento.

<sup>1</sup>Annita®, Laboratório Farmoquímica, Rio de Janeiro - RJ

<sup>2</sup>Biosystems®/BTS 310, Labtest, Lagoa Santa-MG

A alta frequência de animais positivos nesta pesquisa pode ser atribuída ao contato direto que os caninos possuem entre si, por residirem no mesmo local. Este fato pode ter favorecido a disseminação do protozoário entre os animais. Outro fator a ser destacado, é que, o canil funciona como hospedagem recebendo animais de diversas raças, idades e condições físicas e ainda recebe constantemente carregamentos de areia provenientes de diversos pontos da cidade, inclusive, de áreas próximas ao rio Paraíba do Sul, onde existem relatos de intensa contaminação por *Cryptosporidium* spp. no solo de suas margens (ALMEIDA, et al. 2008).

Após 18 dias do início do tratamento, todos os animais do grupo 1 e 2 (100%) eliminaram oocistos em suas fezes, o que sugere que o tratamento realizado tenha sido eficaz no combate ao protozoário na dosagem utilizada. Cabe ressaltar que a dose utilizada no experimento (7,5mg/kg) é a mesma indicada para uso pediátrico em humanos, ou seja, estudos futuros, com doses elevadas, deverão ser realizados, na tentativa de obtenção de uma dose adequada à espécie *Canis familiaris*.

Das amostras examinadas, apenas um canino tratado foi considerado negativo nos dias 2 e 11 após o início da terapia, todavia, o mesmo animal voltou a eliminar oocistos no 18º dia. Pode-se observar também que, não foram visualizados oocistos nas fezes de dois animais do grupo controle no 11º dia do experimento. Este fato pode ter ocorrido devido a uma nova infecção ou porque simplesmente os parasitos não foram observados nas amostras coletadas. Segundo Lallo e Bondan (2006), a eliminação de oocistos de *Cryptosporidium* é intermitente, e sua quantidade variável, dependendo da fase do ciclo em que se encontra, assim como da susceptibilidade do hospedeiro à infecção. Portanto, pode-se sugerir que a não eliminação de oocistos por um animal do grupo tratado, nestes dias, provavelmente não ocorreu devido ao tratamento efetuado.

Em uma pesquisa envolvendo o tratamento da diarreia por criptosporidiose em humanos, Abubakar et al. (2007), citam que o tratamento com nitazoxanida resultou em eficácia apenas em pacientes HIV negativos, ou seja, o tratamento com nitazoxanida não foi eficaz em indivíduos HIV positivos com criptosporidiose. No México, Diaz et al.

(2003), obtiveram eficácia no tratamento com nitazoxanida, em crianças com amostras de fezes positivas para parasitas intestinais incluindo *Cryptosporidium parvum*.

Baishanbo et al. (2006), ao testarem a eficácia da nitazoxanida e da paromomicina na criptosporidiose em vias biliares de gerbis imunossuprimidos, verificaram que 79% dos animais infectados, e tratados com nitazoxanida, na dose de 200mg/kg/dia (dose 26 vezes maior que a preconizada para humanos e utilizada neste trabalho de pesquisa), durante 12 dias, não apresentavam o parasita na mucosa do íleo em cortes histológicos. Em um estudo com cultura de células, Giacometti et al. (2000), encontraram resultados semelhantes, onde observaram redução de 56,1% no crescimento de merontes e gametócitos do parasito, ao utilizar concentração de 8mg/L, enquanto que a azitromicina e rifabutina, nas mesmas concentrações, tiveram uma redução no crescimento destes estágios evolutivos do parasito de 25,5 e 22,9%, respectivamente.

Um fato importante a ser ressaltado, é que a invasão das células das microvilosidades intestinais pelo *Cryptosporidium* se caracteriza como intracelular e extracitoplasmática, já que ele se situa na superfície do epitélio intestinal, porém, abaixo da membrana da célula hospedeira. Deste modo, o protozoário é protegido de fatores externos, como a ação das drogas e do sistema imunológico, dificultando o tratamento (ABRAHAMSEN, et al. 2004).

Através dos resultados da análise bioquímica (Tabela 3), pode-se observar que não houve alterações significativas na sorologia dos animais examinados após o tratamento com nitazoxanida. De acordo Lopes et al. (1996) os parâmetros analisados (uréia, creatinina, alanina amino transferase-ALT e fosfatase alcalina) permaneceram dentro dos padrões de normalidade para caninos. Portanto, observa-se que a administração de nitazoxanida em cães, na dosagem de 7,5mg/Kg, não causou danos aparentes no funcionamento dos rins e fígado destes animais. Stockis et al. (2002) avaliaram a tolerabilidade da nitazoxanida, comparativamente com administração de doses crescentes desta droga em humanos, e os resultados evidenciaram boa tolerância à medicação até a dose máxima de 4g, e também não foi encontrada nenhuma alteração significativa nos testes laboratoriais.

**Tabela 3:** Resultados das análises bioquímica do grupo 1, antes e após o tratamento com 7,5 mg/kg de nitazoxanida, a cada 12 horas, durante três dias consecutivos.

Variáveis	Referência	Análise		Valor de p
		Antes <sup>1</sup>	Depois <sup>2</sup>	
Uréia (mg/kg)	21,4 – 59,92	30,2 ± 5,8 (35-20)	32,2± 9,5 (45-22)	0,6989
Creatinina (mg/kg)	0,5 – 1,5	1 ± 0,17 (1,3-0,9)	0,86 ± 0,11 (1-0,7)	0,1546 <sup>3</sup>
Alanina amino transferase (UI/L)	10 -88	35,4 ± 9,8 (22-8)	32,8± 8,7 (22-1)	0,6715
Fosfatase Alcalina(UI/L)	20 -156	46,4 ± 14,06 (61-31)	54,8 ± 14,82 (78-42)	0,3848

<sup>1</sup>Análise no dia anterior ao início do tratamento

<sup>2</sup>Análise no 18º dia após o início do tratamento

<sup>3</sup>Valores do teste de Fisher, transformados em log 10

\*Valores máximo e mínimo entre parênteses

## Conclusão

A nitazoxanida, na dosagem preconizada para crianças, não exerceu efeito no tratamento da criptosporidiose em cães, e nesta dosagem, não provocou lesão hepática e renal nos cães tratados.

## Referências

- ABE, N. et al. Cryptosporidium infection in dogs in Osaka, Japan. **Veterinary Parasitology**, West Lafayette, v. 108, n. 3, p. 185-193, 2002.
- ABRAHAMSEN, M. S. et al. Complete genome sequence of the apicomplexa, *Cryptosporidium parvum*. **Science**, Washington, v. 304, n. 5669, p. 441-445, 2004.
- ABUBAKAR, S. H. et al. Treatment of cryptosporidiosis in immunocompromised individuals: systematic review and meta-analysis. **British Journal of Clinical Pharmacology**, West Sussex, v. 63, n. 4, p. 387-393, 2007.
- ALLEN, A. V. H.; RIDLEY, D. S. Further observations on the formol ether concentration technique parasites. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 23, n. 6, p. 545-546, 1970.
- ALMEIDA, A. J. et al. Contaminação por cryptosporidium spp. às margens do rio Paraíba do sul em Campos dos Goytacazes, RJ. In: FÓRUM TECNORTE DE DESENVOLVIMENTO SÓCIO-ECONÔMICO DA REGIÃO NORTE FLUMINENSE, 2., 2008, Campos dos Goytacazes. **Anais...** Rio de Janeiro: UENF, 2008. CD-ROM.
- ALMIRALL, P. et al. Giardíase, tratar ou não tratar?... E, se tratar, com qual giardicida? **Revista Ação em Parasitoses**, São Paulo, v. 1, n. 1, p. 8-12, 2007.
- ANDRADE NETO, J. L.; ASSEF, M. C. V. Criptosporidiose e microsporidiose. In: VERONESI, R. **Tratado de infectologia**. São Paulo: Ateneu, 1996. p. 1170-1172.
- BAISHANBO, A. et al. Efficacy of nitazoxanide and paromomycin in biliary tract cryptosporidiosis in an immunosuppressed gerbil model. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Oxford, v. 57, n. 2, p. 353-355, 2006.
- BROEKHUYSEN, J. et al. Nitazoxanide: pharmacokinetics and metabolism in man. **International Journal of clinical pharmacology**, Rödermark, v. 38, n. 8, p. 387-394, 2000.
- DIAZ, E. et al. Epidemiology and control of intestinal parasites with nitazoxanide in children in Mexico. **American Journal Tropical Medicine and Hygiene**, Ohio, v. 68, n. 4, p. 384-385, 2003.
- FAYER, R. **Cryptosporidium and cryptosporidiosis**. Florida: CRC Press, 1997. 288 p.
- FAYER, R. et al. Cryptosporidium parvum infection in bovine neonates: dynamic clinical, parasitic and immunologic patterns. **International Journal for Parasitology**, New York, v. 28, n.1, p. 49-56, 1998.
- GIACOMETTI, A. et al. Activity of nitazoxanide alone and in combination with azithromycin and rifabutin against *Cryptosporidium parvum* in cell culture. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, Oxford, v. 45, n. 4, p. 453-456, 2000.
- HENRIKSEN, S. A.; POHLENZ, J. F. L. Staining of cryptosporidia by a modified ziehl-neelsen technique. **Acta Veterinaria Scandinavica**, London, v. 22, n. 3-4, p. 594-596, 1981.
- LALLO, M. A.; BONDAN, E. F. Prevalência de cryptosporidium sp. em cães de instituições da Cidade de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 120-125, 2006.
- LOPES, S. T. A. et al. **Patologia clínica veterinária**. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria, 1996. 165 p. (Circular Técnica).
- MEAMAR, A. R. et al. Cryptosporidium parvum bovine genotype oocysts in the respiratory samples of an AIDS patient: efficacy of treatment with a combination of azithromycin and paromomycin. **Parasitology Research**, Heidelberg, v. 98, n. 6, p. 593-595, 2006.
- MILLER, D. L. et al. Gastrointestinal cryptosporidiosis in a puppy. **Veterinary Parasitology**, West Lafayette, v. 115, n. 3, p. 199-204, 2003.
- MORGAN, U. N. et al. Cryptosporidium spp. In domestic dog the "dog" genotype. **Applied and Environmental Microbiology**, Washington, v. 66, n. 5, p. 2220-2223, 2000.
- OLIVEIRA-SEQUEIRA, T. C. G.; AMARANTE, F. T. **Parasitologia animal**. Rio de Janeiro: EPVB, 2001. 149 p.
- RAMIREZ, N. E. et al. A review of the biology and epidemiology of cryptosporidiosis in humans and animals. **Microbes and Infection**, Paris, v. 6, n. 8, p. 773-785, 2004.
- ROMERO CABELLO, R. et al. Nitazoxanide for the treatment of intestinal protozoan and helminthic infections in México. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 91, n. 6, p. 701-703, 1997.
- STOCKIS, A. et al. Nitazoxanide pharmacokinetics and tolerability in man using single ascending oral doses. **International Journal of Clinical Pharmacology**, Rödermark, v. 40, n. 5, p. 213-220, 2002.
- TZIPORI, S.; CAMPBELL, I. Prevalence of cryptosporidium antibodies in ten animal species. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 14, n. 4, p. 455-456, 1981.
- TZIPORI, S. Cryptosporidiosis: laboratory investigations

and chemotherapy. **Advances Parasitology**, London, v. 40, p. 187-221, 1998.

WILSON, R. B.; HOLSCHER, M. A.; LYLE, S. J.  
Cryptosporidiosis in a pup. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 183, n. 9, p. 1005-1006, 1983.