



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

NARACÉLIA SOUSA BARBOSA TELES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA *MENTHA CRISPA* NO
TRATAMENTO DA GIARDÍASE**

**FORTALEZA
2008**

NARACÉLIA SOUSA BARBOSA TELES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA *MENTHA CRISPA* NO
TRATAMENTO DA GIARDÍASE**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

Co-Orientador: Prof. Dr. Francisco Vagnaldo Fechine Jamacaru

**FORTALEZA
2008**

T272a Teles, Naracélia Sousa Barbosa

Avaliação da eficácia terapêutica da *Mentha crisper* no tratamento da giardíase/ Naracélia Sousa Barbosa Teles. - Fortaleza, 2008.

169 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina.

1. Giardíase 2. *Mentha* 3. Parasitas 4. Antiprotozoários 5. Ensaio Clínico I. Moraes, Maria Elisabete Amaral de (orient.) II. Jamacaru, Francisco Vagnaldo Fachine (co-orient.). III. Título.

CDD 615.32

NARACÉLIA SOUSA BARBOSA TELES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA *MENTHA CRISPA* NO
TRATAMENTO DA GIARDÍASE**

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia.

Data de Aprovação: 20/11/2008

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes
Universidade Federal do Ceará
Orientadora

Prof. Dr. Francisco Vagnaldo Fachine Jamacaru
Universidade Federal do Ceará
Co-Orientador

Profa. Dra. Maria Josefina da Silva
Universidade Federal do Ceará

**Dedico a DEUS, aos meus pais, Jackson (in
memorium) e Airtes, aos meus irmãos, aos meus
avós, Ademar e Cleide e ao Cristiano que
sempre me incentivaram e apoiaram nessa
caminhada.**

AGRADECIMENTOS

Dirijo meus especiais agradecimentos àqueles que tornaram possível à realização deste trabalho;

À *minha mãe*, pela formação moral, cristã e ética;

À minha orientadora *Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes*; que me ensinou e despertou uma paixão pela ensino e pesquisa, além de ser um exemplo de força;

Aos *pacientes* que participaram do estudo;

Aos *professores do Curso de Enfermagem da Universidade Federal do Ceará*, Maria Josefina da Silva e Maira DiCiero;

Aos *professores do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará*, Gisela Camarão, Helena Serra Azul, Pedro Magalhães;

Ao Prof. *Dr. Manoel Odorico de Moraes Filho* por colaborar sempre com os seus ensinamentos enriquecedores que muito contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho;

Ao Prof. *Dr. Fernando Antonio Frota Bezerra*, por sua dedicação, inteligência, simplicidade e carisma;

Ao *Dr. Vagnaldo Fechine* pela colaboração na análise estatística dos dados contidos neste trabalho;

À professora *Dra. Maria Josefina da Silva* e ao *Dr. Francisco Vagnaldo Fechine Jamacaru* por terem aceitado em participar da banca examinadora;

A *Renata Amaral de Moraes* pelo incentivo, a percorrer este trajeto;

Aos *amigos* Adriano Cunha, André, Ana Paula, Ana leite, Gilmara, Ismael, Malu, Maria Teresa, João Crispim, Thaise, e *Dra. Wanda Andrade*;

Aos colegas da Unidade de Farmacologia Clínica, Carlos, D. Bia, Evanir, Fábria, Flávia, Jálber, Naiana, Ronaldo, Gabriela, Isabel, Germana, Paulo, Raimundo, Sr. Francisco e Sr. Dantas;

Aos funcionários do Departamento de Fisiologia e Farmacologia em especial a Aura;

Aos amigos da Pós-Graduação em Farmacologia, Ana Carla, Alcinia Arruda, Cecília Oliveira e Kristiane Mousinho;

Ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), Empresa Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e Instituto Claude Bernard (InCB), por ter colaborado financeiramente no desenvolvimento da pesquisa.

**“As grandes coisas são feitas por pessoas que
tem grandes idéias e saem pelo mundo para
fazer com que seus sonhos se tornem
realidades”**

Ernest Holmes

RESUMO

A infecção por *Giardia lamblia* é endêmica em várias partes do mundo. Estima-se que em torno de 200 milhões de pessoas são parasitadas anualmente, sendo a doença uma importante causa de morbidade em todo o mundo. O tratamento atual da giardíase compreende o uso de vários fármacos. Fitoterápicos formulados com *Mentha crispera* também têm sido empregados como giardicidas, porém a sua eficácia ainda não foi totalmente estabelecida. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar a eficácia terapêutica da *Mentha crispera* na giardíase. A pesquisa consistiu, inicialmente, de um estudo transversal para seleção dos sujeitos portadores de giardíase, bem como para a determinação da prevalência das principais parasitoses intestinais. Em seguida, realizou-se um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em paralelo, com controle ativo, para verificar a eficácia terapêutica da *Mentha crispera* na giardíase. Amostras coprológicas de 1622 pacientes, de ambos os sexos e com idade mínima de cinco anos, foram coletadas no período de maio de 2005 a maio de 2007 para exame coproscópico seriado. Selecionaram-se 96 pacientes portadores de *Giardia lamblia*, os quais foram distribuídos de forma aleatória em dois grupos: Secnidazol, constituído de 50 pacientes tratados com 2 g de secnidazol (Secnidal[®]); e *Mentha crispera*, composto por 46 pacientes medicados com 24 mg de *Mentha crispera* (Giamebil[®]). Os tratamentos foram administrados por via oral e em dose única. Após 7 dias, avaliou-se a cura através do ensaio imunoenzimático (Elisa) em uma amostra fecal fresca. Adicionalmente, os sujeitos foram questionados acerca de possíveis efeitos adversos e responderam a um questionário abordando aspectos socioeconômicos e hidrossanitários. Os resultados do estudo transversal mostraram que a prevalência das enteroparasitoses em geral foi de 47,78%. Os protozoários mais prevalentes foram: *Endolimax nana* (20,47%), *Entamoeba coli* (18,56%), *Giardia lamblia* (7,83%) e *Entamoeba histolytica* (2,22%). Entre os helmintos, os mais prevalentes foram: *Ascaris lumbricoides* (10,36%) e *Trichocephalus trichiurus* (2,59%). Um total de 96 pacientes completaram o ensaio clínico, 50 no grupo Secnidazol e 46 no grupo *Mentha crispera*. Na análise dos dados do ensaio clínico, constatou-se que a taxa de cura observada no grupo Secnidazol (84,00%) foi significativamente maior ($P = 0,0002$) que a verificada no grupo *Mentha crispera* (47,83%). As medicações foram bem toleradas uma vez que foram observados apenas três eventos adversos de intensidade leve. Verificou-se que a ocorrência de dor abdominal foi significativamente maior no grupo *Mentha crispera*. Todavia, o relato de gosto metálico foi significativamente maior no grupo Secnidazol. Por outro lado, a ocorrência de náusea não diferiu significativamente entre os grupos. Os dados do questionário socioeconômico, por sua vez, corroboraram a íntima relação entre pobreza, baixa escolaridade e falta de saneamento e a ocorrência de infecção por *Giardia lamblia*. Conclui-se, pois, que, na dose empregada, o efeito giardicida da *Mentha crispera* é inferior ao do secnidazol.

Palavras-chave: Giardíase. *Mentha*. Parasitas. Antiprotozoários. Ensaio Clínico.

ABSTRACT

Giardia lamblia infection is endemic in lots of parts of the world. It is estimated that around 200 million of people are parasitized every year, being the disease an important reason for morbidity in the entire world. Current treatment for *Giardia* infection in humans involves the use of lots of medication. Phitotherapics formulated with *Mentha crispera* has been used also as giardicides, however its efficacy was not yet established. Hence, the aim of the present study was to evaluate the therapeutic efficacy of *Mentha crispera* in giardiasis. Initially the research constituted a transversal study for selection of subjects with giardiasis, as well as for determination of prevalence of the main intestinal parasitosis. Afterwards it was realized a double-blind, randomized clinical trial with active control to verify the therapeutic efficacy of *Mentha crispera* in giardiasis. Coprological samples of 1622 patients from both sexes and 5-year old minimum age were collected for the period May, 2005 to May, 2007 for serial coproscopy examination. It was selected 96 patients with *Giardia lamblia* who were randomly distributed into two groups: Secnidazol, constituted by 50 patients, who were treated with 2 g of secnidazol (Secnidal[®]); and *Mentha crispera*, constituted by 46 subjects treated with 24 mg of *Mentha crispera* (Giamebil[®]). Treatments were administrated in a single dose orally. After 7 days, cure was evaluated by immunoenzymatic assay (ELISA) in a freshly fecal sample. In addition, subjects were asked for possible side effects, and they answered a questionnaire about hidrosanitary and socioeconomic aspects. Transversal study results showed 47.78% of prevalence of enteroparasitosis in general. More prevalent protozoa were: *Endolimax nana* (20.47%), *Entamoeba coli* (18.56%), *Giardia lamblia* (7.83%), and *Entamoeba histolytica* (2.22%). Among helminthes, the most prevalent were: *Ascaris lumbricoides* (10.36%) and *Trichocephalus trichiurus* (2.59%). During the analysis of the clinical trial, it was found that the cure rate observed in the Secnidazol group (84.00%) was significantly higher ($P = 0.0002$) than that observed in *Mentha crispera* group (47.83%). The medications were well tolerated once it was observed only three low intensity adverse events. It was verified that the occurrence of abdominal pain was significantly higher in *Mentha crispera* group. However, the report of metallic taste was significantly higher in Secnidazol group. On the other side, the occurrence of nausea did not differ significantly between the groups. The data from socioeconomic questionnaire corroborated the relation between poverty, low schoolarity, absence of sanitation, and the occurrence of *Giardia lamblia* infection. It follows therefore that, at the dose used, the giardicide effect of *Mentha crispera* is lower than the secnidazol.

Key words: Giardiasis. Mentha. Parasites. Antiprotozoal Agents . Clinical trial.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
<i>G lamblia</i>	<i>Giardia lamblia</i>
WHO	World Health Organization
P	Nível de significância
pK _a -	Constante de acidez
<i>M. crisper</i>	<i>Mentha crisper</i>
B-HCG	Gonadotrofina coriônica humana
CRF	Formulário de relato de caso
FDA	Food and Drug Administration (Agência Reguladora de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos)
CEP-	Comitê de ética e pesquisa
UFC	Universidade Federal do Ceará
DL	Dose letal
CAGECE	Companhia de água e esgoto do Ceará
EPF	Exame parasitológico de fezes
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
MS	Ministério da saúde
TCLE	Termo de Consentimento livre e esclarecido
LTDA	Limitada
S/A	Sociedade anônima
°C	Grau Celsius
OMS	Organização Mundial de saúde
µm	Micrômetro
cm	Centímetro
g	Gramma
mg	Miligramma
mg/kg	Miligramma por kilogramma
mg/mL	Miligramma por mililitro
SAF	Acetato de Sódio, Ácido Acético e Formaldeído
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
PFOR	Piruvato-Ferredoxina Oxiredutase

LISTA DE FIGURAS

1	Forma trofozoíta do protozoário <i>Giárdia</i> . Fonte: http://www.3dscience.com/.../Protozoa/Giardia.php	27
2	Forma Cística do protozoário <i>Giardia lamblia</i> (400X). Fonte: Rocha <i>et al.</i> (2008).....	28
3	Cistos de <i>Giardia lamblia</i> (1000X) corados pelo lugol mostrando a presença de núcleos (1) axonemas, (2) corpos parabasais, (3) em forma de vírgula, cruzando os axonemas. Fonte: Rocha <i>et al.</i> (2008).....	28
4	Ciclo biológico da <i>Giardia lamblia</i> . Fonte: Albuquerque <i>et al.</i> (2008).....	30
5	Estrutura Química do Metronidazol.....	42
6	Estrutura Química do Tinidazol.....	45
7	Estrutura Química do Secnidazol.....	47
8	Estrutura molecular da Furazolidona.....	49
9	Estrutura molecular da Quinacrina.....	50
10	Estrutura molecular do Albendazol.....	52
11	Estrutura molecular da Nitazoxanida.....	53
12	Período de inflorescência da <i>Mentha crispa</i> . Fonte: http://aoki2.si.gunma-u.ac.jp/.../HTMLs/crispa.html	56
13	Caule e folhas da <i>Mentha crispa</i> . Fonte: http://aoki2.gunma-u.ac.jp/.../HTMLs/crispa.html	57
14	Localização das comunidades estudadas. Fonte: http://maps.google.com.br	64
15	Medicamentos do estudo: A – Teste (<i>Mentha crispa</i>); B – Controle positivo (Secnidazol suspensão); C – Controle positivo (Secnidazol comprimido).....	65
16	Fluxograma do delineamento do Estudo Clínico.....	74
17	Demonstra que 847 indivíduos apresentaram o exame parasitológico de fezes negativo para qualquer infecção parasitária, o número de indivíduos monoparasitados foi de 542, um total de 206 pacientes apresentaram infecção por dois tipos de parasitas distintos e em 27 pacientes foi encontrado três associações de protozoários e helmintos.....	83
18	Fluxograma representando o acompanhamento dos pacientes do ensaio clínico durante o período de tratamento.....	89
19	Avaliação da eficácia terapêutica da <i>Mentha crispa</i> em relação ao Secnidazol no tratamento da Giardiase através do resultado do exame Elisa em fezes frescas pós-estudo.....	91
20	Padrão de renda familiar dos integrantes do estudo.....	95
21	Padrão de cobertura dos integrantes do estudo no Programa Assistencial do Governo Federal e que influenciou diretamente na renda familiar.....	95
22	Tipo de moradia dos integrantes do estudo, levando-se em consideração o material utilizado como matéria prima principal.....	96

23	Tipo de abastecimento de água nas residências dos integrantes do estudo.....	97
24	Tipos de tratamento de água de consumo dos integrantes do estudo.....	97
25	Tipos de destino do lixo produzido pelos integrantes do estudo.....	98
26	Destino de fezes e urina dos integrantes do estudo.....	98
27	Grau de cobertura do Programa de Saúde da Família dos pacientes integrantes do estudo.....	99

LISTA DE TABELAS

1	Composição da amostra estudada de acordo com o gênero e faixa etária	81
2	Prevalência de enteroparasitoses em indivíduos com idade maior ou igual a 5 anos residentes na periferia de Fortaleza e municípios da região metropolitana (2005 – 2007).....	82
3	Prevalência de enteroparasitoses, de acordo com a faixa etária, em indivíduos residentes na periferia de Fortaleza e municípios da Região Metropolitana (2005 – 2007).....	84
4	Prevalência de enteroparasitoses em geral de acordo com o gênero em indivíduos com idade maior ou igual a 5 anos residentes na periferia de Fortaleza e municípios da Região Metropolitana (2005 – 2007).....	85
5	Prevalência de enteroparasitoses, conforme o gênero, em indivíduos com idade maior ou igual a 5 anos residentes na periferia de Fortaleza e municípios da Região Metropolitana (2005 – 2007).....	86
6	Número de parasitas por pessoa, de acordo com o gênero, em indivíduos residentes na periferia de Fortaleza e municípios da Região Metropolitana (2005 – 2007).....	87
7	Características dos pacientes do ensaio clínico.....	88
8	Avaliação da eficácia do Giamebil (medicamento em teste) — grupo <i>Mentha crisper</i> — no tratamento da giardíase, considerando o Secnidazol como medicamento de referência — grupo Secnidazol —, conforme o resultado do ensaio munoenzimático (ELISA) em amostras de fezes. Dados analisados pelo teste exato de Fisher.....	90
9	Ocorrência de eventos adversos entre os voluntários dos grupos <i>Mentha crisper</i> e Secnidazol.....	92
10	Ocorrência de gosto metálico entre os voluntários dos grupos <i>Mentha crisper</i> e Secnidazol.....	92
11	Ocorrência de dor abdominal entre os voluntários do grupo <i>Mentha crisper</i> e do Secnidazol.....	93
12	Ocorrência de náusea entre os voluntários dos grupos <i>Mentha crisper</i> e Secnidazol.....	93
13	Associação entre o nível de escolaridade e a ocorrência de giardíase.....	94

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	Parasitas Intestinais	18
1.1.1	Ascaridíase	19
1.1.2	Tricuríase	19
1.1.3	Estrongiloidíase	19
1.1.4	Enterobíse	20
1.1.5	Ancilostomíase	20
1.1.6	Himenolepíase	20
1.1.7	Amebíase	21
1.2	Giardíase	21
1.2.1	Importância	21
1.2.2	Histórico	23
1.2.3	Parasita	24
1.2.4	Epidemiologia	24
1.2.5	Morfologia	26
1.2.6	Ciclo Biológico	29
1.2.7	Transmissão	30
1.2.8	Patogenia	32
1.2.9	Sintomatologia	33
1.2.10	Imunopatologia da Giardíase	34
1.2.11	Diagnóstico	36
1.2.12	Metabolismo da <i>Giardia lamblia</i>	38
1.2.13	Prevenção	40
1.3	Fármacos Utilizados no Tratamento das Protozoonoses	41
1.3.1	Metronidazol	42
1.3.2	Tinidazol	44
1.3.3	Secnidazol	46
1.3.4	Furazolidona	48
1.3.5	Quinacrina	50
1.3.6	Albendazol	51
1.3.7	Nitazoxanida	53
1.3.8	<i>Mentha crispera</i>	55

1.4	Justificativa	59
2	OBJETIVOS	62
2.1	Objetivo Geral	62
2.2	Objetivos Específicos	62
3	PROTOCOLO DE ESTUDO	64
3.1	Tipo de Estudo	64
3.2	Local do Estudo	64
3.3	Produtos Estudados	65
3.4	Seleção de Pacientes	66
3.4.1	Critérios de Inclusão.....	67
3.4.2	Critérios de Exclusão.....	67
3.4.3	A Critério do Investigador.....	68
3.4.4	Exames Laboratoriais Pré-Estudo.....	68
3.4.5	Exames Laboratoriais Pós-Estudo.....	68
3.4.6	Critérios para Retirada do Estudo.....	69
3.4.7	Medicações, Tratamentos e Condutas Permitidas e não Permitidas Antes e Durante o Estudo.....	69
3.5	Delineamento do Estudo	69
3.5.1	Estudo Transversal.....	69
3.5.2	Estudo Clínico.....	71
3.6	Etapa Laboratorial	75
3.7	Procedimentos para Monitorar a Adesão do Paciente ao Protocolo	75
3.7.1	Adesão a Terapia.....	75
3.7.2	Adesão a outras Condições/Restrições.....	75
3.8	Avaliação da Segurança	75
3.9	Aspectos Éticos	77
3.9.1	Comitê de Ética em Pesquisa	77
3.10	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	77
3.11	Confidencialidade	78
3.12	Análise Estatística	78
4	RESULTADOS	81
4.1	Estudo Transversal	81

4.2	Avaliação da Eficácia Terapêutica.....	87
4.3	Avaliação da Segurança.....	91
4.4	Avaliação Socioeconômica.....	93
5	DISCUSSÃO.....	101
5.1	Estudo Transversal.....	101
5.2	Ensaio Clínico.....	106
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	112
7	CONCLUSÃO	115
	REFERÊNCIAS.....	117
	APÊNDICE A.....	137
	APÊNDICE B.....	140
	APÊNDICE C.....	143
	APÊNDICE D.....	154
	ANEXO A.....	158
	ANEXO B.....	159

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Parasitas Intestinais

Parasitismo é a associação entre seres vivos, na qual existe uma unilateralidade de benefícios, sendo um dos associados prejudicado nessa relação. Desse modo, surge o parasita, agente agressor e o hospedeiro agente que abriga o hospedeiro (NEVES, 2005; SANTO *et al.*, 2006).

No momento em que surge essa relação, é relevante estudar os aspectos envolvidos entre o parasita e o hospedeiro. Entre estes, as más instalações sanitárias e maus hábitos de higiene favorecem a ocorrência de parasitoses em determinadas regiões. Portanto, para estudar adequadamente esta distribuição geográfica, utiliza-se à epidemiologia, que é a ciência que estuda a distribuição de doenças ou enfermidades e de seus determinantes na população humana, chamados de fatores de risco, tendo como objetivo principal à explicitação de que as doenças não ocorrem por acaso ou de forma aleatória em uma comunidade (ROBBINS *et al.*, 1996; SANTO *et al.*, 2006).

As parasitoses intestinais, em geral, são transmitidas por contato direto fecal-oral ou contaminação de alimentos e água em ambientes com condições sanitárias inadequadas. A população de baixa renda que reside em ambientes de alta contaminação, com aglomeração intensa de pessoas, sem acesso a saneamento e coleta do lixo, tem um maior risco de se infectar. Fatores próprios do hospedeiro e dos parasitas contribuem para a instalação e a gravidade da doença (MOTTA; SILVA, 2002).

Os parasitas intestinais estão entre os patógenos mais freqüentemente encontrados em seres humanos. Dentre os helmintos, os mais freqüentes são os nematelmintos *Ascaris lumbricoides* e *Trichuris trichiura* e os ancilostomídeos *Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*. Dentre os protozoários destacam-se *Entamoeba histolytica* e *Giardia duodenalis* (WHO, 1997; FERREIRA, FERREIRA, MONTEIRO, 2000).

Os danos que os enteroparasitas podem causar a seus portadores incluem, entre outros agravos, a obstrução intestinal (*Ascaris lumbricoides*), a desnutrição (*Ascaris lumbricoides* e *Trichuris trichiura*), a anemia por deficiência de ferro (ancilostomídeos) e quadros de diarreia e má absorção (*Entamoeba histolytica* e *Giardia duodenalis*), sendo que as manifestações clínicas são usualmente proporcionais à carga parasitária albergada pelo indivíduo (STEPHENSON, 1987; FERREIRA; FERREIRA; MONTEIRO, 2000).

1.1.1 Ascaridíase

É o parasitismo desenvolvido no homem por um grande nematóide, *Ascaris lumbricoides*. Esta é a mais cosmopolita e a mais freqüente das helmintíases humanas. Na maioria dos casos, a infecção é leve e clinicamente benigna, se bem que um único verme possa responder por acidentes graves, de natureza obstrutiva. Estima-se em seis a média de ascaris por pessoa, mas há também registro na literatura de casos com 500 a 700 parasitas. As crianças pequenas são as mais comumente atingidas, razão pela qual a ascaridíase é assunto de alto interesse pediátrico e social (REY, 2002).

1.1.2 Tricuríase

O *Trichuris trichiura* ou *Trichocephalus trichiura* helminto que se localiza habitualmente no ceco, colo e reto, determina uma infecção geralmente destituída de gravidade. Quando a carga parasitária é alta (> 30.000 ovos/grama de fezes), especialmente em crianças de baixa idade, pode provocar diarreia, enterroragia e prolapso retal (PIRES, 1989).

1.1.3 Estrongiloidíase

Esta infecção parasitária, determinada pelo *Strongyloides stercoralis*, pode produzir quadros clínicos de gravidade variáveis. Hoje é também considerada como doença sexualmente transmissível, causando infecções oportunistas em homossexuais e nos pacientes imunodeprimidos. De modo geral toda sintomatologia

se baseia nas alterações produzidas pelas fêmeas e pelas larvas; estas podem se alojar na parede intestinal e levam ao quadro de grave má-absorção (PIRES, 1989).

1.1.4 Enterobíase

Os vermes adultos habitam o ceco e porções adjacentes do intestino grosso e delgado. As fêmeas, quando totalmente grávidas, migram descendo pelo trato intestinal, saem pelo ânus e depositam seus ovos. Os vermes podem percorrer vários centímetros fora do ânus, depositando seus ovos enquanto se arrastam, ou liberando massa deles quando os vermes secam e literalmente explodem. Os ovos então tornam-se infectantes algumas horas após depositados. A infecções de outras pessoas através de roupas e lençóis contaminados, freqüentemente é a causa de epidemias familiares. Indiscutivelmente, o oxiúro *Enterobius vermicularis* é certamente o helminto mais comum em regiões de clima temperado onde as medidas de saneamento não são relativamente rigorosas. Estima-se que 10% da população pediátrica possa estar infectada nestas regiões (MARKELL; VOGEL, 2003).

1.1.5 Ancilostomíase

É causada por duas espécies de nematódeos: *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*. A infecção ocorre por via percutânea, durante o contato com solo contendo material fecal contaminado com larvas filarióides, ou por via oral, após ingestão dessas larvas. Durante a fase intestinal da infecção, os parasitas adultos aderem à mucosa duodenal, onde causam danos mecânicos e químicos. Por causa das lesões mecânicas, surge diarreia, em geral leve, raramente com sangue, dores abdominais, às vezes no epigástrico, anorexia, náuseas e vômitos, anemia, com melena presente nos casos graves (MOTTA; SILVA, 2002).

1.1.6 Himenolepíase

É uma helmintíase intestinal causada por cestóides das espécies *Hymenolepis nana* e *Hymenolepis diminuta*. A sua transmissão dá-se pela ingestão de ovos embrionados. Os ovos liberam larvas que aderem à parede do intestino

delgado, onde maturam até verme adulto. Quase todos os indivíduos infectados são assintomáticos, no entanto, infecções graves podem causar inflamação intestinal e pequenas ulcerações devido à invasão das vilosidades da mucosa (MOTTA; SILVA, 2002; GENTA, 1993).

1.1.7 Amebíase

Amebíase é a infecção produzida por *Entamoeba histolytica*. Sua importância decorre de ter uma distribuição geográfica de amplitude mundial e elevada incidência. Infecções assintomáticas ou com poucos sintomas constituem a grande maioria dos casos de amebíase, mas podem ocorrer formas latentes que conduzem, mais tarde, a surtos agudos ou, eventualmente, a complicações graves ou fatais (REY, 2002).

1.2 Giardíase

Infecção causada por protozoário que atinge, principalmente, a porção superior do intestino delgado. A maioria das infecções são assintomáticas e ocorrem tanto em adultos quanto em crianças. A infecção sintomática pode apresentar diarreia, acompanhada de dor abdominal. Esse quadro pode ser de natureza crônica, caracterizado por fezes amolecidas, com aspecto gorduroso, fadiga, anorexia, flatulência e distensão abdominal. Anorexia, associada com má absorção, pode ocasionar perda de peso e anemia (BRASIL, 2005).

1.2.1 Importância

A Giardíase, causada por *Giardia lamblia* tem uma distribuição mundial, com maior incidência em regiões tropicais e subtropicais (MANDELL; BENETT; DOLIN, 2002). É o parasita intestinal mais freqüentemente diagnosticado em todo o mundo, varia de 2% a 5% nos países de Primeiro mundo e de 20% a 30% nos países do Terceiro Mundo (ADAM, 1991). A maioria dos indivíduos infectados são assintomáticos, porém, em alguns casos, ocorrem manifestações clínicas, que vão

desde transtornos digestivos passageiros a diarreia crônica e má absorção intestinal (NUNEZ, 2003; HILL, 1993; MARSHALL *et al.*, 1997; ORTEGA; ADAM, 1997).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de 200 milhões de pessoas estão parasitadas (WHO, 1991). A maior prevalência da giardíase ocorre em crianças de oito meses a dez anos de idade. As doenças infecciosas intestinais representavam 8,0% da mortalidade nos menores de 1 ano em 1996 e 4,0% em 2004. No grupo de crianças de 1 a 4 anos, as doenças infecciosas intestinais representam 6,5% das causas de falecimento em 2004. Em 2005, as crianças de 5 a 9 anos atingiram um percentual de 4,0% do total de internações em hospitais públicos e as doenças infecciosas intestinais ocuparam o quarto lugar (17,9%) no número de hospitalizações. Na população de adultos, o número de internações é maior para as mulheres. Excluindo as internações por gravidez e sistema geniturinário, as doenças do sistema digestivo (13,8%) ocupam o terceiro lugar no número de internações em instituições hospitalares públicas. Seguido dos homens que ocupam o segundo lugar no número de hospitalizações (14,6%). À população anciã correspondeu a 10,2% das internações nos hospitais do sistema público de saúde em 2005, por acometimento de doenças do sistema digestivo (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS, 2007).

No Brasil, sua prevalência varia conforme a localidade e as populações estudadas. Na região Nordeste, registraram-se 56% dos falecimentos por doenças infecciosas intestinais. A faixa etária mais atingida é a de pré-escolares e escolares, constituindo-se, nessa população, um sério problema de saúde pública. Estudos da ocorrência da *Giardia lamblia* em crianças de várias regiões do Brasil mostraram prevalência variando de 13,8% a 63,3% (COSTA *et al.*, 1988; TORRES *et al.*, 1991; CURY *et al.*, 1994; GUIMARÃES; SOGAYAR, 1995; OPAS, 2007).

Dentre os enteroparasitas, o protozoário *Giardia lamblia* é considerado importante agente etiológico de diarreia, responsável por vários surtos no mundo, estando entre as três principais causas de morbidade em crianças de zero a cinco anos de idade associado à morte infantil, no Brasil (FRANCO, 1996). E apresenta prevalência de 20 – 60% em algumas áreas (UNGAR *et al.*, 1984; FARTHING, 1989; GOLDIN *et al.*, 1990).

O registro de surtos de doenças transmitidas pela água devido a protozoários e outros agentes etiológicos tem aumentado nos EUA, nos últimos 20 anos, mesmo com regulamentos e medidas cada vez mais restritivos. Durante o período de 1971 a 1985, 502 surtos, provocando 111.228 casos de doença, como a Giardíase, foram reportados pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e pela United States Environmental Protection Agency (USEPA). Desses surtos, 92 (18,3%), envolvendo 24.365 indivíduos, foram atribuídos ao protozoário *Giardia lamblia*, transformando-o na causa identificável predominante das doenças transmitidas pela água (DUBEY; SEER; FAYER, 1990; HELLER, 2004).

1.2.2 Histórico

A *Giardia* foi inicialmente descrita em 1681, por Van Leeuwenhoek, que notou “animalúnculos móveis” a partir de suas próprias fezes diarréicas, e melhor descrita por Lambl em 1859. O gênero foi criado por Kunstler, em 1882, ao observar um flagelado presente no intestino de girinos de anfíbios anuros. Inicialmente a denominação *Cercomonas intestinalis*, em humanos, e *Dimorphus muris* em roedores. Em 1888, Blanchard sugeriu o nome *Giardia intestinalis*, em homenagem a Lambl, que foi modificado para *Giardia duodenalis* em 1902, por Stiles. Subsequentemente, Kofoid e Christiansen propuseram os nomes *Giardia lamblia*, em 1915, e *Giardia entérica* em 1920, respectivamente. A controvérsia a respeito da nomenclatura das espécies de *Giardia* continuou por muitos anos, até que Simon usou critérios morfológicos para distinguir *Giardia lamblia* e *Giardia muris* a de roedores. O nome *Giardia intestinalis* foi utilizado por outros pesquisadores posteriormente, mas o uso de *Giardia lamblia* não foi abandonado (ADAM, 2001; BUSATTI, 2006).

Em 1952, Felice publicou a descrição morfológica detalhada da *Giardia* e finalmente propôs três espécies com base na morfologia do corpo celular, *Giardia duodenalis*, *Giardia muris* e *Giardia agilis* (ADAM, 2001; BUSATTI, 2006). Durante a década de noventa alguns pesquisadores adotaram o nome *Giardia intestinalis* (BUSATTI, 2006), mas atualmente a denominação *Giardia lamblia* continua sendo bem aceita pela literatura científica (ADAM, 2001; BUSATTI, 2006).

1.2.3 Parasita

O termo parasita deriva da clássica palavra grega que é utilizada para se referir a “pessoa que vem para o jantar e não parte mais” ou “pessoa que obtém refeições às expensas públicas” (Clitodemus, em Athenaeus Grammaticus, 378 A.C.). Atualmente é utilizado para se referir aos organismos eucarióticos desde os protozoários unicelulares, como *Giardia lamblia*, até os representantes multicelulares (MCKERROW, 2005; VIANA, 2007).

Parasitismo representa a forma de associação mais estreita e profunda, pois estabelece entre os indivíduos de duas espécies diferentes um contato íntimo e duradouro, em nível histológico. Na maioria dos casos um organismo (o hospedeiro) passa a constituir o meio ecológico onde vive o outro (o parasita). Além disso, criam-se laços de dependência metabólica, ficando o metabolismo do parasita vinculado ao de seu hospedeiro. Essa vinculação é primordialmente de natureza nutritiva: o parasita retira do animal parasitado todos ou grande parte dos materiais de que necessita (REY, 2002).

Denomina-se parasitoses intestinais aquelas infecções cujo agente etiológico, durante o seu ciclo de vida, inclui um período obrigatório de residência dentro do trato alimentar do homem, podendo induzir a alterações patológicas nesse local (WARREN; MAHMOUD 1984; PIRES, 1989). Embora, na maioria das vezes, não se manifestem como doença grave pode em determinadas circunstâncias levar a danos individuais consideráveis e, ainda maior, são as repercussões sócio econômicas especialmente quando analisadas sob o aspecto endêmico (PIRES, 1989).

1.2.4 Epidemiologia

Do ponto de vista epidemiológico, as enteroparasitoses constituem um problema multifatorial ao qual estão associadas variáveis ecológicas, imunológicas, genéticas, fisiológicas, nutricionais e culturais; e o balanço deste conjunto de valores determina a presença ou ausência de enfermidades parasitárias. As condições sanitárias do meio ambiente e, em particular, os hábitos de higiene dos indivíduos

constituem outro fator determinante para a diferente prevalência das parasitoses intestinais (BOTERO; ZULUAGA, 2001; STEPEK *et al.*, 2006; VIANA, 2007). A giardíase é encontrada em todo o mundo, a alta prevalência observada em crianças pode ser devido à falta de hábitos higiênicos nessa idade (NEVES, 2005).

Giardia lamblia é responsável pela diarreia em todo o mundo, tem distribuição geográfica homogênea, mas prevalece em regiões tropicais, subtropicais e localidades pobres de saneamento básico (CONNOR *et al.*, 1997); não devendo ser atribuída a populações carentes, prevalecendo também em comunidades com renda familiar média e alta (MARTINS; TAVARES, 1998).

No Brasil a prevalência é de 4% a 30% (REY, 2002). Enquanto no estado de São Paulo a taxa de prevalência entre pré-escolares é de 32,8% (MARTINS apud TORRES, 1998); em Aracaju, constataram uma prevalência em torno de 50% (MARTINS apud CARDOSO; SANTANA; AGUIAR, 1998). A região Amazônica, apresentou uma prevalência para portadores de *G. lamblia* que variou de 1,5% e 17% (MARTINS, 1998).

A infecção por *Giardia lamblia* é endêmica em várias partes do mundo. Mesmo em países industrializados, como os Estados Unidos, é considerada a enteroparasitose mais freqüente na infância. Nas áreas endêmicas, ocorre principalmente nos primeiros anos de vida. É possível que um menor percentual entre adolescentes e adultos decorra da imunidade adquirida após exposições precoces, resultando em infecções assintomáticas (FARTHING *et al.*, 1986; WEBSTER, 1980; MOTTA; SILVA, 2002). A baixa dose infectante contribui para uma rápida disseminação da infecção nos países pobres, e durante surtos epidêmicos, nos países desenvolvidos (MOTTA; SILVA, 2002).

O mais freqüente dos parasitas flagelados do intestino do homem é a *Giardia lamblia*. Nos países desenvolvidos, incluindo o Reino Unido, Estados Unidos da América, Canadá e Austrália, a *G. lamblia* é o parasita intestinal mais comumente identificado, alcançando taxas de prevalência entre 2 – 7% (ACHA; SYFRES, 1987; THOMPSON *et al.*; 1990). É a causa mais freqüente de surtos epidêmicos de diarreia, relatado nos Estados Unidos (UNGAR *et al.*, 1984). Nos países em

desenvolvimento a giardíase mostra prevalência de 20 – 60% em algumas áreas (UNGAR *et al.*, 1984; FARTHING, 1989; GOLDIN *et al.*, 1990). A maior prevalência da giardíase ocorre em crianças de oito meses a dez anos de idade. No Brasil, sua prevalência varia conforme a localidade, as populações estudadas e a metodologia empregada no estudo. As faixas etárias mais atingidas são as de pré-escolares e escolares. Estudos de ocorrência da *G. lamblia* em crianças de várias regiões do Brasil mostraram prevalência variando de 13,8% a 63,3% (COSTA *et al.*, 1988; TORRES *et al.*, 1991; CURY *et al.*, 1994; GUIMARÃES; SOGAYAR, 1995; BUSATTI, 2006).

No decorrer do século, houve um declínio nas taxas de óbitos por Doenças Infecto-Parasitárias (DIPs), embora tenha sido apenas 10%. Entretanto permanece na terceira posição como causa de internações hospitalares (BRASIL, 2003). Dentre as DIPs, o parasitismo intestinal constitui um sério problema de saúde pública no Brasil, pois está diretamente relacionado as condições sanitárias em que a população vive (BERNE, 2006).

1.2.5 Morfologia

De acordo com a nomenclatura científica a *Giardia lamblia* (*G. lamblia*) pertence ao Reino Protista, Sub-reino Protozoa, ao Filo Sarcocystophora e Sub-filo Mastigophora, à Classe Zoomastigophorea, à Ordem Diplomonadida, à Família Hexamitidae, ao Gênero Giardia e à Espécie *G. intestinalis*. Também chamado de *Giardia duodenalis* ou *Giardia lamblia* e *Lamblia intestinalis* (REY, 2002).

A *Giardia lamblia* apresenta duas formas: o trofozoíta e o cisto. O trofozoíta tem formato de pêra, com simetria bilateral e mede 20 µm de comprimento por 10µm de largura. A fase dorsal é lisa e convexa, enquanto a fase ventral é côncava, apresentando estrutura semelhante a uma ventosa, que é conhecida por várias denominações: disco ventral, adesivo ou suctorial. Abaixo do disco, ainda na parte ventral, é observada a presença de uma ou duas formações paralelas, em forma de vírgula, conhecidas como corpos medianos. No interior do trofozoíta, e localizados na sua parte frontal, são encontrados dois núcleos. O trofozoíta possui ainda quatro pares de flagelos que se originam de blefaroplastos ou corpos basais

situados em pólos anteriores dos dois núcleos, a saber: um par de flagelos anteriores, um par de flagelos ventrais, um par de flagelos posteriores e um par de flagelos caudais (NEVES, 2005) (Figura 1).

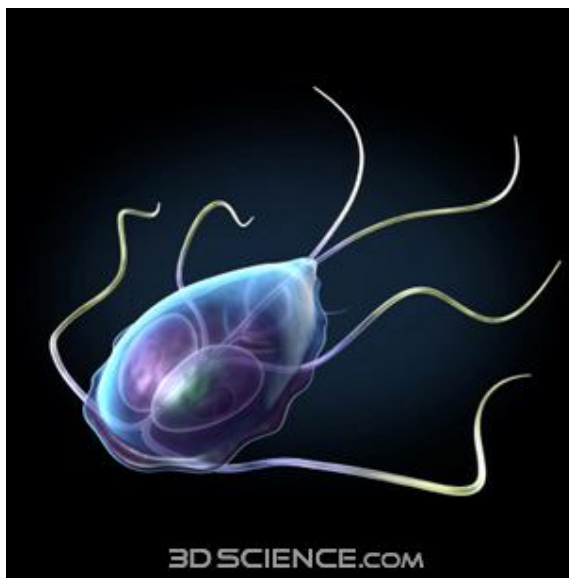


Figura 1 - Protozoário *Giardia lamblia* forma trofozoíta.

Os cistos são elipsóides ou ovóides e medem cerca de 12 μ m de comprimento por 8 μ m de largura (Figura 2). Têm uma membrana externa fina e bem destacada do citoplasma. No seu interior, encontram-se dois ou quatro núcleos pequenos, aproximadamente circulares e com cariossomo central; quatro grupos de axonemas e de corpos parabasais (Figura 3). A disposição, entretanto pode ser irregular, estando ora os quatro núcleos reunidos perto de um dos pólos, ora agrupados aleatoriamente nos dois extremos. O disco ventral é uma estrutura complexa formada de microtúbulos e microfilamentos. Os numerosos microtúbulos se dispõem paralelamente e em espiral, formando uma espécie de parto adjacente à membrana plasmática ventral do trofozoíta. Rodeando o disco, observa-se um fino lábio citoplasmático, denominado franja ventrolateral; esta estrutura é importante para adesão do parasita à mucosa (REY, 2002; NEVES, 2005).

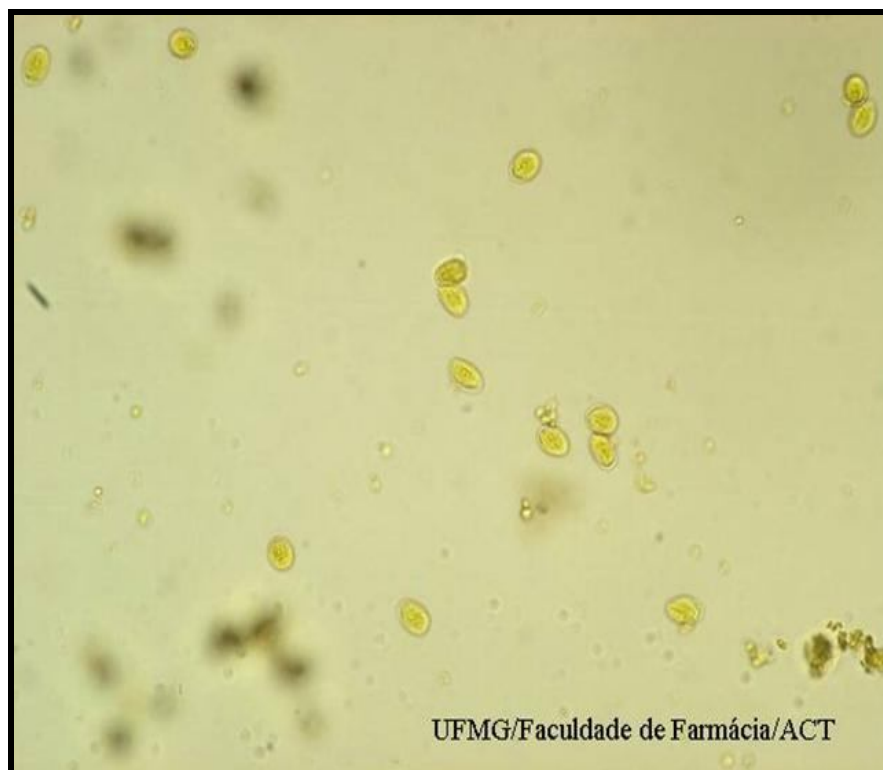


Figura 2 – Forma cística do protozoário *Giardia lamblia* (400X) corados pelo lugol.



Figura 3 - Cistos de *Giardia lamblia* (1000X) corados pelo lugol, mostrando a presença de núcleos (1), axonemas (2) e corpos parabasais (3), em forma de vírgula, cruzando os axonemas.

1.2.6 Ciclo Biológico

G. lamblia é um parasita monoxeno de ciclo biológico direto (Figura 4). A via normal de infecção do homem é a ingestão de cistos. Após a ingestão do cisto, o desencistamento é iniciado no meio ácido do estômago e completado no duodeno e jejuno, onde ocorre a colonização nas microvilosidades das células da mucosa do intestino delgado pelos trofozoítas. A forma cística é a forma de resistência do parasita e é ela que infecta o homem através da ingestão de água e alimentos contaminados (NEVES, 2005; FONTENELE, 2006).

Além de viverem no duodeno e jejuno, os trofozoítas podem ser encontrados nos condutos biliares e na vesícula biliar, por que encontram grande abundância de fosfolípidos, necessários a estrutura da membrana celular e que o parasita é incapaz de sintetizar (REY, 2002).

Os trofozoítas se reproduzem assexuadamente por divisão binária longitudinal: Após a divisão nuclear e duplicação das organelas ocorre à divisão do citoplasma, resultando assim dois trofozoítas binucleados. O ciclo se completa pelo encistamento do parasita e sua eliminação para o meio exterior juntamente com as fezes. Tal processo inicia-se no ceco. O mecanismo de invasão do parasita aos tecidos não está claro (NEVES, 2005).

Os trofozoítas aderem em grande número à superfície da mucosa graças ao disco suctorial que possuem. Os parasitas chegam a formar um revestimento extenso a tal ponto, que, segundo alguns autores, seriam capazes de interferir na absorção das gorduras e vitaminas lipossolúveis, especialmente a vitamina A (REY, 2002).

Estudos histológicos demonstraram claramente a presença de trofozoítas invadindo a mucosa e correlacionaram esse processo com sintomas gastrintestinais e/ou esteatorreia. Farthing (1989), argumenta que uma das razões da invasão é a destruição das microvilosidades da membrana durante o processo de fixação, alterando as condições na luz intestinal que poderiam prejudicar a digestão e

absorção de nutrientes (BRANDBORG *et al.*, 1967; SAHA *et al.*, 1977; MOTTA, 2002; FONTENELE, 2006).

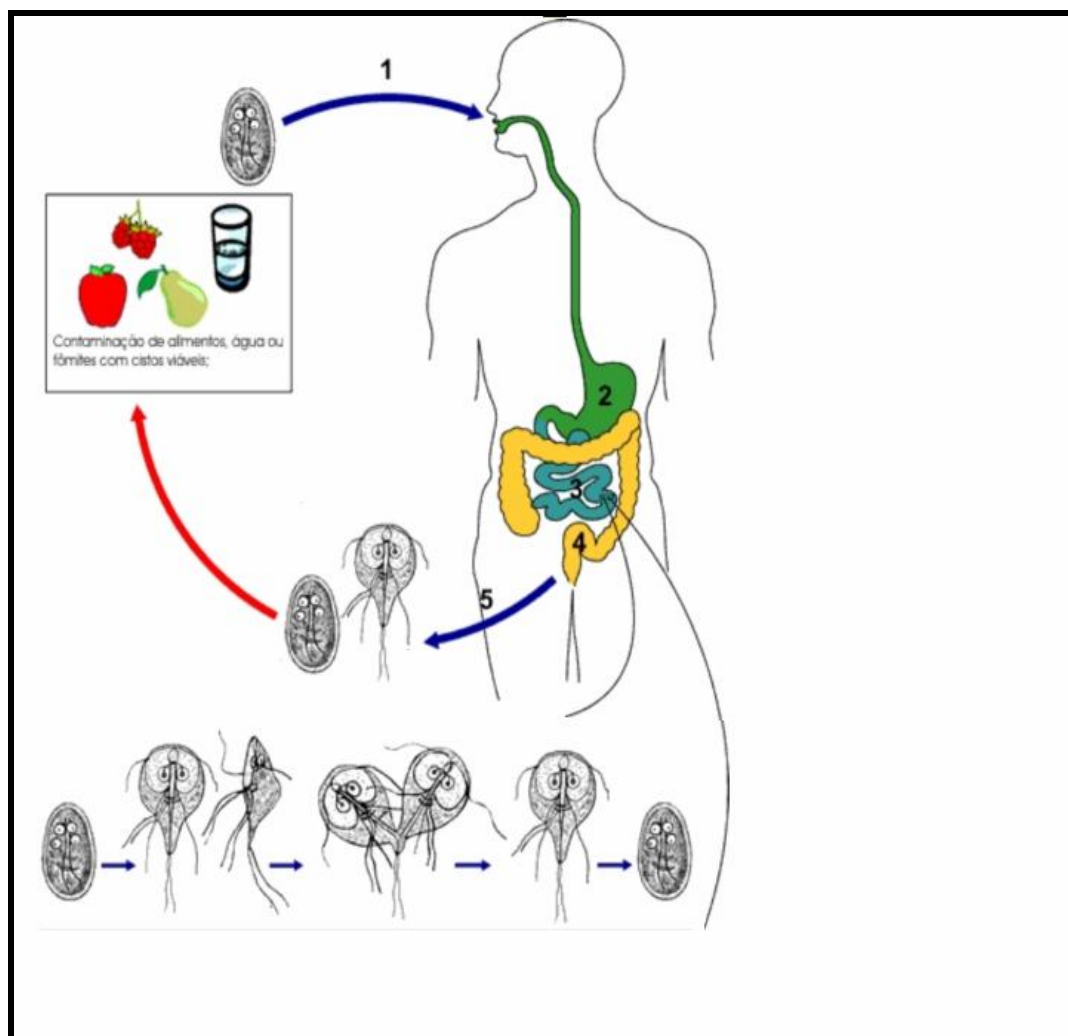


Figura 4 - Ciclo biológico da *Giardia lamblia*

Nota: mostra que a contaminação do hospedeiro ocorre por ingestão de alimentos, água ou fômites contaminados com cistos viáveis do parasita (1). O desencistamento é iniciado no estômago (meio ácido) e termina no duodeno e jejuno (2). A colonização do intestino delgado pelas formas trofozoítas (3). Encistamento do parasita principalmente na região do ceco (4). Eliminação do parasita para o meio externo juntamente com as fezes (5).

1.2.7 Transmissão

Depois de um período de incubação que varia de 5 a 25 dias, com uma média de 7 a 10 dias, podem aparecer infecções sintomáticas típicas. A transmissão de *Giardia lamblia* de pessoa a pessoa ocorre por transferência de cistos presentes

nas fezes de um indivíduo infectado, através do mecanismo mão-boca. É provável que as pessoas infectadas, porém assintomáticas (situação muito comum) sejam mais importantes na transmissão do agente do que aquelas pessoas que apresentam diarreia (infecção sintomática). As concentrações de cloro utilizadas para o tratamento da água não matam os cistos da *Giardia*, especialmente se a água for fria; água não filtrada proveniente de córregos e rios expostos à contaminação por fezes dos seres humanos e dos animais constitui uma fonte de infecção comum (MORAES; GOULART; LEITE, 2000; BRITO; BASTOS, 2006; MEYERS; KUHARIC; HOLMES, 1977; STEVENS; MAHMOUD, 1980).

A *Giardia lamblia* não é transmitida através do sangue. Pode ser transmitida através da colocação de algo na boca que entrou em contato com fezes contaminadas; da ingestão de água contaminada por *Giardia lamblia*; água de piscinas, lagos, rios, fontes, banheiras, reservatórios de água que possam estar contaminadas por fezes de animais e/ou seres humanos infectados ou através da ingestão de alimentos mal cozidos contaminado por *Giardia lamblia* e por contato sexual oral-anal. Categorias de alto risco incluem crianças pequenas, pacientes imunocomprometidos e pessoas que ainda não foram expostas ao parasita (MORAES *et al.*, 2000; BRITO, 2006; MEYERS, 1977; STEVENS, 1980). Em numerosos animais, foram encontrados hospedando a *Giardia lamblia* e a contaminação da água por fezes desses animais é um outro meio de transmissão em humanos (DE CARLI, 2001; BRITO, 2006).

Apenas 10 cistos ingeridos podem estabelecer uma infecção; são encontrados nas fezes do hospedeiro entre o quinto e décimo dia de infecção. É capaz de sobreviver em ambiente externo, úmido e frio, por longos períodos, porém são susceptíveis a dissecação no meio externo e temperaturas elevadas. Os trofozoítas, formas que causam a doença, é extremamente lábil, dura somente algumas horas fora do hospedeiro (MOTTA; SILVA, 2002; ERLANDSEN; MEYER, 1984; BARR *et al.*, 1992; RENDTORFF, 1954; TIMOTHY; DAVID; HILL, 2001).

1.2.8 Patogenia

A infecção assintomática é a forma mais comum, principalmente nas áreas onde o parasita é endêmico (FARTHING, 1996; MOTTA; SILVA, 2002). Não está claro se portadores crônicos têm episódios diarréicos transitórios não percebidos ou se a infecção foi adquirida recentemente sem produzir sintoma (FARTHING, 1995; MOTTA; SILVA, 2002). Isso pode ocorrer devido a fatores do hospedeiro, mecanismos de defesa imunes e não imunes, ou à virulência do parasita. (FARTHING, 1996; MOTTA; SILVA, 2002).

O mecanismo pelo qual a *Giardia lamblia* causa diarréia e má absorção intestinal permanece controverso e é provável que seja multifatorial (WEBSTER, 1980; MOTTA; SILVA, 2002). Ela pode produzir vários graus de dano à mucosa e, ao mesmo tempo, propiciar condições na luz intestinal que poderiam prejudicar a digestão e a absorção de nutrientes (KATELARIS; FARTHING, 1992; MOTTA, 2002).

Os fatores mucosos envolvidos na diarréia por Giardíase são as alterações na morfologia da mucosa, na atividade das dissacaridases e na absorção intestinal. Apesar de ser um parasita predominantemente luminal, os trofozoítas aderem à mucosa e alteram a sua arquitetura no local da adesão, promovendo atrofia vilositária de graus variáveis e aprofundamento das criptas, fato observado em modelos animais (MOTTA *et al.*, 1991; BURET *et al.*, 1992). Essa anormalidade morfológica tem como conseqüências funcionais à redução da atividade da lactase, da sacarase e da maltase bem como da absorção de água, eletrólitos e glicose (MOTTA, 2002; BURET, 1992; FARTHING, 1997). No entanto, diarréia pode ocorrer na ausência de qualquer alteração microscópica da estrutura intestinal; do mesmo modo a presença de atrofia vilositária parcial moderada ou grave não significa que o indivíduo apresenta diarréia (MOTTA, 2002; FARTHING, 1996).

Os fatores luminais ainda estão pouco elucidados. A giardíase sintomática tem sido associada com grande número de bactérias aeróbicas e anaeróbicas no intestino delgado proximal (TANDON, *et al.*, 1977; TOMKINS *et al.*, 1978; MOTTA;

SILVA, 2002). O sobrecrecimento bacteriano pode causar modificação na arquitetura mucosa semelhante à giardíase (FARTHING, 1995; MOTTA, 2002).

A patogênese dessa infecção tem sido associada com alterações imunológicas sistêmicas e locais através da avaliação da resposta humoral e mediada por células. Uma resposta inflamatória ocorre no intestino delgado durante infecção humana por *Giardia lamblia* caracterizada pelo aumento do número de linfócitos na mucosa e epitélio. Quando a infecção esta resolvida o número de linfócitos diminui (ELIA, 2001; FONTENELE, 2006).

Fatores imunológicos do hospedeiro podem ter importância na determinação do curso da infecção. A IgA secretória parece desempenhar papel protetor mais significativo, pois os trofozoítas tem localização luminal, apesar de relatar-se a presença de uma protease produzida pelo trofozoíta que atua contra a IgA. Pacientes com hipogamaglobulinemia e imunodeficiências variadas geralmente apresentam maior predisposição e manifestações clínicas prolongadas, com baixa resposta terapêutica. Possivelmente, a resposta imune celular atua na produção de IgA secretória anti-giardíase através dos linfócitos T auxiliares (CD4) (MOTTA, 2002).

1.2.9 Sintomatologia

As manifestações clínicas da giardíase variam desde perda de peso e má absorção até diarréia crônica debilitante. Os sintomas típicos da giardíase aparecem entre a primeira e a terceira semanas após a ingestão dos cistos e evidencia-se por diarréia, mal-estar, flatulência, fezes gordurosas e constipação abdominal (HILL, 1993; WOLFE, 1992; GARDNER; HILL, 2001). Contudo, alguns pacientes podem ser assintomáticos e expelir cistos nas fezes (DE CARLI, 2001; BRITO; BASTOS, 2006). Os cistos presentes nas fezes dos seres humanos são mais infectantes do que os provenientes dos animais (MARTINI *et al.*, 1985; BRITO; BASTOS, 2006).

Em algumas pessoas na presença do parasita pode não determinar sintomas, mas, em outras, pode ocasionar severa diarréia, hipogaglobulinemia e má absorção dos nutrientes. Afeta particularmente a assimilação de gorduras, vitamina A e B₁₂, ácido fólico, glicose, lactose e D-xilose (REY, 2002; FONTENELE, 2006), e

menos freqüentemente os folatos. A deficiência de vitamina A também foi associada com giardíase em crianças. A má absorção de D-xilose ocorre em 55% dos parasitados, da vitamina B₁₂ em 60% a 64% destes apresentam esteatorréia (FONTENELE, 2006). É possível que a má absorção seja devida a grande quantidade de parasitas forrando as mucosas intestinal, do duodeno e jejuno (REY, 2002; FONTENELE, 2006).

A giardíase em geral é auto-limitada (a cura ocorre em duas a quatro semanas), e caracteriza-se por diarréia em mais de 90% dos casos (apresentando-se como fezes claras, líquidas, com muco e sem sangue), acompanhada por perda de peso em 60 a 70% dos indivíduos, náuseas, desconforto e distensão abdominal, flatulência. Em 30 a 50% dos casos, a diarréia torna-se persistente e crônica associa-se a esteatorréica, com conseqüente parada ou retardo do crescimento devido à má absorção intestinal (FARTHING, 1996; MOTTA, 2002).

Embora fenômenos de alergia aguda, urticária e outras manifestações cutâneas em indivíduos com *Giardia lamblia* não sejam comuns, diversos trabalhos indicam uma relação com o parasita (DI PRISCO *et al.*, 2000). A urticária é uma manifestação típica de uma reação imunológica causada pela liberação dos mediadores químicos na interação de antígenos específicos com a IgE. A *Giardia lamblia* durante o seu desenvolvimento libera antígenos (Ag) de superfície na mucosa, induzindo a produção de IgE. Pacientes com giardíase apresentam níveis de IgE total elevados, provavelmente devido estimulação policlonal dos linfócitos B. Outra causa provável da elevação de IgE é o dano na mucosa produzido pelo parasita, quando há uma grande absorção dos antígenos de *G. lamblia* pela mucosa (PRISCO *et al.*, 2000; FONTENELE, 2006).

1.2.10 Imunopatologia da Giardíase

Os indivíduos mais susceptíveis à giardíase são aqueles que apresentam imunodeficiência, tais como hipogamaglobulinemia e AIDS (FARTHING, 1990). Apesar de uma imunidade protetora ainda não ter sido demonstrada de forma conclusiva nas infecções humanas por *Giardia lamblia*, o desenvolvimento da resposta imune tem sido sugerido a partir de evidências, tais como: (1) natureza

autolimitante da infecção; (2) a detecção de anticorpos específicos anti-*G. lamblia* nos soros de indivíduos infectados; (3) a participação de monócitos citotóxicos na modulação da resposta imune; (4) a maior susceptibilidade de indivíduos imunocomprometidos à infecção, principalmente os que apresentam hipogamaglobulinemia. Anticorpos IgG, IgM e IgA anti - *G. lamblia* tem sido detectados no soro de indivíduos com giardíase. Além dos anticorpos circulantes, estudos têm se relacionado a participação de IgA secretória na imunidade local ao nível da mucosa intestinal, apesar da sua função ainda não ser bem conhecida (NEVES, 2005). Evidências sugerem que esse anticorpo reduz a capacidade de adesão dos trofozoítas às células do epitélio intestinal. O sistema imune secretório foi implicado nesta proteção (SMITH; KEISTER; ÉLSON, 1993). A imunoglobulina, IgA, é a única que evita penetração de antígenos, tendo como função primária aglutiná-los no epitélio, formando complexos que previnem o desenvolvimento da resposta imunológica adversa (WALKER, 2002; FONTENELE, 2006).

Outro tipo celular presente nas mucosas é o mastócito. Esta célula tem receptores para IgE. Há algumas evidências de que os mastócitos têm uma função no controle da infecção. Eles participam efetivamente no desenvolvimento da hipersensibilidade imediata e hipersensibilidade tipo I (ELIA, 2001; FONTENELE, 2006).

Níveis elevados de IgE (IgE 100UI/ml) no soro ocorrem em muitas doenças parasitárias e alérgicas, principalmente em crianças, dentre elas destacamos a giardíase. *Giardia lamblia* influencia o nível de IgE em pacientes clinicamente sintomáticos. A giardíase está associada com a redução de IgA secretória (intestinal) e níveis baixos de IgE encontradas em pacientes com hipogamaglobulinemia (FONTENELE, 2006). O macrófago, monócito e neutrófilo apresentam citotoxicidade espontânea contra *Giardia lamblia*. (SMITH; KEISTER; ÉLSON, 1993; FARTHING, 1990; FONTENELE, 2006).

A eosinofília (Eosinófilos $> 500/\text{mm}^3$) causada por parasitas é geralmente encontrada nos pacientes infectados com trematódeos, cestódeos e nematódeos. *Giardia lamblia* como causa de eosinofília é referida raramente na literatura. No entanto, alguns trabalhos citam a associação entre giardíase e eosinofília

particularmente em crianças (ARDUAN *et al.*, 1990; DOS SANTOS; VITURI, 1996; FONTENELE, 2006).

1.2.11 Diagnóstico

O diagnóstico dessa protozoonose é realizado através de exames coprológicos, com a identificação de cistos e/ou trofozoítas, confirmando giardíase intestinal (MARTINS; TAVARES, 1998).

O exame de fezes constitui a forma clássica de diagnóstico laboratorial desta parasitose. Em fezes liquefeitas, os métodos de diagnóstico mais utilizados são o método direto, que permite a observação do movimento da forma trofozoítica e o método da hematoxilina férrica que evidencia as estruturas citoplasmáticas e nucleares de ambas as formas de *Giardia lamblia*, enquanto que o material de consistência sólida, o método de concentração de Faust e colaboradores (1970) é o mais indicado (ZIMMERMAN; NEEDHAM, 1995). O método imunoenzimático qualitativo (Ensaio em microplaca Alexon ProSpect Giardia) para a detecção do coproantígeno específico para *G. lamblia* (GSA65) foi recentemente avaliado (ROSOFF, 1989). No Brasil, este teste foi utilizado pela primeira vez em amostras provenientes de pacientes de Belo Horizonte, no Estado de Minas Gerais, mostrando-se específico e sensível para o diagnóstico de giardíase (ROCHA *et al.*, 1989; MACHADO *et al.*, 2001).

Detecção de anticorpos anti-Giardia no soro tem pouca contribuição para o diagnóstico (FARTHING, 1990). A imunoglobulina, IgM, identifica a infecção aguda mesmo nas áreas endêmicas (SULLIVAN *et al.*, 1991). Os títulos são aumentados apenas em indivíduos com infecção contínua, com redução rápida após eliminação da infecção (NASH; HERRINGTON; LEVINE, 1987), mas a sensibilidade e a especificidade diminuem na criança com diarreia persistente (FARTHING, 1996). IgG é encontrada em indivíduos infectados; no entanto, em áreas endêmicas, ela não distingue entre infecção atual e passada, provavelmente devido à exposição contínua (FARTHING, 1996; MOTTA, 2002).

A giardíase também pode ser diagnosticada pela identificação ao microscópio das formas císticas ou trofozoítas presentes nas fezes. Nos esfregaços fecais, os trofozoítas de *Giardia lamblia* são piriformes e binucleados. Os cistos são ovais ou elipsóides; quando corados, podem mostrar uma delicada membrana destacada do citoplasma. No seu interior, encontram-se dois a quatro núcleos, um número variável de fibrilas (axonemas de flagelos) e os corpos escuros em forma de meia-lua situada no pólo oposto aos núcleos. Os cistos, quando corados pela solução de iodo, apresentam uma tonalidade pardacenta, mais ou menos carregada, os axonemas, os corpos parabasais coram-se em negro (DE CARLI, 2001; FONTENELE, 2006).

O exame seriado das fezes é necessário e aumenta a sensibilidade do método. Há um período negativo de 10 dias, durante o qual não há eliminação de parasitas nas fezes. O cuidado a se tomar em relação a esse período é que, na suspeita de *Giardia lamblia*, deve haver maior espaço entre as coletas, em vez de três dias consecutivo, ou então um maior número de coletas (OLIVEIRA; MAEKAWA, 2002). Uma única amostra de fezes pode detectar cerca de 60 a 80% dos casos, com duas amostras de fezes a percentagem de detecção é de 80% a 90% aumentando para 90% quando três amostras distintas são analisadas (GOKA *et al.*, 1990; MOTTA; SILVA, 2002; THIMOTHY *et al.*, 2001).

A excreção de cistos é variável a cada dia, sendo por isso importante que fezes coletadas em dias diferentes sejam examinadas (GOKA *et al.*, 1990). A eliminação de cistos nas fezes pode ocorrer de forma intermitente, denominada de período negativo e pode durar, em média, 10 dias. Além disso, o padrão de excreção de cistos varia de indivíduo para indivíduo, e nos baixos excretores as amostras de fezes podem permanecer negativas por 20 dias consecutivos (NEVES, 2005). Para detectar trofozoítas, é preciso examinar fezes aquosas logo após a sua eliminação (FARTHING, 1996). Trofozoítas também foram encontrados no fluido duodenal em 44% dos casos estudados por Goka *et al.*, esse exame pode ser feito através do enterotest, por tubagem duodenal ou nos pacientes que irão submeter-se à endoscopia digestiva alta. Os métodos invasivos serão usados quando houver forte suspeita diagnóstica, e os exames parasitológicos de fezes forem constantemente negativos (FARTHING, 1996; MOTTA; SILVA, 2002).

Os métodos parasitológicos por microscopia têm sido os mais comumente usados para o diagnóstico da doença. No entanto, esse procedimento requer um técnico experiente para a sua execução e que as fezes contenham cistos intactos. Um teste alternativo é o imunoensaio enzimático (ELISA). Esse procedimento é muito simples de ser executado e apresenta sensibilidade superior quando comparado à microscopia. Amostras fecais são, comumente, examinadas usando variadas técnicas e a exatidão dos resultados depende da habilidade do técnico (SUN, 1977). A detecção de antígenos do organismo, por Elisa, fornece um método alternativo para o estabelecimento de um diagnóstico com alta sensibilidade e especificidade. Utilizando esse método numerosas amostras podem ser testadas rapidamente e objetivamente, e o procedimento é menos trabalhoso quando comparado aos métodos de microscopia (NASH, 1987; JANOFF *et al.*, 1989; STIBBS, 1989).

1.2.12 Metabolismo da *Giardia lamblia*

Ao contrário de outros eucariotos, que primariamente metabolizam carboidratos aerobicamente, *Trichomonas spp.*, *Entamoeba spp.*, e *Giardia spp.* são organismos caracterizados pela ausência de mitocôndrias e de fosforilação oxidativa mediada por citocromos. O metabolismo desses protozoários é fermentativo (mesmo na presença de oxigênio), com a glicólise e a geração de ATP (adenosina trifosfato) dependendo apenas do nível de fosforilação do substrato (BUSATTI, 2006).

A conversão do piruvato a acetil-coenzima A é catalisada por uma enzima, piruvato ferredoxina oxirredutase (TOWNSON *et al.*, 1996), que utiliza a ferredoxina e NAD^+ (nicotidamina adenina dinucleotídeo) como aceptor de elétrons, em substituição ao complexo piruvato desidrogenase (presente nos organismos aeróbicos). O complexo enzimático piruvato: ferredoxina oxirredutase (PFOR) e a proteína ferredoxina são primordiais para a produção de energia em microorganismos anaeróbicos. A glicose não é totalmente oxidada formando acetato, alanina, etanol e CO_2 . O balanço final dos produtos é dependente da tensão de O_2 e da concentração de glicose no meio (ADAM, 2001).

Em condições estritamente anaeróbicas, alanina é o principal produto do metabolismo de carboidrato (EDWARDS *et al.*, 1989; PAGET *et al.*, 1990; PAGET, *et al.*, 1993). Porém, na adição de uma quantidade mínima de O₂ (concentrações abaixo de 0,25 µM), a produção do etanol é estimulada e a produção de alanina é inibida (PAGET *et al.*, 1993). Aumentando-se a concentração de O₂, tanto a produção de alanina quanto a produção de etanol serão inibidas. Para as concentrações de O₂ acima de 0,46 µM, a produção de alanina é completamente inibida, sendo acetato e CO₂ os produtos predominantes do metabolismo energético. No ambiente intestinal a concentração de oxigênio varia de 0 a 60 µM. Estes valores são relevantes, pois os trofozoítas de *Giardia lamblia* necessitam de concentração de oxigênio para se replicarem (ADAM, 2001; BUSATTI, 2006).

Além dos carboidratos, os aminoácidos são importantes componentes no metabolismo energético da *Giardia lamblia*. O uso do aspartato, alanina e arginina de meios extracelulares, bem como o metabolismo glicose-independente, comprovam a importância dos aminoácidos na produção de energia desse parasita (SCHOFIELD *et al.*, 1990; MENDIS *et al.*, 1992, BUSATTI, 2006).

Muitos protozoários patogênicos, incluindo *Giardia lamblia*, dependem do armazenamento de purina e pirimidina, principalmente por não possuírem vias de síntese para as bases nitrogenadas. Além disso, a síntese de DNA (ácido desoxiribonucléico) nestes organismos, depende de desoxinucleotídeos exógenos, já que os trofozoítas de *Giardia lamblia* são deficientes na enzima ribonucleotídeo redutase (BAUM *et al.*, 1989; BUSATTI, 2006).

Várias publicações reportaram variações genéticas entre as amostras de *Giardia lamblia* isoladas do homem. Acredita-se que tais diferenças possam influenciar de forma significativa à epidemiologia e o controle da Giardíase, especialmente quanto à susceptibilidade do hospedeiro, à virulência, à sensibilidade a drogas, à antigenicidade e ao desenvolvimento “*in vivo*” e “*in vitro*” (THOMPSON; REYNOLDSON; MENDES, 1993). Embora tenham sido obtidos avanços no isolamento e caracterização de amostras de *Giardia*, poucos são os estudos no que concerne a quimioterapia deste parasita que infecta cerca de 1 bilhão de pessoas por ano (WRIGHT *et al.*, 2003; BUSATTI, 2006).

1.2.13 Prevenção

A principal ação contra protozoonoses intestinais e seus agentes etiológicos é sem dúvida a profilaxia. Em termos de saúde pública, um serviço de esgoto e água adequados para o uso da população inclusive a agricultura já representaria um avanço imenso no controle das parasitoses intestinais, somado a melhoria da educação, principalmente sanitária (MARTINS, 1998).

Cistos de *Giardia lamblia* são significativamente removíveis por filtração apesar de serem reconhecidamente resistentes a cloração (LECHEVALLIER; NORTON, 1995; HELLER *et al.*, 2004). Portanto fica evidente que somente as abordagens no âmbito da educação sanitária tem efeito para redução do percentual de pacientes contaminados com *Giardia lamblia*.

Para que haja um controle da Giardíase são necessárias as seguintes medidas:

- Evitar contato com animais infectados, uma vez constatado que o animal está infectado, não levá-lo para defecar em ambientes públicos evitando assim a contaminação ambiental;
- Evitar a ingestão de água e alimentos contaminados;
- Destruir ou remover os cistos infectantes da água e do alimento através da filtração, coloração ou fervura;
- Descontaminação do ambiente com a utilização de desinfetantes a base de amônia quartenária ou alcatrão de pinho;
- Tratamento de esgoto;
- Efetiva vigilância sanitária, treinamento de manipuladores de alimentos;
- Educação sanitária da população;
- Mudanças nas condições ambientais em áreas carentes;
- Tratamento de pessoas e animais infectados, sintomáticos ou não;
- Implantação de programas sanitários como o controle de cães errantes.

De maneira geral, a prevenção da giardíase inclui medidas sanitárias, educativas e de controle da infecção de animais domésticos.

1.3 Fármacos Utilizados no Tratamento das Protozoonoses

Muitos fármacos antiparasitários foram originariamente desenvolvidos para uso veterinário e só mais tarde foram adaptados para uso humano. Os usos terapêuticos desses agentes são complexos e sujeitos a variações do hospedeiro, do parasita e dos fatores ambientais. O melhor esquema terapêutico deve ser alcançado a partir de uma avaliação adequada, a farmacoterapia com base populacional somente deve ser instituída após estudos epidemiológicos apropriados, divulgando padrões de transmissão e a relação da prevalência específica para a idade e a magnitude da infestação com a doença. Para melhores resultados, a farmacoterapia deve ser combinada com outras medidas de saúde pública adequadas para a infecção, o ambiente e a população de hospedeiros em questão (GOODMAN; GILMAN, 2001).

Segundo a OMS, o agente antiparasitário ideal teve ter um elevado índice terapêutico, ser quimicamente estável por longos períodos de tempo em condições climáticas imperantes de regiões onde há de ser empregado, deve ser de fácil administração, preferencialmente por via oral e de dose única, de baixo custo, inócuo, de baixa tolerância e sabor agradável e ter efetividade contra muitos parasitas, porque o poliparasitismo tem sido reportado em muitos países do mundo (OPAS, 1990; WEBSTER, 1987; SIMÕES *et al.*, 2000).

O tratamento atual da giardíase compreende o uso de várias drogas utilizadas como quimioterápicos para o tratamento desta infecção. Na classe dos nitroimidazóis inclui-se o metronidazol, tinidazol e secnidazol. Na classe dos benzimidazólicos destaca-se o albendazol e para a classe dos nitrofuranos a furazolidona, que nem sempre são efetivos contra os parasitas (BUSATTI, 2006; GARDNER; HILL, 2001).

As protozoonoses, e mais especificamente a giardíase, podem ser combatidas através de produtos naturais eficazes e de baixa toxicidade tradicionalmente utilizados com essa finalidade pela medicina popular, como por exemplo o vegetal conhecido popularmente como hortelã da folha miúda (MELLO *et al.*, 1986).

A alta prevalência da infecção por *Giardia lamblia* no mundo (GUERRANT, 1990; THOMPSON, 1994) torna muito importante o desenvolvimento de novas drogas antiparasitárias. Os derivados nitroimidazólicos têm se mostrado mais eficazes, particularmente o secnidazol e o tinidazol, por apresentarem meia-vida de 20 e 12 horas respectivamente (FRYDMAN *et al.*, 1989), possibilitando a utilização de esquemas em dose única. O mais importante parâmetro de cura na giardíase é a ausência do parasita no exame de fezes (CIMERMAN *et al.*, 1999).

1.3.1 Metronidazol

A descoberta do 2-nitroimidazol (Azomicina) em 1955 levou a síntese química e ao teste biológico de muitos nitroimidazóis (GOODMAN; GILMAN, 2001). Em 1957, um laboratório farmacêutico francês do grupo Rhône-Poulence, sintetizou o fármaco 1-(β -hidroxiethyl)-2-metil-5-nitroimidazol (metronidazol) pela manipulação da estrutura química da azomicina (MAEDA; OSATO; UMEZAWA, 1953). Em 1960, na França, foi lançado o medicamento de marca Flagyl, cujo princípio ativo é o metronidazol (BUSATTI, 2006) (Figura 5).

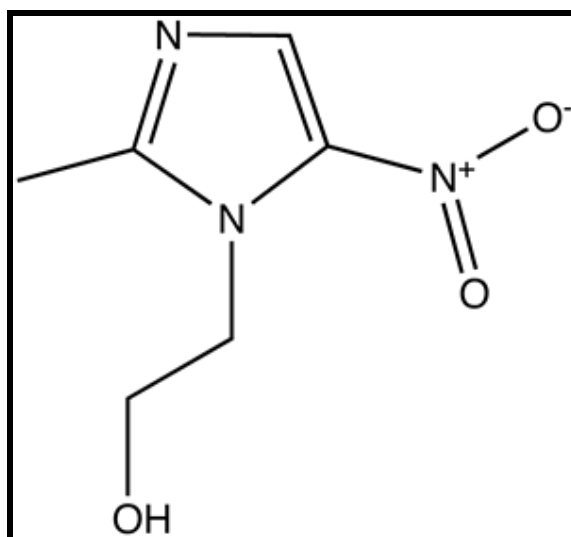


Figura 5 - Estrutura Química do Metronidazol

Darbon *et al.* (1962) reportaram que o metronidazol poderia ser utilizado para tratamento da giardíase. O FDA (The U.S. Food and Drug Administration)

impediu a introdução do metronidazol nos Estados Unidos até 1963, por considerar a droga potencialmente tóxica (BUSATTI, 2006).

O metronidazol é ativo contra um amplo espectro de parasitas protozoários anaeróbicos e bactérias anaeróbicas. O composto é diretamente tricomicida e também afeta os trofozoítas de *Giardia lamblia*. Manifesta atividade antibacteriana contra todos os cocos anaeróbicos e bacilos aeróbicos gram-negativos e bacilos anaeróbicos gram-positivos formadores de esporos (GOODMAN; GILMAN, 2001).

O metronidazol pode ser considerado uma pró-droga (GOODMAN; GILMAN, 2001) no sentido que será utilizada no metabolismo anaeróbico da *Giardia lamblia*. A droga difunde-se dentro da célula e incorpora-se dentro dos trofozoítas, o grupamento nitro do fármaco aceita os elétrons das proteínas, ferredoxinas, de transporte (SAMUELSON, 1999; TOWSON *et al.*, 1994; UPCROFT; UPCROFT, 1998). A droga torna-se “ativada” pela redução deste grupo nitro (SAMUELSON, 1999; TOWSON, 1994; TRACY; WEBSTER, 1996) e um gradiente que favorece o transporte intracelular é estabelecido por esta reação de redução. O metronidazol reduzido serve como um aceitador terminal do elétron que se liga covalentemente às macromoléculas do DNA (EDWARDS, 1993; MULLER, 1983). Isto resulta, no DNA, danos como perda da estrutura helicoidal, danificação na função do molde com morte subsequente do trofozoíta (GILLIS; WISEMAN, 1996). Além desse efeito o metronidazol inibe a função respiratória do trofozoíta (FARTHING, 1992; PAGET *et al.*, 1989). A ativação reduzida do metronidazol pode também conduzir aos radicais tóxicos, que reage aos componentes celulares essenciais (UPCROFT; CAMPBELL; UPCROFT, 1996). Os cistos são menos afetados devido, possivelmente, a não penetração da droga pela sua parede (THOMPSON; REYNOLDS; MENDIS, 1993; GARDNER; HILL, 2001).

Ferredoxinas são proteínas transportadoras de elétrons de baixo peso molecular presentes em plantas, animais, fungos, protistas e procaríotos. Possuem baixo potencial de redução, mas suficiente para reduzir o metronidazol à sua forma citotóxica (BRUSCHI; GUERLESQUIM, 1988; MATSUBARA; SAEKI, 1992; BUSATTI, 2006).

O mecanismo de resistência não está definitivamente esclarecido. Algumas das hipóteses mais aceitas, são, a redução da atividade da enzima piruvato ferredoxina oxirredutase (PFOR) que levaria a diminuição da eletrotransferência para ferredoxina. A diminuição da síntese de ferredoxina ou haloferredoxina a partir da apoferredoxina também pode levar a ineficiência da ativação do metronidazol (BEINERT; HOLM; MUNCH, 1997). Desta forma, o baixo nível de ferredoxina associado com a diminuição da atividade da PFOR está relacionado com a redução da habilidade da *Giardia lamblia* em ativar o metronidazol (LIU *et al.*, 2000; BUSATTI, 2006).

O metronidazol é rápida e completamente absorvido após administração oral, penetra nos tecidos e secreções corporais tais como: a saliva, leite do peito, sêmen e secreção vaginal. É metabolizado, principalmente, no fígado e excretado na urina (LAU *et al.*, 1992; TRACY; WEBSTER, 1996; BUSATTI, 2006). A meia-vida do metronidazol no plasma é de cerca de 8 horas e o seu volume de distribuição é aproximadamente o da água corporal total. Cerca de 10% da droga está ligada a proteína plasmática (GOODMAN; GILMAN, 2001).

Nos Estado Unidos, o metronidazol, tornou-se o fármaco preferido para o tratamento da giardíase, apesar do seu uso para esta indicação ainda ser considerado experimental e o Food and Drug Administration não ter aprovado a droga para tal indicação (ZAAT; MANK; ASSENDELFT, 1997; GARDNER; HILL, 2001). No Brasil, o uso terapêutico do metronidazol é de 250mg, para adultos, e de 15mg/kg/dia, em crianças, duas vezes ao dia por cinco dias (BRASIL, 2005).

1.3.2 Tinidazol

Tinidazol, 1-[2-(ethylsulphonyl)ethyl]-2-methyl-5-nitroimidazole (Figura 06), é um membro da classe dos nitroimidazóis que apresenta atividade amebicida, giardicida, tricomonicida e em infecções sistêmicas causadas por bactérias anaeróbicas (LAMP *et al.*, 1999; KOROLCOVAS, 2001).

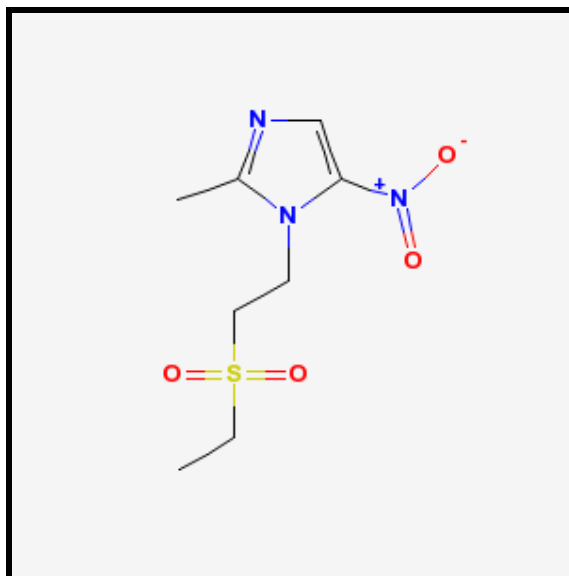


Figura 6 - Estrutura Química do Tinidazol

O Tinidazol possui baixo peso molecular e atravessa as membranas celulares de microorganismos aeróbios, anaeróbios e protozoários. O acúmulo de tinidazol em um microorganismo susceptível é mediado pela redução da molécula a intermediários reativos, que são responsáveis pela atividade antimicrobiana (NORD; KAGER, 1983). O mecanismo de ação está associado com a redução do grupo nitro, que se comporta com aceptor de elétrons para proteínas transportadoras de elétrons. As formas reduzidas produzem lesões bioquímicas, tais como a perda da estrutura helicoidal do DNA, ruptura do cordão e inibição resultante da síntese de ácido nucléico, que leva à morte da célula do protozoário (KOROLKOVAS, 2001).

O Tinidazol é rápida e completamente absorvido, apresentando biodisponibilidade média de 99% após administração oral (VINGE *et al.*, 1983), sendo relatado casos de biodisponibilidade média maior que 100% , como resultado da circulação enteropática (LAMP *et al.*, 1999).

O Tinidazol difunde-se através da maioria dos tecidos e fluidos corpóreos, apresentando-se ligado às proteínas plasmáticas em cerca de 10 a 12% (LAU *et al.*, 1992; LAMP *et al.*, 1999). Concentrações têm sido demonstradas no fluido cérebro espinhal, sítios abdominais (bile, mucosa intestinal e peritoneal), sítios ginecológicos (secreções vaginais, útero e trompas de falópio), dentes e saliva. Na maioria dos

tecidos as concentrações são similares às concentrações sanguíneas (NORD; KAGER, 1983; LAMP *et al.*, 1999).

A droga é parcialmente biotransformada por oxidação, hidroxilação e conjugação. O metabólico hidroximetilado apresenta atividade antimicrobiana insignificante devido às baixas concentrações séricas atingidas (LAMP *et al.*, 1999). A biotransformação é realizada pelo sistema enzimático microsomal citocromo P-450, principalmente pela izoenzima CYP3A4 (DRUG INFORMATION, 2004). A meia-vida de eliminação encontra-se entre 12 e 16 horas, sendo detectáveis concentrações séricas 72 horas após a administração de 2g de tinidazol (LAU *et al.*, 1992).

É recomendado que a administração oral do tinidazol seja realizada com alimentação, porque reduz a incidência de desconforto epigástrico e outros efeitos adversos (DRUG INFORMATION, 2004). Na giardíase é recomendada dose única de 2g para adultos e dose única de 50mg/Kg para crianças acima de 3 anos (KOONO, 2005).

Os principais efeitos adversos relatados na literatura incluem efeitos gastrintestinais como náusea, vômito, anorexia, dispepsia, sensação de gosto metálico, desconforto epigástrico e constipação e ocorre em aproximadamente 1% dos pacientes (DRUG INFORMATION, 2004).

1.3.3 Secnidazol

O secnidazol (hidroxi-2-propil)/metil 2 nitro-5 imidazol (Figura 07) é um derivado nitrosaturado do imidazol com a seguinte fórmula estrutural (CIMERMAN *et al.*, 1999).

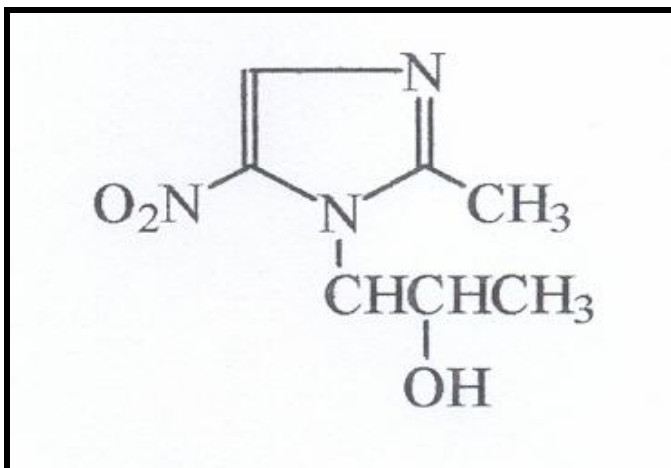


Figura 7 - Estrutura Química do Secnidazol

O Secnidazol tem uma vida média entre 17 e 29 horas, ele é mais prolongado se compararmos com os outros compostos do 5-nitroimidazoles como: o Metronidazol que varia de 7 a 8 horas, o Tinidazol que está em 12 a 13 horas e o Ornidazol que possui uma vida média de 13 horas. Depois de uma simples doses de Secnidazol a concentração plasmática máxima oscila ao redor de 43,6 mg/L na primeira hora, entre 20,8 a 17,8 mg/L depois de 24 horas, 9,4 a 8,7 mg/L depois de 48 horas e 4,8 a 3,9 mg/L depois de 72 horas (SIMÕES *et al.*, 2000). As altas concentrações no plasma, acompanhada de uma meia vida alta, explicam a eficácia clínica e parasitológica deste medicamento (GILLIS; WISEMAN, 1996; MARTINS; TAVARES, 1998).

O metabolismo do Secnidazol é similar ao do metronidazol, 15% da droga se liga a uma proteína e passa pelo fígado, onde vão ocorrer duas reações: oxidação e redução pelo citocromo P-450. Os metabólitos dessas reações são: RP-35843 e hidroxymethyl. A excreção da drogas e de seus metabólitos é renal, entre 10 e 50%. O mecanismo de ação é similar ao do metronidazol (GILLIS; WISEMAN, 1996).

A dose de Secnidazol recomendada para tratamento da giardíase em adultos e crianças é de 30mg/kg de peso, sem ultrapassar a dose de 2g, dividida em duas doses ou dose única. Para as crianças com a administração de uma única

dose, observou-se cura clínica em cinco dias, enquanto que o metronidazol apresenta cura entre sete e dez dias (GILLIS; WISEMAN, 1996).

Após administração oral o Secnidazol é completamente absorvido, atingindo uma biodisponibilidade absoluta de 100% (FRYDMAN *et al.*, 1989). Segundo estudo de Simões *et al.* (2000), foi observado que 50% dos pacientes tratados com Secnidazol não apresentaram reações adversas e os outros 50% apresentaram manifestações clínicas como: anorexia, cefaléia, dor abdominal e outras. Estas manifestações foram consideradas passageiras e não comprometem o cumprimento da medicação, porque esse medicamento representa uma boa alternativa no tratamento para erradicação dos portadores de protozooses.

Segundo as recomendações da OMS, o tratamento das parasitoses intestinais deve apoiar-se em um medicamento seguro e eficaz, e administrado em dose única para evitar o risco de abandono da terapêutica. Os 5- nitroimidazólicos, considerados como a melhor terapêutica no tratamento das protozooses intestinais, como a giardíase, devem ser ministrados durante vários dias. Desse grupo, a exceção é o secnidazol, cujo perfil farmacocinético, e em particular a sua meia-vida prolongada, permite a administração em uma única dose no tratamento completo da giardíase. Por essa razão, o Secnidazol é a única substância, em dose única, recomendada pela OMS (MARTINS, 1998).

1.3.4 Furazolidona

A Furazolidona (Furoxone) é uma droga pertencente à classe dos nitrofuranos, descoberta em 1940 (KURCERS *et al.*, 1997) (Figura 8). Em 1950 passou a ser utilizada no tratamento da giardíase. Contudo o seu uso foi desestimulado pelo relato de casos clínicos refratários ao tratamento e aos efeitos colaterais aliados a sua menor eficácia, comparada ao metronidazol (LEVI; De AVILA; AMATO NETO, 1977). É a única droga líquida utilizada, em crianças, para terapêutica anti-giardia aprovada nos Estados Unidos (LERMAN; WALKER, 1982).

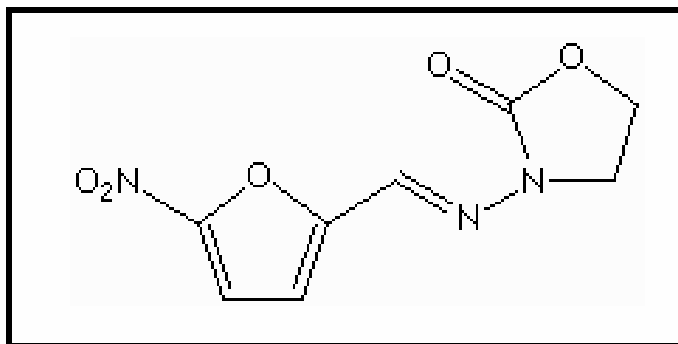


Figura 8 - Estrutura molecular da Furalidona

O mecanismo de ação da Furazolidona ainda não é bem compreendido. A droga submete-se a uma reação de ativação e redução do trofozoíta da *Giardia lamblia*, e ao contrário do metronidazol, a redução ocorre possivelmente na oxidase do NADH (BROWN; UPCROFT; UPCROFT, 1996; UPCROFT; CAMPBELL; UPCROFT, 1998). A correlação entre a destruição do trofozoíta e o efeito da toxicidade dos produtos da droga reduzidos podem danificar componentes celulares importantes com o DNA. A resistência a furazolidona está correlacionada com a diminuição da entrada da droga ou com o aumento dos níveis da enzima tiol-cíclica, a qual pode proteger contra os radicais tóxicos. A droga é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal e é metabolizada nos tecidos e excretada na urina (KURCERS *et al.*, 1997; GARDNER; HILL, 2001).

In vitro, diversos estudos mostraram que em comparação com o metronidazol a atividade da furazolidona é melhor do que a atividade dos nitroimidazóis e da quinacrina (BOREHAM; PHILLIPS; SHEPHERD, 1985; CROUCH; SEOW; THONG, 1986; GORDTS *et al.*, 1985).

A dose utilizada em adultos para tratamento da giardíase é de 100mg quatro vezes ao dia por sete dias. Em crianças é de 1,25mg/Kg quatro vezes ao dia por sete dias. O percentual de cura dos pacientes tratados com a furazolidona é entre 75 a 90% (WOLFE, 1992).

As reações adversas da drogas incluem sintomas gastrintestinais, febre, rash cutâneo e ocasionalmente urticária e urina com coloração castanha. Pacientes com deficiência da glicose-6-fosfatase desidrogenase podem desenvolver hemólise.

Também pode ocorrer um produto ácido da interação álcool-furazolidona. Existem evidências de que a droga causa tumor mamário em ratos, porém ainda não está totalmente comprovado (WOLFE, 1992).

1.3.5 Quinacrina

Seu nome comercial é o Atabrine® foi introduzido como um agente anti-malárico em 1930, um aliado para as tropas do exercito na II Guerra Mundial (TRACY, 1996). Depois da guerra, logo foi utilizado como um importante agente giardicida, com eficácia clinica de 90% ou mais (CRAFT; MURPHY; NELSON, 1988; BASSILY *et al.*, 1970). Em 1992, a quinacrina teve o seu uso descontinuado nos Estados Unidos, devido o surgimento de novas igualmente eficazes e menos tóxicas. A quinacrina é um derivado da acridina. É encontrada como pó cristalino, de cor amarelo-vivo e de sabor amargo. O cloridrato é solúvel em água numa proporção de 1:35. A sua forma estrutural está representada abaixo (Figura 9) (GARDNER; HILL, 1975).

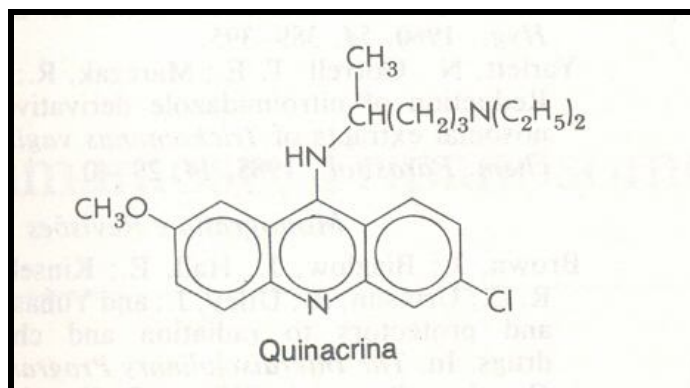


Figura 9 - Estrutura molecular da Quinacrina

O mecanismo de ação da quinacrina não é bem elucidado. A droga interfere no DNA da *Giardia lamblia* proporcionando danos na síntese de ácidos nucléicos (TRACY, 1996). Ainda não foi determinado se o agente exerce suas ações antiparasitárias por si ou após transformação metabólica. Sugere que a droga original é a substância ativa e que a sua toxicidade seletiva é função de sua distribuição relativa, e não por especificidade de ação (GARDNER; HILL, 1975). *In vitro*, a quinacrina inibe a viabilidade dos cistos e a sua excistação (NAMGUNG *et*

al., 1985; PAGET *et al.*, 1989). A resistência à droga é bem conhecida *In vitro*, está correlacionada com o decréscimo da administração da droga (UPCROFT, 1996).

Quinacrina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal. Mesmo diarreias graves não interferem na absorção. É largamente distribuída pelos tecidos, e muito lentamente liberada. Por essa razão, acumula-se progressivamente nos tecidos quando administrada por longos períodos. Quantidades significativas da quinacrina podem ser ainda detectadas na urina durante pelo menos dois meses após a suspensão do tratamento (GARDNER; HILL, 1975).

Clinicamente, a quinacrina é muito efetiva, apresenta cura entre cinco a dez dias em 95% dos pacientes (BASSILY *et al.*, 1970; KAVOUSI, 1979). Vários estudos consideram esta droga a mais eficaz no tratamento de pacientes com *Giardia lamblia* (WOLFE, 1992). A dose recomendada para tratamento da giardíase em crianças é de 6 mg/kg/dia, até uma dose máxima de 300mg e de 100mg para adultos três vezes ao dia por cinco ou sete dias. Pode-se efetuar um segundo curso de tratamento, se necessário, dentro de 2 semanas. Os microorganismos desaparecem nas fezes (LERMAN; WALKER, 1982).

Os efeitos colaterais produzidos por esta droga são poucos, sabor amargo, náuseas, vômitos, cefaléia e vertigem. A coloração amarelada da pele, a esclerótica e a urina podem permanecer por até quatro meses depois de cessar a terapia com quinacrina e está presente entre 4 a 5% dos pacientes (WOLFE, 1979). A quinacrina pode exacerba a psoríase e pode produzir hemólise em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. Esta contra indicado para mulheres grávidas porque é possível que o recém nascido apresente espinha bífida e ausência de rim (GARDNER; HILL, 2001).

1.3.6 Albendazol

A descoberta dos benzimidazóis no controle da atividade dos nematódeos gastrintestinais, por Brown e colaboradores em 1961, incentivou para o desenvolvimento de agentes anti-helmínticos de amplo espectro (GOODMAN;

GILMAN, 2001). O carbamic acid, 5-(propylthio)-1H-benzimidazol-2-yl]-, methyl ester tem sua estrutura molecular representada abaixo (Figura 10):

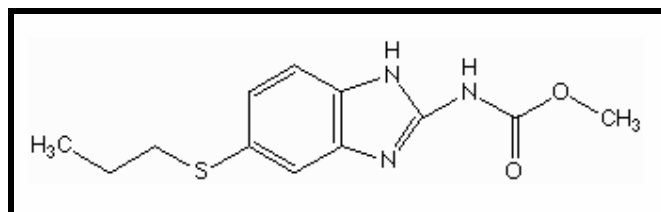


Figura 10 - Estrutura molecular do Albendazol

Os benzimidazóis são eficazes na ascaridíase, capilaríse intestinal, enterobíase, doença hidática, neurocisticercose, triquiríase e ancilostomíase, seja como infecção única ou mista. Esses agentes são ativos tanto no estado larvar quanto adulto e também são ovicidas (GOODMAN; GILMAN, 1996). É utilizado na giardíase quando ocorre reinfestação ou falha no tratamento com metronidazol e com os nitroimidazóis (THOWNSON *et al.*, 1994).

In vitro, o albendazol inibe o crescimento da forma trofozoíta da *Giardia lamblia* e o processo de adesão nas células epiteliais do intestino, produzindo distúrbios na atividade dos microtúbulos do disco adesivo dos trofozoítas (KARABAY *et al.*, 2004).

Hall e Nahar (1993), em um estudo randomizado em crianças de Bangladesh com giardíase obtiveram cura de 97%, com a dose de 400mg de albendazol por cinco dias. Escobedo *et al.* (2003), verificou a eficácia terapêutica do albendazol, cloroquina e do tinidazol em 65 crianças com giardíase e obteve um percentual de cura com o albendazol de 62%.

O mecanismo de ação do Albendazol é inibir a polimerização ligando-se à β -turbulina prejudicando a absorção da glicose. O Albendazol é inicialmente oxidado a sulfóxido de albendazol, que é a parte ativa da droga e a sulfona de albendazol, que é a parte inativa da droga. O metabolismo do albendazol é induzido pelas enzimas do citocromo P-450 e tem como efeito aumentar a quantidade do metabólito sulfóxido (VENKATESAN, 1998).

O Albendazol é pouco absorvido pelo trato gastrintestinal devido a sua baixa solubilidade aquosa. As concentrações de albendazol são insignificantes ou não detectáveis no plasma humano, porque é convertido rapidamente em um metabólito de sulfóxido de albendazol, no fígado. A biodisponibilidade oral parece ser realçada quando co-administrada com uma refeição hiperlipêmica. As concentrações máximas plasmáticas do sulfóxido de albendazol são conseguidas tipicamente 2 a 5 horas após a administração. A meia-vida varia tipicamente de 8 a 12 horas. O sulfóxido de albendazol possui grau de ligação às proteínas plasmáticas de 70%, distribuído extensamente por todo o corpo; sendo detectado na urina, na bile, no fígado e no líquido cefalorraquidiano. Os seus metabólitos são eliminados pela via urinária (KATZUNG, 2006).

Os efeitos adversos do albendazol são poucos, podem ocorrer: distúrbios gastrintestinais, diarreia, rash cutâneo e alopecia, mas não é necessário descontinuar o uso da droga. No tratamento prolongado, 15% dos pacientes apresentaram alteração das enzimas hepáticas. É teratogênico em animais e deve ser evitado em mulheres grávidas e no período da amamentação (VENKATESAN, 1998).

1.3.7 Nitazoxanida

A Nitazoxanida, 2-Acetyloxyl-N-(5-nitro-2thiazolyl) benzamide (Figura 11) possui a seguinte estrutura química:



Figura 11 - Estrutura molecular da Nitazoxanida

É a mais nova droga de largo-espectro, derivada do nitroimidazol, utilizada no tratamento de parasitas intestinais. Foi descoberta por Jean François Rossignol, no Instituto Pauster, em 1980 e foi aprovada nos Estados Unidos em Novembro de 2002. Está indicada para o tratamento de pacientes infectados com: *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium spp.*, *Ascaris lumbricoides*, *Hymenolepis nana* e *Taenia solium/saginata* (PARASHAR; ARYA, 2005).

Acredita-se que a sua atividade antiparasitária ocorra pela interferência da droga na Piruvato-Ferredoxina Oxidoreductase (PFOR) e na reação de transferência de elétrons, que é essencial no metabolismo de parasitas anaeróbios. Entretanto a interferência na reação com a enzima PFOR e na transferência de elétrons não extingue a atividade do protozoário (PARASHAR; ARYA, 2005).

Após a administração oral, a nitazoxanida é rapidamente hidrolisada para um ativo metabólito, tizoxanide (diacetyl-nitazoxanide). A tizoxanide é conjugada primariamente a glucuronide. A nitazoxanida e o seu metabólito, tizoxanide são reduzidos pela enzima PFOR e pela transferência de elétrons do parasita. A redução da nitazoxanide inibe a captação de energia do parasita, levando conseqüentemente a sua morte (PARASHAR, 2005).

Observa-se uma concentração plasmática máxima do metabólito cerca de uma a quatro horas após a sua administração, por via oral. Não é observado no plasma a nitazoxanida. No plasma, 99% do metabólito tizoxanide está ligado a proteínas plasmáticas. O metabólito é excretado pela urina, bile e fezes. A farmacocinética em crianças ainda não está bem elucidada, apesar de já estar sendo utilizada, na Índia, para tratamento de diarreia causada por *Cryptosporidium parvum* e *Giardia lamblia* em crianças, com idade de um a onze anos. (PARASHAR; ARYA, 2005).

A dose recomendada para o tratamento de crianças com idade de doze a quarenta e sete meses é de 100mg, para crianças com idade de quatro a onze anos a dose é de 200mg e para os adultos recomenda-se 500mg, de 12/12 horas por três dias consecutivos. Os efeitos colaterais observados são: cefaléia, náusea,

desconforto abdominal e alterações hematológicas não significantes (PARASHAR; ARYA, 2005).

1.3.8 *Mentha crispera*

O nome do gênero *Mentha* vem do grego Mintha, filha de Cocylus que, segundo os poetas foi transformada nesta planta. As espécies do gênero *Mentha* estão difundidas em quase todos os continentes e são conhecidas pelas suas propriedades culinárias e farmacológicas, principalmente na Europa e Ásia, centros de dispersão da maioria das espécies (HARLEY, 1973; SIMÕES *et al.*, 1999; KOKKINI; KAROUSOU; LANARAS, 1995; PIANOWSKI, 2000).

A *Mentha crispera* é um híbrido originário do cruzamento entre a *Mentha spicata* L. e a *Mentha suaveolens* (MATOS, 1991). Também pode ser denominada *Mentha x villosa* Hudson ou *Mentha spicata* L. A variação na nomenclatura deve-se à grande facilidade de cruzamento interespecífico no gênero *Mentha* (HARLEY, 1973).

Muitas espécies de *Mentha* são usadas na medicina popular de todo o mundo. O óleo essencial de *Mentha x piperita*, cujo principal constituinte é o mentol, é de grande uso. O óleo essencial de *Mentha piperita* foi estudado do ponto de vista farmacológico e demonstrou um efeito espasmolítico no músculo liso intestinal cujo mecanismo de ação parece ser predominantemente devido ao bloqueio dos canais de Ca^{2+} da membrana citoplasmática (HILLS; AARONSON, 1991).

A *Mentha crispera* é da família das Lamiaceae e é conhecida popularmente como hortelã-de-cheiro, hortelã-cheirosa, hortelã-da-horta, hortelã-de-tempero, hortelã-do-brasil e hortelã-da-folha-miúda. É uma planta herbácea, rasteira em touceiras, de caules quadrangulares; folhas crespas, redondas, opostas e aromáticas. Suas flores são miúdas e se reúnem em forma de espiga, em inflorescência cimosa, parecidas com as do manjeriço (Figura 12). Apresenta propriedades eupépticas, carminativas, antiasmáticas, além de vermífugas e emenagogas (BRAGA, 1983; ALMEIDA; HIRUMA; BARBOSA-FILHO, 1996).



Figura 12 - Período de inflorescência da *Mentha crispata*.

As folhas ou partes aéreas (Figura 13), como um todo da *Mentha x villosa*, são sobretudo utilizadas pela medicina popular brasileira, particularmente no Nordeste, por suas propriedades estomáticas e carminativas, além do seu uso generalizado como condimento ou componente de saladas cruas. Esta planta está sendo explorada, na indústria fitoterapêutica, com o nome de *Mentha crispata*, e gerou o desenvolvimento do Giamebil plus[®], que contém como único princípio o extrato hidroalcoólico das partes aéreas, e indicação para tratamento da giardíase, amebíase e tricomoníase urogenital (CORRÊA; PENHA, 1975; BRAGA, 1983; PIANOWSKI, 2000).



Figura 13 - Caule e folhas da *Mentha crisper*

Mentha crisper é uma planta com provável origem na Ásia, disseminada em vários países, com boa propagação no Brasil, sendo cultivada em canteiros ou em vasos e necessita de terreno bem adubado e com boa quantidade de água. Foi inicialmente utilizada na medicina popular do Norte e Nordeste do Brasil e foi comprovada sua ação giardicida, no extrato hidroalcoólico, sua eficácia e ausência de efeitos colaterais, comparado com outros medicamentos convencionais (PIANOWSKI, 2000).

Desde há muito tempo, os extratos e pós das partes aéreas de *Mentha crisper* têm despertado o interesse de farmacologistas e bioquímicos pelas propriedades farmacológicas dos seus continentes representados por diferentes classes de compostos, presentes nos extratos alcoólicos e nos seus óleos essenciais (KOKKIN; KAROUSOU; LANARAS, 1995; VOIRIN *et al.*, 1999; PICCAGLIA, 1998; HAAS, 1995; PIANOWSKI, 2000).

O principal constituinte da *Mentha crisper* é o óxido de piperitenona, denominado anteriormente de rotundifolona (ALENCASTRO *et al.*, 1965), é uma cetona monoterpênica de peso molecular igual a 166,219 g (BUCKINGHAM, 1994).

Segundo estudo de Pianowski (2000), para caracterizar o perfil químico da *Mentha crispa* foi utilizado extrato etanólico da planta e através de cromatografia em camada delgada, cromatografia líquida de alta eficiência e cromatografia gasosa com espectrometria de massa foram identificados: os ácidos ursólicos, caféico, rosmarínico, luteolina e um glicosídeo do sosterol. E no óleo foram encontrados entre outros, os seguintes constituintes majoritários: óxido de piperitenona, α -Pineno, germacreno-D, mirceno, 1,8-cineol, limoneno, p-cimeno, carvona, cariofileno, humuleno.

Também foi realizado por Pianowski (2000), um estudo *In vitro*, para avaliar o perfil do extrato etanólico e suas frações e do óleo essencial extraídos da *Mentha crispa* como giardicida. O estudo comprovou que o extrato etanólico é ativo embora limitado e que esta ação se deve ao óleo essencial, mesmo em quantidades mínimas.

Por via oral, o extrato etanólico de *Mentha crispa* possui baixa toxicidade aguda, em animais, e ausência de efeitos sobre o sistema nervoso central. Apresentou discreto efeito hipotensor, bem como efeito relaxante da musculatura lisa possivelmente de origem inespecífica. *In vitro*, mostrou efeito depressor no miocárdio. Com uma DL50, por via oral, acima de 2g/Kg de peso. Quanto aos efeitos na embriogênese não foram verificados efeitos embriotóxicos e teratogênicos (DIMECH *et al.*, 2006; PIANOWSKI, 2000).

Dimech *et al.* (2006) demonstrou que o tratamento no período pré-acasalamento com extrato hidroalcoólico de *Mentha crispa* não alterou a fertilidade e não possui ação contraceptiva dos ratos uma vez que todos os valores das variáveis reprodutivas analisadas foram similares ao obtido no grupo controle e houve ausência de alteração sobre a massa e morfologia dos órgãos reprodutivos.

Sousa (1999) conclui que, *In vitro*, o óleo essencial de *Mentha crispa* e o óxido de piperitenona exerceram efeitos relaxantes na musculatura gastrointestinal que independem de bloqueio da transmissão do impulso nervoso, de receptores

nicotínicos ou muscarínicos, de alteração do potencial transmembrana e de influxo de cálcio para o meio intracelular.

O efeito miorelaxante é maior no esfíncter pilórico do que em outros músculos lisos intestinais. Esse efeito tem a característica de apresentar uma maior potência sobre o tônus basal do que sobre a frequência da movimentação espontânea do esfíncter pilórico. Essas características de atuação são importantes para explicar o padrão de atuação do óleo essencial de *Mentha crispera*, *In vivo*, que, apesar de agente antiespasmódico, acelera o trânsito intestinal (SOUSA, 1999).

Sabe-se hoje que muitas diarreias têm componente motor predominante e, portanto, os antiespasmódicos podem ser úteis no seu tratamento. Por outro lado, os agentes antiespasmódicos depressores da motilidade intestinal que retardam o trânsito intestinal, podem favorecer a instalação de infecções intestinais (SARNA, 1989). Segundo, Pianowski (2000), a *Mentha crispera* é eficaz no tratamento da giardíase e amebíase, pelos resultados apresentados em testes clínicos, 91% de eficácia contra *Entamoeba histolytica* e 68% contra *Giardia lamblia*. Assim, é possível que o óleo essencial de *Mentha crispera* associe propriedades de agente antimicrobiano com as de antiespasmódico sem a desvantagem de retardar o trânsito intestinal (SOUSA, 1999).

1.4 Justificativa

As parasitoses intestinais constituem-se um dos principais problemas de saúde em várias partes do mundo. Estas infecções possuem estreita relação com precárias condições socioeconômicas e utilização de água e alimentos contaminados. Acomete indivíduos de todas as idades acarretando problemas gastrintestinais e alterações nutricionais, e influência no desenvolvimento intelectual. Portanto, torna-se importante estabelecer a prevalência dos enteroparasitas na periferia e Região Metropolitana de Fortaleza, Nordeste do Brasil haja vista o grande número de indivíduos infectados e as grandes alterações orgânicas que podem provocar.

A giardíase possui ampla distribuição mundial, incluindo os países desenvolvidos, como Estados Unidos e Portugal. No Brasil, apresenta-se como problema de saúde pública e como causa de doenças diarréicas com altas taxas de mortalidade e morbidade infantil. O tratamento desta protozoonose é possível com a utilização de várias classes de medicamentos, porém, muitos deles apresentam efeitos adversos desagradáveis. Observa-se também que muitos medicamentos demonstraram diminuição da sua eficácia frente aos parasitas resistentes. Neste contexto, cresce a importância de um medicamento alternativo de origem natural eficaz, com baixa toxicidade e administração em dose única.



OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a eficácia terapêutica da *Mentha crispera* no tratamento de pacientes com giardíase.

2.2 Objetivos Específicos

Comparar a eficácia terapêutica da *Mentha crispera* com a do Secnidazol em pacientes infectados com o protozoário *Giardia lamblia*.

Avaliar os efeitos adversos da *Mentha crispera* em pacientes com giardíase.

Identificar os aspectos socio-econômicos e sanitários nos pacientes portadores de *Giardia lamblia*.

Determinar a prevalência de parasitoses intestinais na população residente na periferia de Fortaleza e Região Metropolitana.

PROTOCOLO DE ESTUDO

3 PROTOCOLO DE ESTUDO

3.1 Tipo do Estudo

A pesquisa consistiu, inicialmente, de um estudo transversal para seleção dos sujeitos portadores de giardíase. Em seguida, realizou-se um ensaio clínico randomizado, duplo cego, com controle ativo para avaliação da eficácia terapêutica da *Mentha crisper* no tratamento de pacientes portadores de *Giardia lamblia*.

3.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado no período de maio de 2005 a maio de 2007, nas comunidades localizadas nos bairros São Cristóvão e João Paulo II, pertencentes a Regional VI do Município de Fortaleza; nos bairros Esplanada do Araturi, Potira, Jurema e Precabura, município de Caucaia; e no município do Eusébio e nas localidades de Canaã e Flexeiras no município de Trairi; Região Metropolitana de Fortaleza (Figura 14).



Figura 14 - Localização das comunidades estudadas

3.3 Produtos Estudados

- **Produto TESTE** – Giamebil® com apresentação em dois comprimidos de 12mg. Produzido pelo laboratório Hebron Indústria Química Farmacêutica Nacional S/A (Figura 15).
- **Produto REFERÊNCIA (Controle Positivo)** – Secnidal® com apresentação em dois comprimidos a 1000mg e em frascos dosados a 900mg (30mg/mL, para diluição a 15 mL com água). Produzido pelo laboratório Aventis Pharma LTDA (Figura 15).

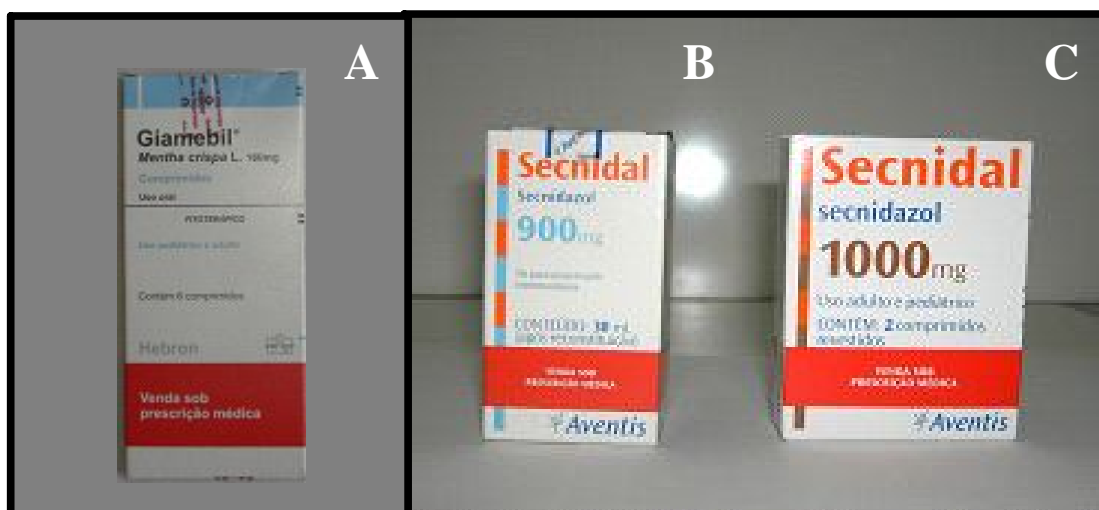


Figura 15 - Medicamentos do estudo: A – Teste (Mentha crispa); B – Controle positivo (Secnidazol suspensão); C – Controle positivo (Secnidazol comprimido).

As formulações administradas durante o estudo estão descritas no quadro abaixo:

Quadro 1 - Características dos medicamentos utilizados no Estudo.

	Produto Teste	Controle Positivo
Nome	Giamebil®	Secnidal®
Componentes	Óxido de piperitenona, α - Pineno, Germacreno-D, Mirceno, 1,8-cineol, Limoneno, P-Cimeno, Cariofileno, Humuleno	Secnidazol – 500mg Fosfato dibásico de cálcio, celulose, microcristalina, amido de milho, sílica hidratada, gelatina em pó, glicolato de amido sódico, estearato de magnésio, hidroxipropilmetilcelulose, propilenoglicol, carbowax 6000, talco
Forma	Comprimido	Suspensão/ Comprimido
Lote	005/05	FV65003/503326
Data de Fabricação	-	04/05 - 08/05
Validade	11/07	04/07 – 07/07
Fabricante	Hebron Indústria Química Farmacêutica Nacional S/A	Aventis Pharma Ltda

3.4 Seleção de Pacientes

Os pacientes foram recrutados no período de maio de 2005 a maio de 2007, nos bairros São Cristóvão e João Paulo II do município de Fortaleza; nos bairros Esplanada do Araturi, Potira e Jurema, no município de Caucaia; no bairro Precabura, no município do Eusébio e nas localidades de Canaã e Flexeiras no município de Trairi, por demanda espontânea e que preenchessem todos os critérios

de inclusão e exclusão do protocolo. As abordagens foram realizadas por meio de visita domiciliar.

3.4.1 Critérios de Inclusão

Os critérios seguintes deveriam ser satisfeitos, a fim de que o paciente participasse do estudo.

1. Pacientes de ambos os sexos;
2. Idade igual ou maior de 05 anos;
3. Diagnóstico laboratorial positivo para enteroparasitose;
4. Paciente com idade superior a 18 anos ou responsável legal por paciente menor de 18 anos, capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos, tendo intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o protocolo, o que vem a ser confirmado mediante assinatura do termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B e C).

3.4.2 Critérios de Exclusão

Qualquer um dos seguintes critérios excluía o voluntário:

1. Paciente com exame laboratorial de parasitológico de fezes negativo para parasitoses intestinal;
2. Paciente com hipersensibilidade conhecida à droga a ser estudada ou compostos quimicamente relacionados; história de reações adversas graves;
3. Paciente Gestante ou lactante;
4. Participante de qualquer estudo experimental ou que tenha recebido alguma droga experimental no período de três meses anterior ao início deste estudo ou esteja programado para receber tal droga durante o período desta pesquisa;
5. História de abuso de álcool ou drogas;

6. Apresentar qualquer condição que o investigador julgue relevante para a não participação do estudo;
7. História clínica de epilepsia ou convulsão;
8. Indivíduos que realizam atividades que exijam concentração e destreza manual;
9. Paciente que se negou a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
10. Desejo ou manifesto do paciente de não participar do estudo.

3.4.3 A Critério do Investigador

- Resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão, no momento da admissão ou em ocasião subsequente;
- Não aderência às exigências do protocolo;
- Eventos adversos e/ou sintomas ou sinais de possível toxicidade;
- Doença intercorrente requerendo medicação, a critério do médico responsável;
- Qualquer outra condição que, a juízo do investigador, seja do interesse para manutenção da saúde do paciente.

3.4.4 Exames Laboratoriais Pré-Estudo

1. Análise Parasitológica: Exame parasitológico de fezes pelo método de Lutz ou de Hoffmann Pons e Janer.
2. Exame sorológico para mulheres em idade fértil: Beta HCG pelo método de eletroquimioluminescência.

3.4.5 Exames Laboratoriais Pós-Tratamento

- Exame Elisa (método imunoenzimático) em uma única amostra de fezes frescas para confirmação da eliminação do parasita.

3.4.6 Critérios para Retirada do Estudo

As seguintes condições foram consideradas como critérios de retirada do estudo: o paciente não desejava continuar no estudo, por razões outras que a ocorrência de eventos adversos para os fármacos analisados, por exemplo, indisponibilidade ou intolerância aos procedimentos do estudo; reações adversas do fármaco, testes laboratoriais anormais, julgados de relevância clínica pelo pesquisador.

3.4.7 Medicções, Tratamento e Condutas permitidas e não permitidas antes e durante o estudo

Todos os pacientes do estudo foram informados que qualquer medicamento, incluindo aqueles vendidos sem prescrição médica, não poderiam ser tomados de forma regular por no mínimo uma semana antes da sua inclusão no estudo, salvo quando permitido pelo investigador responsável. Durante o período da administração e até o encerramento do ensaio clínico, também não foi permitido o uso de toda e qualquer medicação.

Em caso de emergência, incluindo eventos adversos em que seria imprescindível a administração de fármacos ou a realização de procedimentos que envolvessem o uso de qualquer substância química, no intuito de salvaguardar a integridade física do sujeito do estudo, o investigador principal poderia decidir administrar toda e qualquer medicação ou realizar tal procedimento, os considerados necessários, desde que prontamente registrados no Formulário de Relato de Caso - CRF (Apêndice D).

3.5 Delineamento do Estudo

3.5.1 Estudo Transversal

Inicialmente os sujeitos do presente estudo participaram de uma palestra, ministrada pelos investigadores, articulada por um membro pertencente à comunidade investigada (líder comunitário, padre da paróquia local, diretora de

escola pública). Os temas abordados incluíam: processo saúde-doença, parasitose intestinal, giardíase, aspectos preventivos-curativos e esclarecimentos das condições nas quais seria desenvolvida a pesquisa clínica. Depois de esclarecidas todas as dúvidas o TCLE foi entregue em duas cópias para que fosse devidamente assinado pelo sujeito da pesquisa ou o seu representante legal, em caso de menor de idade. Previamente a assinatura o paciente foi informado do seu direito de deixar o estudo se desejar ou considerar conveniente.

Em seguida, os integrantes do estudo foram orientados a colher uma porção de fezes em dias alternados e não refrigerar as amostras, para realização de exame parasitológico de fezes seriado pelo método de Hoffman. Foram entregues três recipientes, contendo conservante Acetato de Sódio, Ácido Acético e Formaldeído (SAF), para cada paciente a fim de coletar o material fecal. Segundo Mota, Penha e Melo (2004), na colheita das fezes, o paciente deve ser orientado a utilizar um frasco limpo e seco, identificá-lo e fixado com Formol a 10% ou MIF (metiolato, Iododo e Formol). As amostras fecais devem ser colhidas em 3 a 6 dias alternados, homogeneizadas nos dias da coleta, e a quantidade de fezes não deve ultrapassar a metade do volume total. Após sete dias os investigadores retornaram a comunidade para recebimento das amostras e feito o transporte deste material biológico ao Laboratório Louis Pasteur, a fim de ser analisado no exame parasitológico de fezes seriado.

Após sete dias, os resultados dos exames coprológicos foram emitidos e os dados de cada paciente foram processados para cálculos de prevalência de parasitoses em geral e por espécie, além de servir para seleção dos pacientes com *Giardia lamblia* para o ensaio clínico. Neste momento, os investigadores retornaram à comunidade para a realização da entrega dos laudos e administração do medicamento adequado para cada tipo de enteroparasitose. Os pacientes que apresentassem exame positivo para o protozoário *Giardia lamblia* foram incluídos no ensaio clínico.

3.5.2 Estudo Clínico

Nesta etapa os pacientes do sexo masculino e do sexo feminino em idade não fértil ou que tenham realizado procedimento cirúrgico de laqueadura tubária, com exame parasitológico de fezes positivo para *Giardia lamblia*, foram submetidos a uma avaliação médica com registro de dados antropométricos e sinais vitais (incluindo pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, medida de temperatura corpórea, medida de altura corpórea e aferição de peso). De acordo com esta avaliação, os pacientes eram classificados em aptos ou não aptos para receber os medicamentos do estudo, e assim serem encaminhados para a etapa da randomização e aplicação do questionário socio-econômico.

Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos. *Mentha crispa* cujos integrantes receberam dose única (24mg) da medicação Giamebil® e o grupo Secnidazol composto de sujeitos adultos que receberam em dose única 2 comprimidos de 1000mg e as crianças que foram medicadas com 30mg/kg de peso de Secnidal® (Apêndice F).

O processo de randomização envolveu 100 envelopes opacos e selados dos quais 50 continham etiqueta com o nome da medicação em teste e o restante com o nome da medicação referência. O envelope era retirado pelo próprio voluntário de forma aleatória, em seguida o envelope era aberto pelo responsável da randomização e a etiqueta era lida e o mesmo administrava a medicação no voluntário. Houve mascaramento tanto dos pacientes quanto dos pesquisadores em relação aos medicamentos empregados, caracterizando, pois um estudo duplo-cego.

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos à aplicação de questionário socio-econômico no intuito de se traçar o padrão sócio-demográfico, financeiro, sanitário e de comportamento (Anexo B). O instrumento em apreço consistiu no mesmo questionário utilizado pelo o Programa de Saúde da Família do Governo Federal, para cadastramento de famílias pertencentes ao referido programa.

Para os pacientes do sexo feminino em idade fértil ou que não receberam a abordagem cirúrgica da laqueadura tubária realizou-se exame de sorologia para β - HCG, no intuito de se investigar possível gravidez. Em concordância com o procedimento, colheram-se 05mL de sangue em uma veia periférica do membro superior e armazenado em frasco apropriado e transportado ao Laboratório Louis Pasteur.

Após a administração da medicação, o primeiro grupo citado, recebeu um recipiente apropriado para coleta de amostra fecal a fresco e orientação para a coletar o material após sete dias e manter sob refrigeração. Os investigadores receberam o conteúdo fecal devidamente armazenado e transportaram ao Laboratório Louis Pasteur para realização do exame imunoenzimático – Elisa. No momento da entrega do material fecal aos pesquisadores, os mesmos questionaram aos integrantes deste grupo sobre a ocorrência de efeitos adversos.

As mulheres que apresentaram o laudo com sorologia positiva para β - HCG foi realizada a exclusão do estudo. Portanto, as mulheres com exame de sorologia para β - HCG negativa foram incluídas no ensaio clínico. Logo, realizou-se uma avaliação médica, verificou-se e registraram-se os dados antropométricos e sinais vitais (incluindo pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca, medida de temperatura corpórea, medida de altura corpórea e aferição de peso), seguida da randomização e administração da medicação. O questionário específico foi aplicado contemplando questionamentos acerca dos aspectos socio-econômicos, financeiros, sanitários e de comportamento. Nesse momento foi entregue o recipiente para a coleta da amostra fecal fresca para a realização do exame Elisa nas fezes e estas amostras passaram pelo mesmo fluxograma que o grupo dos homens, crianças e mulheres em idade não fértil.

Na penúltima visita deu-se o encerramento do ensaio clínico para os pacientes que apresentaram exame Elisa de fezes negativo para *Giardia lamblia*. Para os pacientes com persistência do resultado positivo, foi realizada a administração de resgate; para os pacientes que haviam recebido Secnidazol medicou-se com Metronidazol e para o grupo *Mentha crispera* foi administrado Secnidazol, já que o mesmo tem eficácia comprovada para giardíase. As mulheres,

com exame sorológico para β - HCG negativo, entregaram aos investigadores o material biológico colhido e foram questionados acerca dos possíveis efeitos colaterais da medicação ministrada.

O encerramento do estudo clínico para os pacientes do grupo citado acima ocorreu quando o laudo do exame Elisa nas fezes foi negativo para *Giardia lamblia*. Para os pacientes que apresentaram resultado positivo para o referido protozoário foi administrado a medicação de resgate. O resultado do exame Elisa foi utilizado para avaliação da eficácia terapêutica por ser um exame com alta especificidade e sensibilidade (Figura 16).



Figura 16 - Fluxograma do delineamento do Estudo Clínico

3.6 Etapa Laboratorial

Todos os exames pertencentes ao protocolo em estudo foram realizados pelo laboratório Louis Pasteur Patologia Clínica S/C Ltda., situado na Avenida Dom Luiz 1233 no Município de Fortaleza Estado do Ceará, com registro sanitário de número 24457/06 junto ao setor de Vigilância Sanitária da Secretaria Municipal de Saúde de Fortaleza, auditado e certificado junto a Agência de Vigilância Sanitária Federal e com certificado de proficiência em ensaios laboratoriais e de acreditação junto a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial.

3.7 Procedimentos para Monitorar a Adesão do Paciente ao Protocolo

3.7.1 Adesão à terapia

A medicação sob investigação teve sua administração efetuada sob supervisão direta dos investigadores.

3.7.2 Adesão a outras condições/Restrições

A adesão às restrições quanto ao uso de medicamentos e demais limitações definidas no protocolo foi investigada inicialmente através de questionamento ao paciente ou responsável legal. Frente à resposta positiva ao referido questionamento o investigador principal decidiria a permanência do paciente no estudo e seria registrado no CRF de forma apropriada.

3.8 Avaliação da Segurança

Para fins de segurança, os pacientes foram acompanhados por uma equipe multidisciplinar, durante todo o estudo, visando à manutenção da saúde do paciente sujeito do estudo, bem como a detecção da ocorrência de eventos adversos. Os pacientes foram instruídos sobre os efeitos adversos em potencial, e solicitado que fossem relatados os eventos adversos, momento da ocorrência e a necessidade do uso de medicação adicional. Por meio de indagações gerais, tais

como: “Você sentiu algo diferente após ter começado o tratamento?” Foram colhidos todos os relatos de ocorrência de efeito adversos e anotados de forma apropriada no Formulário de Relato de Caso (Apêndice F).

Evento adverso consiste em qualquer ocorrência médica não desejada em um sujeito que esteja participando de uma investigação clínica ao qual já tenha sido administrada alguma das terapias vinculadas à investigação. Esta ocorrência não necessita ter uma relação causal com a terapia. Portanto, um evento adverso pode ser um sinal (incluindo achados laboratoriais fora do padrão normal) ou sintoma desfavorável e não intencional, ou uma doença temporalmente associada à terapia, relacionada ou não a terapia.

Os eventos adversos foram classificados como descritos abaixo:

- **Quanto à intensidade:**
 - Leve: Experiência adversa facilmente tolerada
 - Moderada: Experiência adversa desagradavelmente o bastante para interferir nas atividades cotidianas
 - Grave: Experiência adversa que impossibilita a realização das atividades cotidianas normais

- **Quanto ao relacionamento com medicamento experimental**
 - Não atribuído: Quando não há relatos na literatura sobre o evento adverso ocorrido, não há provas objetivas ou subjetivas evidentes e a seqüência temporal do evento com a administração do medicamento não é plausível, portanto não é possível atribuir tal evento ao fármaco administrado.
 - Possível: Neste caso, além de não haver presença deste evento diante de uma re-administração, não há melhora clínica com administração de um antagonista ou após período de washout do fármaco em estudo. Apesar da existência de dados científicos e evidências, o evento pode estar sendo originado por outro fármaco não relacionado ao medicamento.

- Provável: Não se pode comprovar sua atribuição devido o paciente não apresentar o mesmo evento no caso da re-administração, tanto durante o ensaio clínico quanto durante outras exposições anteriores.
- Atribuído: Para considerar um evento adverso atribuído ao medicamento é preciso que este já seja conhecido cientificamente e que haja provas capazes de respaldar objetivamente ou subjetivamente o ocorrido.

3.9 Aspectos Éticos

3.9.1 Comitê de Ética em pesquisa

O projeto de pesquisa, com o protocolo experimental, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o questionário de Condições Socioeconômicas Familiar, Formulário de Relato de Caso (CRF) foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, credenciado pelo CONEP – Conselho Nacional de Saúde/MS. (ANEXO A)

3.9.2 Condução do Estudo

O Estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque (1965) e as revisões de Tóquio (1975), Veneza (1983), Hong Kong (1989), África do Sul (1996), Edimburgo (2000) e a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS.

3.10 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Segundo a Declaração do Congresso Nacional de Bioética (SIBI), realizado em junho de 2000, o art. 11º, dedicado aos temas de pesquisa e experimentação, relata que “os sujeitos das experimentações deverão dar seu consentimento livre e esclarecido e plenamente informado”.

Os pacientes receberam uma explanação da natureza e dos objetivos do estudo. Foram esclarecidos de que eram livres para se retirarem a qualquer momento, sem que isto causasse qualquer prejuízo no atendimento junto a Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará. Aqueles que concordaram em participar assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.11 Confidencialidade

Os resultados da avaliação médica e os exames laboratoriais foram registrados em folha individual de cada paciente. Todas as informações obtidas durante o estudo, referente ao estado de saúde dos participantes ficaram disponíveis à equipe clínica responsável pelo Estudo, da Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará. Uma cópia dos exames laboratoriais realizados no período pré e pós-estudo foram fornecidos aos pacientes, quando solicitada.

3.12 Análise Estatística

Para as variáveis qualitativas nominais, a estatística descritiva envolveu o cálculo das frequências absolutas e relativas. A associação entre variáveis nominais, assim como diferenças entre proporções, foram verificadas, conforme o caso, pelo teste exato de Fisher ou pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates (ARMITAGE; BERRY, 1994; MOTULSKY, 1995).

As variáveis quantitativas foram, inicialmente, analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição. Para a estatística descritiva, calcularam-se a média e o desvio padrão (dados paramétricos) ou a mediana, intervalo interquartil e valores mínimo e máximo (dados não paramétricos). Comparações entre os dois grupos de tratamento foram realizadas mediante o uso do teste *t* para variáveis não emparelhadas (dados paramétricos) ou do teste de Mann-Whitney (variáveis não paramétricas) (ARMITAGE; BERRY, 1994; MOTULSKY, 1995).

Em todas as análises, estabeleceu-se em 0,05 (5%) a probabilidade α do erro tipo I (nível de significância), sendo considerado como estatisticamente significativo um valor P bicaudal menor que 0,05.

O *software* GraphPad Prism[®] versão 5.00 para Windows[®] (GraphPad Software, San Diego, California, USA, 2007) foi utilizado tanto para a realização dos procedimentos estatísticos como para a elaboração no excel.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Estudo Transversal

Participaram do estudo transversal um total de 1622 pacientes, por meio de demanda espontânea nos locais de realização do estudo clínico. Destes, 41,00% pertenciam ao sexo masculino e 59,00% ao sexo feminino. Obteve-se um maior percentual de indivíduos do gênero masculino na faixa etária de cinco a nove anos de idade (24,06%). Entretanto, para o grupo do sexo feminino a faixa etária com o maior número de indivíduos está entre trinta e trinta e nove anos de idade (18,60%). (Tabela 1). A idade média para os indivíduos do sexo feminino foi de 29,16 anos e para o sexo masculino foi de 23,65 anos.

Tabela 1 – Composição da amostra estudada de acordo com o gênero e faixa etária.

Faixa etária	Masculino		Feminino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
5 – 9	160	24,06	149	15,57	309	19,05
10 – 14	152	22,86	132	13,79	284	17,51
15 – 19	66	9,92	79	8,25	145	8,94
20 – 29	83	12,48	170	17,76	253	15,60
30 – 39	87	13,08	178	18,60	265	16,34
40 – 49	50	7,52	117	12,23	167	10,30
≥ 50	67	10,08	132	13,79	199	12,27
Total	665	100,00	957	100,00	1622	100,00

A prevalência global de indivíduos infectados foi de 47,78%. Analisando a prevalência dos parasitas individualmente, observou-se que a infecção por protozoários foi mais freqüente (36,72%), seguido de helmintíase (16,38%). Os resultados mostraram uma freqüência de 20,47% para *Endolimax nana*, 18,56% para *Entamoeba coli*, 10,36% para *Ascaris lumbricoides* e 7,83% para *Giardia*

lamblia. Dentre os protozoários, o *Endolimax nana* foi o mais freqüente deste grupo (20,47%), seguido da *Entamoeba coli* (18,56%) e *Giardia lamblia* (7,83%). Para o grupo dos helmintos, o primeiro lugar foi o *Ascaris lumbricoides* com freqüência de 10,36% e em segundo o *Trichocephalus trichiurus* (2,59%) (Tabela 2).

Tabela 2 – Prevalência de enteroparasitoses em indivíduos com idade maior ou igual a 5 anos residentes na periferia de Fortaleza e municípios da região metropolitana (2005 – 2007)

Enteroparasitas	Prevalência	
	Nº	%
<i>Giardia lamblia</i>	127	7,83
<i>Entamoeba coli</i>	301	18,56
<i>Entamoeba histolytica</i>	36	2,22
<i>Iodamoeba butschlii</i>	1	0,06
<i>Endolimax nana</i>	332	20,47
Protozoários	596	36,72
<i>Ascaris lumbricoides</i>	168	10,36
<i>Trichocephalus trichiurus</i>	42	2,59
<i>Strongyloides stercoralis</i>	3	0,18
<i>Enterobius vermicularis</i>	1	0,06
<i>Hymenolepis nana</i>	14	0,86
Ancilostomídeos	7	0,43
Helmintos	266	16,38
Exames positivos	775	47,78
Exames negativos	847	52,22
Total de amostras examinadas	1622	100,00

Constatou-se também uma grande presença de biparasitismo (12,70%), isto é, a presença de mais de um protozoário e/ou helminto intestinal em um mesmo voluntário. Verificou-se ainda um percentual de 1,7% de casos de poliparasitismo, ou seja, indivíduos que encontravam-se infectados por três espécies diferentes de parasitas intestinais (Figura 17).

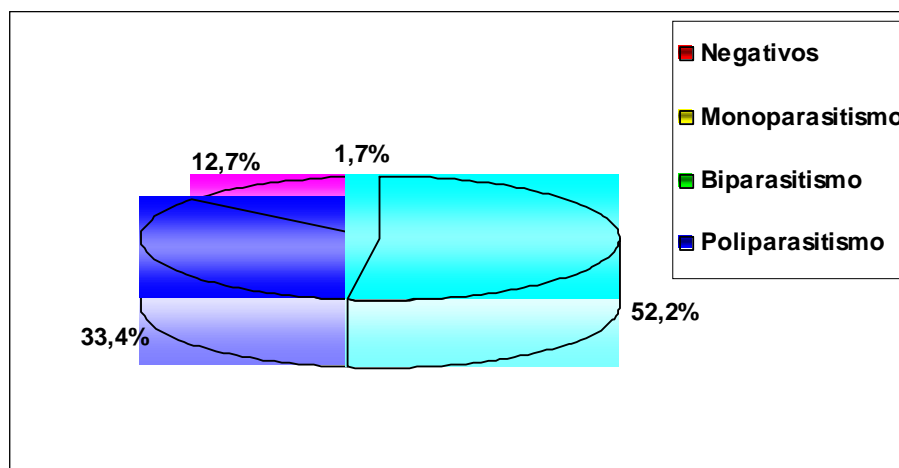


Figura 17 – Demonstra que 847 indivíduos apresentaram o exame parasitológico de fezes negativo para qualquer infecção parasitária, o número de indivíduos monoparasitados foi de 542, um total de 206 pacientes apresentaram infecção por dois tipos de parasitas distintos e em 27 pacientes foi encontrado três associações de protozoários e helmintos.

Analisando os dados conforme a faixa etária, observou-se que nas faixas etárias do 5 - 9 e 10 - 14 anos os parasitas mais freqüentes foram, em ordem decrescente; foram: *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Ascaris lumbricoides* e *Giardia lamblia*. Entretanto, na faixa etária de 15 - 19 e 20 - 29 anos a ordem foi: *Endolimax nana*, *Entamoeba coli*, *Giardia lamblia* e *Ascaris lumbricoides*. Para os indivíduos com idade acima de 30 anos os parasitas mais freqüentes foram: *Endolimax nana*, seguida por *Entamoeba coli*, *Ascaris lumbricoides* e *Giardia lamblia*. Verificou-se que a infecção por enteroparasitas acomete grupos com faixa etária distintas. Portanto, *Giardia lamblia* acomete mais freqüentemente a faixa etária de 10 – 14 anos. *Entamoeba coli* está mais presente na faixa etária de 40 – 49 anos. *Entamoeba histolytica* e *Iodamoeba butschilii*. No grupo de 10 – 14 anos. *Endolimax nana* foi mais evidente no grupo de 20 – 29 anos. Para os helmintos, obteve-se maior prevalência por *Ascaris lumbricoides* o grupo etário de 10 – 14

anos, *Trichocephalus trichiurus* teve maior acometimento na faixa etária de 5 – 9 anos. *Strongyloides stercoralis* foi mais freqüente para os indivíduos com idade superior a 50 anos. *Enterobius vermicularis* e *Hymenolepis nana* acometeram mais freqüentemente a faixa etária de 5 – 9 anos, enquanto que os ancilostomídeos foram mais freqüentes nos sujeitos com idade entre 20 – 29 anos (Tabela 3).

Tabela 3 – Prevalência de enteroparasitoses, de acordo com a faixa etária, em indivíduos residentes na periferia de Fortaleza e municípios da Região Metropolitana (2005 – 2007).

Enteroparasita	Faixa etária						
	5 – 9 (%)	10 – 14 (%)	15 – 19 (%)	20 – 29 (%)	30 – 39 (%)	40 – 49 (%)	≥ 50 (%)
<i>Giardia lamblia</i>	39 (12,62)	37 (13,03)	12 (8,28)	22 (8,70)	7 (2,64)	6 (3,59)	4 (2,01)
<i>Entamoeba coli</i>	57 (18,45)	47 (16,55)	26 (17,93)	55 (21,74)	51 (19,25)	39 (23,35)	26 (13,07)
<i>Entamoeba histolytica</i>	5 (1,62)	8 (2,82)	4 (2,76)	6 (2,37)	7 (2,64)	4 (2,40)	2 (1,01)
<i>Iodamoeba butschlii</i>	0 (0,00)	1 (0,35)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
<i>Endolimax nana</i>	48 (15,53)	46 (16,20)	32 (22,07)	60 (23,72)	56 (21,13)	39 (23,35)	51 (25,63)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	41 (13,27)	42 (14,79)	11 (7,59)	19 (7,51)	23 (8,68)	18 (10,78)	14 (7,04)
<i>Trichocephalus trichiurus</i>	20 (6,47)	9 (3,17)	0 (0,00)	6 (2,37)	3 (1,13)	1 (0,60)	3 (1,51)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,69)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (1,01)
<i>Enterobius vermicularis</i>	1 (0,32)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
<i>Hymenolepis nana</i>	6 (1,94)	4 (1,41)	0 (0,00)	3 (0,40)	1 (0,38)	0 (0,00)	0 (0,00)
Ancilostomídeos	2 (0,65)	0 (0,00)	1 (0,69)	1 (1,19)	1 (0,38)	1 (0,60)	1 (0,50)

Investigou-se também a susceptibilidade dos gêneros as enteroparasitoses. Todavia não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre a proporção de homens (47,67%) e mulheres (47,86%) portadores de alguma enteroparasitose, o valor de significância foi $P = 0,9806$ (Tabela 4).

Tabela 4 – Prevalência de enteroparasitoses em geral de acordo com o gênero em indivíduos com idade maior ou igual a 5 anos residentes na periferia de Fortaleza e municípios da Região Metropolitana (2005 – 2007).

Gênero	Parasitose		Total
	Sim	Não	
Masculino	317 (47,67%)	348	665
Feminino	458 (47,86%)	499	957
Total	775	847	1622

Nota: A associação entre o gênero e a presença de enteroparasitoses foi verificada pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates. Diferença entre as proporções = 0,0019 (0,19%); intervalo de confiança de 95% (IC 95%): -0.0475 a 0.0513.

Por outro lado analisando a freqüência de cada parasita por sexo observou-se que a prevalência de *Giardia lamblia* no sexo masculino (10,23%) foi significativamente maior ($P = 0,0037$) que no sexo feminino (6,17%). Em relação a *Entamoeba coli*, a proporção de mulheres (20,27%) foi significativamente maior ($P = 0,0376$) que a de homens (16,09%). Analisando-se os helmintos a espécie *Tricocephalus trichiurus* foi mais freqüente nas mulheres (3,61%) do que nos homens (1,88%), o valor de $P = 0,0459$. Também verificou-se que as mulheres (0,90%) foram significativamente ($P = 0,0428$) mais acometidas por Ancilostomídeos do que a proporção de homens (0,10%) (Tabela 5).

Tabela 5 – Prevalência de enteroparasitoses, conforme o gênero, em indivíduos com idade maior ou igual a 5 anos residentes na periferia de Fortaleza e municípios da Região Metropolitana (2005 – 2007).

Enteroparasita	Masculino		Feminino		Significância (valor P)
	N ^o	%	N ^o	%	
<i>Giardia lamblia</i>	68	10,23	59	6,17	0,0037
<i>Entamoeba coli</i>	107	16,09	194	20,27	0,0376
<i>Entamoeba histolytica</i>	13	1,95	23	2,40	0,6660
<i>Iodamoeba butschlii</i>	1	0,15	0	0,00	0,8547
<i>Endolimax nana</i>	133	20,00	199	20,79	0,7434
<i>Ascaris lumbricoides</i>	76	11,43	92	9,61	0,2726
<i>Trichocephalus trichiurus</i>	24	3,61	18	1,88	0,0459
<i>Strongyloides stercoralis</i>	3	0,45	0	0,00	0,1356
<i>Enterobius vermicularis</i>	1	0,15	0	0,00	0,8547
<i>Hymenolepis nana</i>	5	0,75	9	0,94	0,8959
Ancilostomídeos	6	0,90	1	0,10	0,0428

Nota: A associação entre o gênero e uma dada espécie de parasita foi verificada pelo teste do qui-quadrado com correção de Yates. Diferenças estatisticamente significantes entre a proporção de homens e mulheres, em relação à positividade para um dado parasita, foram verificadas para as seguintes espécies: *Giardia lamblia* (P = 0,0037), *Entamoeba coli* (P = 0,0376), *Trichocephalus trichiurus* (P = 0,0459) e Ancilostomídeos (P = 0,0428).

Por fim, analisou-se a associação entre o número de parasitas e o gênero, para verificar a susceptibilidade de ambos os sexos ao poliparasitismo. Contudo, não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre a proporção de homens e mulheres portadores de mono, bi ou triparasitismo, isto é, infectados com um parasita, dois ou mais espécies de parasitas intestinal (Tabela 6).

Tabela 6 – Número de parasitas por pessoa, de acordo com o gênero, em indivíduos residentes na periferia de Fortaleza e municípios da Região Metropolitana (2005 – 2007)

Número de parasitas	Masculino		Feminino		Total		Significância (valor P)
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
0	348	52,33	499	52,14	847	52,22	0,9806
1	208	31,28	334	34,90	542	33,42	0,1422
2	96	14,44	110	11,49	206	12,70	0,0941
3	13	1,95	14	1,46	27	1,66	0,5725
Total	665	100,00	957	100,00	1622	100,00	–

Nota: Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes entre a proporção de homens e mulheres, conforme o teste do qui-quadrado com correção de Yates.

4.2 Avaliação da Eficácia Terapêutica

Para o ensaio clínico, foram selecionados 124 (7,64%) pacientes com exame parasitológico de fezes positivo para o protozoário *Giardia lamblia*, associado ou não com outras condições parasitológicas intestinais, dos quais 24 (19,35%) foram excluídos devido o não comparecimento para randomização. Um total de 100 (6,16%) pacientes, com idade média de 18 anos, foi acompanhado pela equipe de pesquisadores por quarenta e dois dias, destes, 4 (4%) pacientes não efetivaram a entrega das amostras pós-tratamento sendo, portanto, excluídos da possibilidade de participarem do estudo devido à impossibilidade de se comprovar a eficácia do tratamento com *Mentha crispera* (Figura 17).

Um total de 100 pacientes que apresentaram giardíase comprovada com exame parasitológico de fezes positivo para o protozoário *Giardia lamblia* e preencheram os critérios de inclusão foram randomizados entre os grupos do estudo para comparação da eficácia do tratamento.

O grupo que recebeu a *Mentha crispera*, inicialmente com 50 pacientes, finalizou o estudo com 46 integrantes, enquanto que o grupo Secnidazol, inicialmente também com 50 pacientes, permaneceu com os mesmo sujeitos.

Observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, *Mentha crispera* e Secnidazol, tanto em relação ao gênero como em relação à idade. A média de idade dos participantes do estudo clínico foi de 18 anos e a proporção de homens e mulheres foi à mesma entre os dois grupos estudados (Tabela 7).

Tabela 7 – Características dos pacientes do ensaio clínico.

Características	Grupos	
	Teste	Referência
Idade (anos) ¹	18,65 ± 13,98	18,68 ± 12,84
Gênero ²	M = 26/46 (56,53%) F = 20/46 (43,47%)	M = 28/50 (56,00%) F = 22/50 (44,00%)

1. Média ± desvio padrão. P = 0,9919 (teste *t* para variáveis não emparelhadas). 2. M: masculino; F: feminino. P = 1,0000 (teste exato de Fisher).

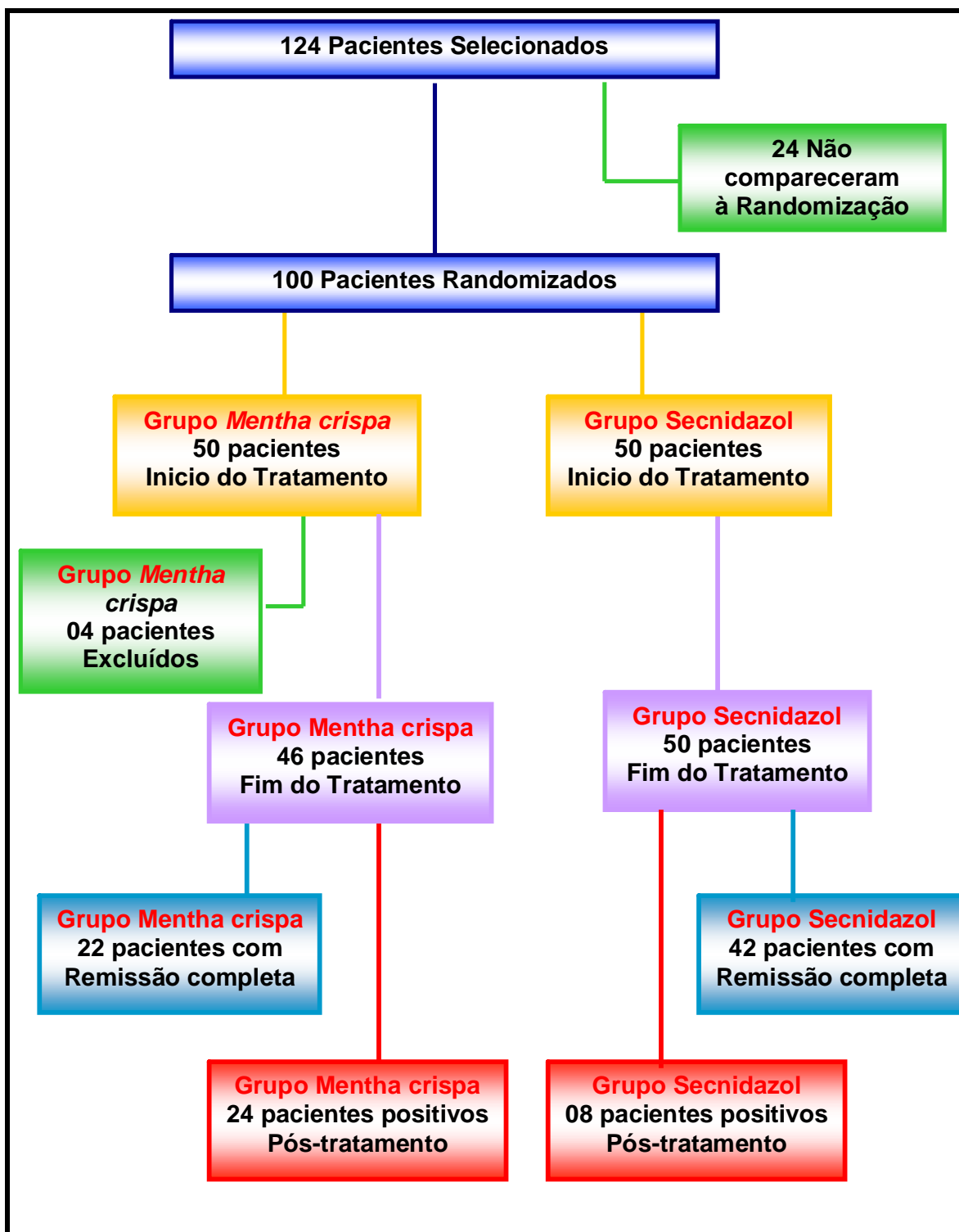


Figura 18 - Fluxograma representando o acompanhamento dos pacientes do ensaio clínico durante o período de tratamento

Com a conclusão da etapa clínica, foi observado, através de análise coprológica fresca pós-tratamento, que no grupo do Secnidazol foi obtido um índice de cura de 84,00% (42 pacientes) e a manutenção da infecção por *Giardia lamblia* em 08 pacientes, por sua vez no grupo da *Mentha crispera* foi constatado a cura em 47,83% (22 pacientes) (Tabela 8).

A eficácia terapêutica da *Mentha crispera* em pacientes infectados por *Giardia lamblia*, foi estabelecida pela comprovação da eliminação do parasita, através da negatização do exame ELISA em uma amostra de fezes fresca após o período de tratamento. Constatou-se que, no grupo Secnidazol, a proporção de voluntários com ELISA negativo (taxa de cura) foi significativamente maior que a verificada no grupo *Mentha crispera* ($P = 0,0002$) Diferença entre as proporções = 0,3617 (36,17%); intervalo de confiança de 95% (IC 95%): 0,1729 a 0,5505. Risco relativo de 0,5694 (intervalo de confiança de 95%: 0,4113 a 0,7882), ou seja, os pacientes tratados com o medicamento Secnidazol têm uma probabilidade quase duas vezes maior de ficarem curados que os tratados com a *Mentha crispera* (Figura 19).

O número de pacientes avaliados (50 no grupo Secnidazol e 46 no grupo *Mentha crispera*) proporcionou um poder do estudo de 99% para detectar, com uma confiança de 95%, a diferença encontrada entre os dois tratamentos (36,17%).

Tabela 8 – Avaliação da eficácia do Giamebil (medicamento em teste) — grupo *Mentha crispera* — no tratamento da giardíase, considerando o Secnidazol como medicamento de referência — grupo Secnidazol —, conforme o resultado do ensaio munoenzimático (ELISA) em amostras de fezes. Dados analisados pelo teste exato de Fisher.

Grupo	ELISA		Total
	Negativo	Positivo	
<i>M. crispera</i>	22 (47,83%)	24	46
Secnidazol	42 (84,00%)	8	50
Total	64	32	96

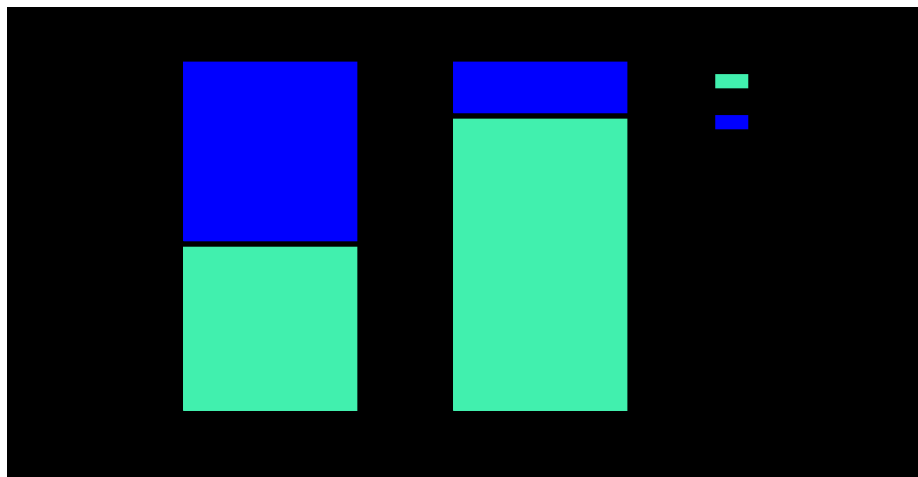


Figura 19 – Avaliação da eficácia terapêutica da *Mentha crisper* em relação ao Secnidazol no tratamento da Giardíase através do resultado do exame Elisa em fezes fresca pós-estudo. A taxa de cura referente ao grupo Secnidazol foi significativamente maior do que a taxa de cura do grupo *Mentha crisper*, conforme dados analisados pelo teste exato de Fisher.

4.3 Avaliação da Segurança

As medicações foram consideradas bem toleradas porque somente apresentaram três eventos adversos. O medicamento utilizado no grupo *Mentha crisper* apresentou pelo menos um efeito adverso em 50% dos pacientes. O grupo do secnidazol apresentou algum efeito adverso em 40% dos pacientes estudados (Tabela 9).

Nenhum paciente, diante da ocorrência de evento adverso, necessitou fazer uso de medicação no intuito de controlar ou debelar tal sinal/sintoma adverso, assim sendo os eventos foram considerados de intensidade leve e cederam sem a necessidade de medicação adicional.

Tabela 9 – Ocorrência de eventos adversos entre os voluntários dos grupos *Mentha crisper* e Secnidazol. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação a proporção de voluntários com relato de algum evento adverso ($P = 0,4118$)

Grupo	Eventos adversos		Total
	Presente	Ausente	
<i>M. crisper</i>	23 (50,00%)	23	46
Secnidazol	20 (40,00%)	30	50
Total	43	53	96

No grupo Secnidazol o evento adverso de maior prevalência foi o sintoma gosto metálico (34,00%), que não foi referido por nenhum paciente do grupo *Mentha crisper* (Tabela 10). O sintoma dor abdominal (30,43%), por sua vez foi relatado apenas no grupo *Mentha crisper* (Tabela 11). Por outro lado, a ocorrência do sintoma náusea, identificado pelo relato de enjôo, mal-estar, ânsia de vômito e “embrulho”, foi semelhante para ambas às medicações (Tabela 12).

Tabela 10 – Ocorrência de gosto metálico entre os voluntários dos grupos *Mentha crisper* e Secnidazol. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, constatou-se que a proporção de voluntários do grupo Secnidazol com queixa de gosto metálico foi significativa maior que a observada no grupo *Mentha crisper* ($P < 0,0001$).

Grupo	Gosto metálico		Total
	Presente	Ausente	
<i>M. crisper</i>	0 (0,00%)	46	46
Secnidazol	17 (34,00%)	33	50
Total	17	79	96

Tabela 11 – Ocorrência de dor abdominal entre os voluntários do grupo *Mentha crispera* e do Secnidazol. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, constatou-se que a proporção de voluntários do grupo *Mentha crispera* com queixa de dor abdominal foi significante maior que a observada no grupo Secnidazol ($P < 0,0001$).

Grupo	Dor abdominal		Total
	Presente	Ausente	
<i>M. crispera</i>	14 (30,43%)	32	46
Secnidazol	0 (0,00%)	50	50
Total	14	82	96

Tabela 12 – Ocorrência de náusea entre os voluntários dos grupos *Mentha crispera* e Secnidazol. Dados analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, constatou-se que não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à proporção de voluntários com queixa de náusea ($P = 0,8222$).

Grupo	Náusea		Total
	Presente	Ausente	
<i>M. crispera</i>	13 (28,26%)	33	46
Secnidazol	13 (26,00%)	37	50
Total	26	70	96

4.4 Análise dos aspectos Sócioeconômicos

Os parâmetros socioeconômicos e hidrossanitários da população estudada foram obtidos através da aplicação de um questionário específico onde foram possíveis de se observar aspectos importantes para a caracterização dos participantes do ensaio clínico.

Observamos, quanto ao nível de escolaridade, que 98,37% das crianças encontravam-se na escola, somente uma criança não estava devidamente matriculada em uma instituição de ensino. Enquanto a maioria da população maior de 15 anos possui apenas o 1º grau completo (30,77%) e apenas 2,57% desta população é analfabeta (Tabela 13).

Tabela 13 – Associação entre o nível de escolaridade e a ocorrência de giardíase

Faixa Etária	Grau de instrução	N (%)
5 - 14	Matriculado	60 (98,37%)
	Não Matriculado	01 (1,63%)
≥ 15	1º Grau Incompleto	11 (28,20%)
	1º Grau Completo	12 (30,77%)
	2º Grau Incompleto	05 (12,82%)
	2º Grau Completo	08 (20,51%)
	3º Grau Completo	02 (5,12%)
	Analfabeto	01 (2,57%)

Quanto à renda da família foi questionado o total de proventos recebidos por todos os integrantes da família, somando rendimento salarial previsto e projeto governamental (Bolsa Família). Ficou evidente que a maior parte da população (71%), acometida por *Giardia lamblia* em ambos os grupos, está incluída na faixa que recebe de um a dois salários mínimos. Uma parcela da população (1%) infectada pelo protozoário não recebe nenhuma ajuda do projeto do Governo Federal e não estão empregados; recebendo assistência financeira de vizinhos e parentes (Figura 20).

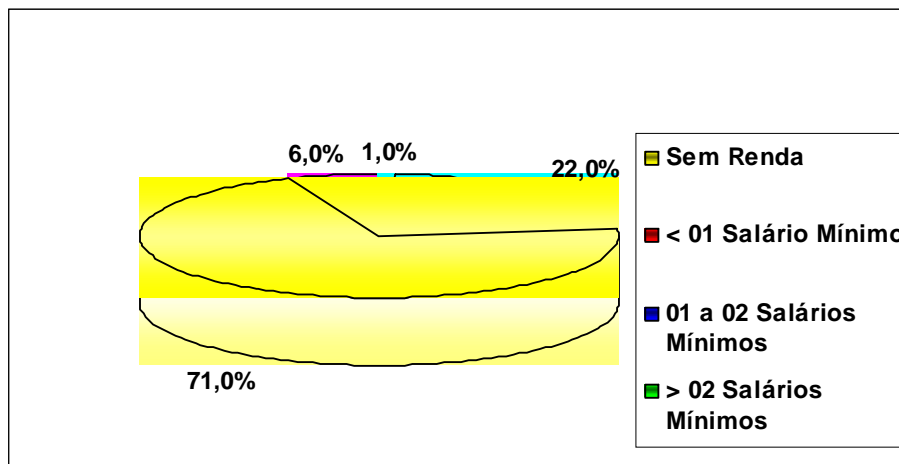


Figura 20 - Padrão de renda familiar da população em estudo, de ambos os grupos, somando-se todos os rendimentos da família estudada, constatou-se que a maior parte da população recebe valor máximo de até dois salários mínimos. Os valores de remuneração foram baseados no valor de salário mínimo vigente no período do estudo clínico.

Outro aspecto socioeconômico observado pelo instrumento de investigação aplicado na população em questão e que teve influência direta na renda familiar, destaca-se a não cobertura (67%), por parte dos seus integrantes, no programa assistencial do Governo Federal Bolsa Família, embora em alguns casos ter o benefício representasse a única fonte de renda da família (Figura 21).

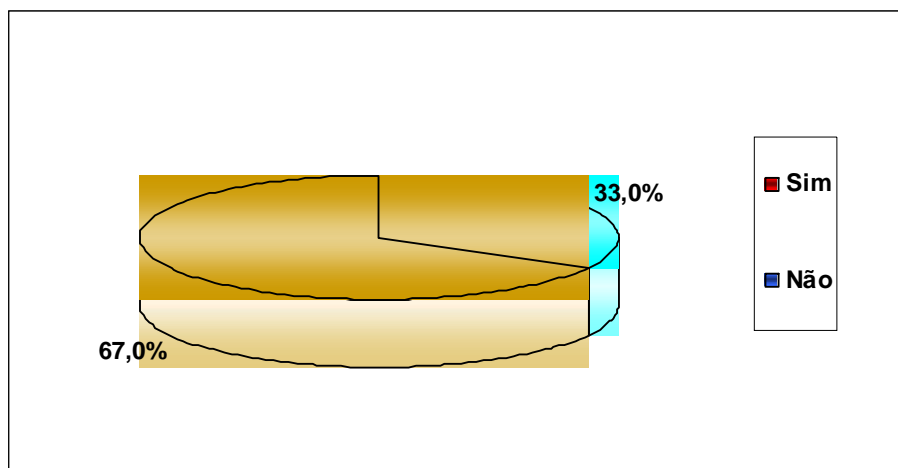


Figura 21 – Padrão de cobertura pelo Programa Assistencial do Governo Federal e que influenciou diretamente na renda familiar de ambos os grupos estudados. Nota: Mais da metade da população (67%) não está coberta pelo programa Bolsa Família.

Analizou-se também o padrão de moradia, levando-se em consideração o tipo de material principalmente utilizado na construção da residência das famílias integrantes da pesquisa clínica. Os principais materiais utilizados foram: tijolo, taipa com ou sem revestimento e madeira ou materiais reciclados, sendo as residências construídas com tijolo as que mais se mostraram presentes (Figura 22).

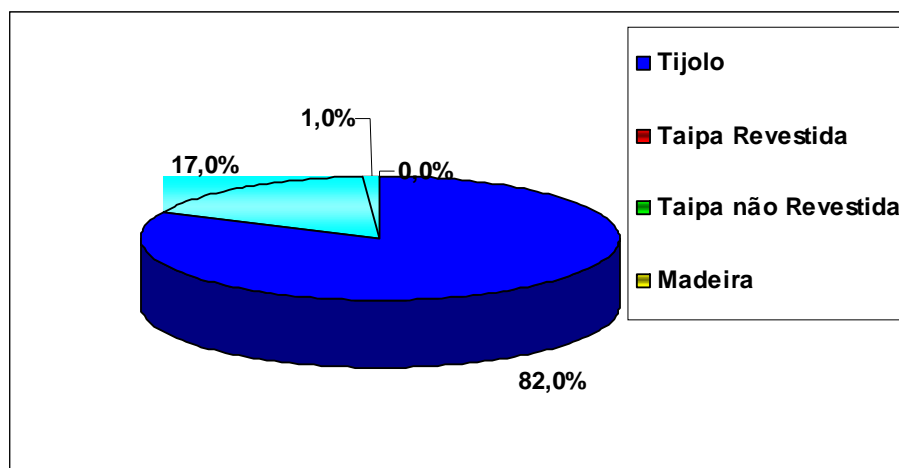


Figura 22 – Tipo de moradia dos integrantes do estudo, levando-se em consideração o material utilizado como matéria prima principal.

Nota: O tijolo revelou-se mais freqüente, indicando uma construção do tipo alvenaria para 82% da população em questão.

Foram observadas características hidrosanitárias da população, sendo avaliados aspectos relacionados com o tipo de abastecimento de água e o tipo de tratamento da água em consumo dos pacientes da pesquisa clínica. Em relação ao tipo de abastecimento de água, ficou evidenciado que 59% da população está servida pela rede geral de abastecimento fornecido pela Companhia de Água e Esgoto do Ceará – CAGECE (Figura 23). Em relação ao tipo de tratamento empregado na água de consumo, foi constatado que 60% da população estudada não utilizam método de tratamento da água ingerida (Figura 24).

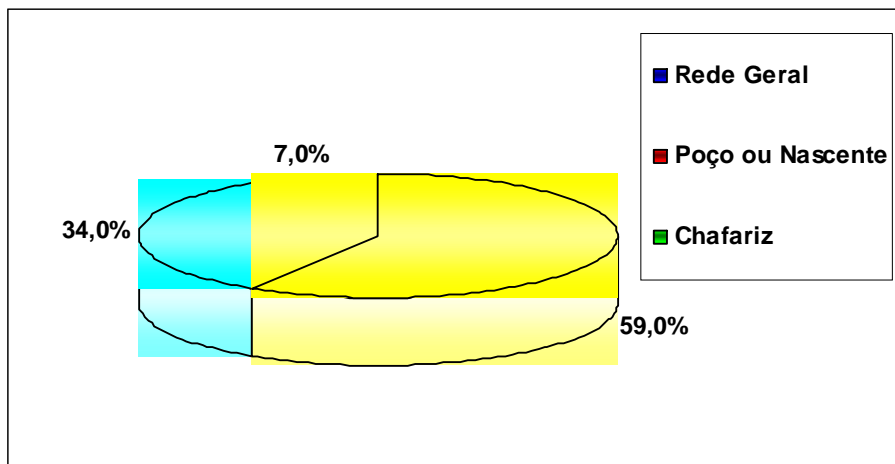


Figura 23 – Tipo de abastecimento de água nas residências dos pacientes investigados do ensaio clínico

Nota: Ficou evidente que a maior parte da população do estudo é servida de água de abastecimento a partir da rede geral (CAGECE).

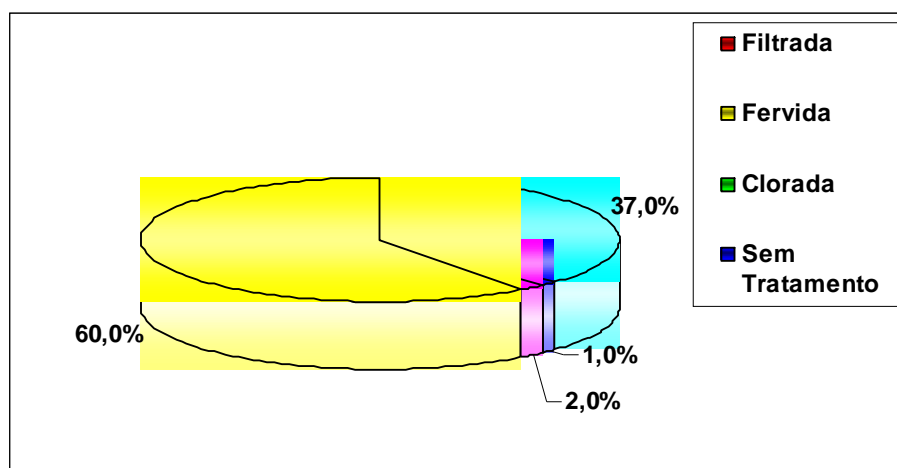


Figura 24 – Tipos de tratamento da água de consumo citados pelos pacientes integrantes do ensaio clínico.

Nota: Ficou evidente que a maior parte da população do estudo (60%) consome água diretamente da fonte abastecimento sem utilizar nenhum tipo de tratamento.

Os aspectos sanitários foram observados a partir de questionamentos acerca do destino do lixo, fezes e urina dos pacientes do estudo levando em consideração as características básicas de saneamento.

O destino do lixo produzido pelos pacientes que integraram este estudo clínico demonstrou uma coleta regular e ineficaz, uma vez que fornece cobertura para aproximadamente 83% da população estudada. Contudo, o que se vislumbra é

o acúmulo expressivo de lixo nas áreas de cobertura, bem como uma parcela considerável que não é atendida pelo sistema público de coleta de lixo (Figura 25).

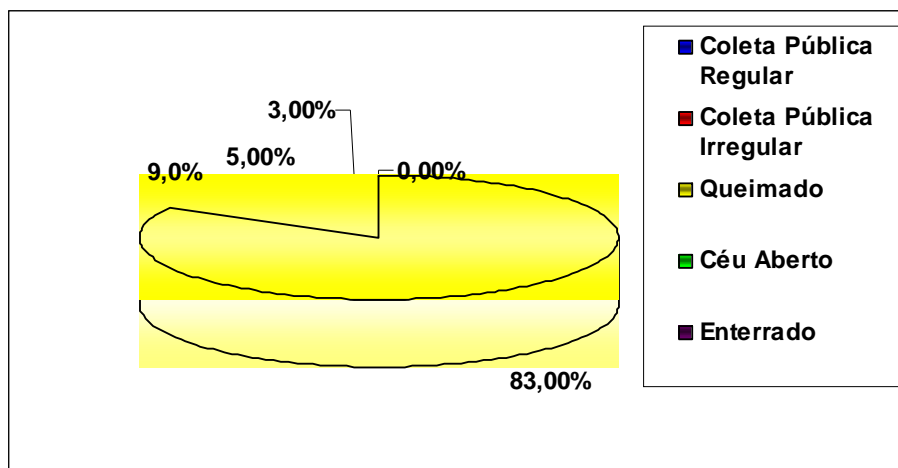


Figura 25 – Tipos de destino do lixo produzido pelos pacientes integrantes do ensaio clínico

Nota: Ficou evidente que a maior parte da população do estudo (83%) é servida pelo sistema de coleta pública de lixo, a despeito das condições evidenciadas ao longo do estudo.

Os pacientes em estudo foram questionados quanto ao destino das fezes e urina, onde ficou evidente que a maior parte da população é desprovida de sistema de esgoto e adotam medidas que variam desde fossas sépticas (65%) até a eliminação a céu aberto (15%) (Figura 26).

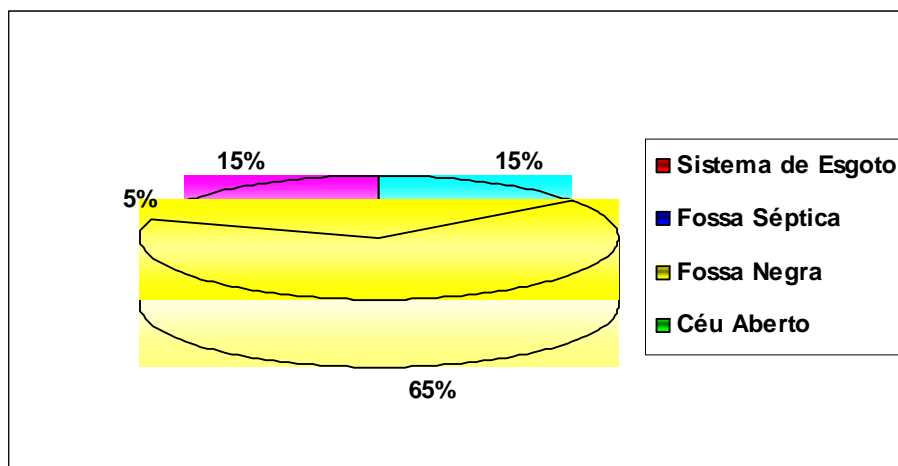


Figura 26 – Destino de fezes e urina dos pacientes integrantes do ensaio clínico.

Nota: A maior parte da população estudada não possui sistema de esgoto e adota técnicas ineficazes e não compatíveis com a saúde.

Alguns aspectos relacionados aos serviços de saúde foram investigados, com a aplicação do questionário específico, onde ficou evidente a não cobertura, por parte dos profissionais do Programa de Saúde da Família (36%), da população estudada. Somente 1% desta população é acompanhada por médico e enfermeiro do Programa (Figura 27).

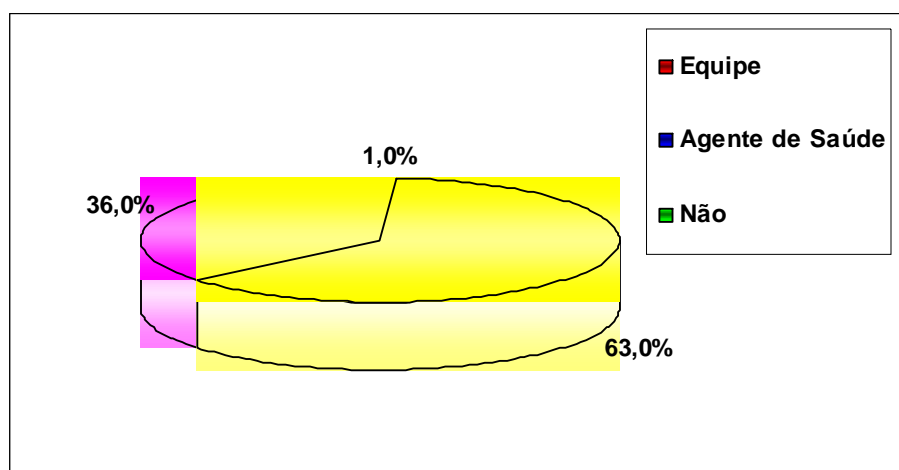


Figura 27 – Grau de cobertura do Programa de Saúde da Família dos pacientes integrantes do estudo.

Nota: Resultado obtido a partir do questionamento de qual membro da equipe eles recebiam acompanhamento domiciliar.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

5.1 Estudo Transversal

A escolha das localidades para seleção dos voluntários se deu pela observação dos fatores de risco para parasitismo intestinal apresentados nestas comunidades, tais como, falta de saneamento hidrosanitário, baixo nível socioeconômico e a falta de escolaridade de seus moradores. Alguns estudos mostram que os fatores de risco predisponentes para transmissão de enteroparasitoses são as moradias aglomeradas, contaminação e a disponibilidade insuficiente da água para consumo, higiene pessoal inadequada e a falta de banheiros domésticos (NÚÑEZ *et al.*, 2004; TEIXEIRA; HELLER; BARRETO, 2007).

O exame parasitológico de fezes positivo para enteroparasitose e para *Giardia lamblia* caracterizava a inclusão dos voluntários no estudo transversal e no ensaio clínico, portanto, foi necessário a utilização de uma técnica laboratorial que contemplasse a observação de um grande número de espécies de parasitas intestinais e de custo baixo devido ao número elevado de exame que seria necessário realizar. Segundo Moitinho (1994), a técnica de Hoffman é amplamente usada na pesquisa de elementos parasitários nas fezes. Tem, como vantagens, amplo espectro de utilização e baixo custo. É por vezes a única utilizada em laboratórios para pesquisa de helmintos e protozoários em amostras fecais. Sua execução inclui as operações: diluição de amostras de fezes em água, sedimentação das suspensões em cálices cônicos e retirada de amostras do sedimento.

Os resultados dos exames coprológicos, deste estudo, revelaram uma alta prevalência global 47,78% e a presença de 11 espécies distintas de enteroparasitas, onde as infecções pelas espécies *Endolimax nana* (não patogênico), *Entamoeba coli* (não patogênico) *Ascaris lumbricoides*, *Giardia lamblia* e *Trichocephalus trichiurus* foram mais freqüentes. Estes dados corroboram com os da literatura que mostra que este grupo de parasitas são os mais prevalentes em humanos (QUIHUI *et al.*, 2006; STEPEK *et al.*, 2006; MORRONE *et al.*, 2004; ANANYA; EASWARAN *et al.*, 1999;

WHO, 1997). A maior prevalência foi atribuída aos casos de infecção por *Ascaris lumbricoides*, porém estes valores se mostraram inferiores em estudos de prevalência e/ou epidemiologia de enteroparasitoses (IANNACONE; BENITES; CHIRINOS, 2006; SANTO *et al.*, 2006; GÓMEZ *et al.*, 2005; FERREIRA; FERREIRA; MONTEIRO, 2000; FERREIRA; MARÇAL JUNIOR, 1997). Baixos valores de prevalência para *Ascaris lumbricoides* foi atribuído por Espinoza (2003) e Fontbonne (2001), a diferentes fatores como a medicalização recente da população com drogas anti-helmínticas, diferentes técnicas diagnósticas empregadas, áreas geográficas distintas, a diferença demográfica e às condições socioeconômicas da população do estudo.

Com esta análise, conseguiu-se demonstrar a alta prevalência para casos de poliparasitismo na população em estudo e apresentando um máximo de infecção por três espécies distintas de parasitas intestinais. Porém a prevalência de poliparasitismo entre os gêneros não foi estatisticamente significativa. A infecção por enteroparasitas é claramente relacionada com a pobreza, a precariedade das condições de higiene e saneamento básico, os aspectos culturais e o baixo nível de escolaridade (IANNACONE; BENITES; CHIRINOS, 2006; FONTBONNE *et al.*, 2001). Os riscos encontrados por estes autores não são contraditórios a situação das comunidades aqui estudadas. Ferreira e Marçal Júnior (1997) em um estudo de prevalência de enteroparasitoses obteve apenas um único caso de poliparasitismo, onde considerou um resultado alentador, pelo fato de o grupo estudado ser uma comunidade rural com saneamento básico, água encanada e rede de esgoto. Vale lembrar que o saneamento básico é uma das medidas que causam maior impacto sobre principais doenças humanas, incluindo ascaridíase e diarreias.

Os resultados indicaram um predomínio de protozoonoses sobre as helmintíases. O predomínio da giardíase, ascaridíase e tricuriase sobre os demais enteroparasitas coincide com o que vem sendo descrito em inquéritos sobre prevalência de parasitismo intestinal (HIRSCHFELD *et al.*, 1993; NUSSENZWEIG *et al.*, 1982; TORRES *et al.*, 1993; FERREIRA *et al.*, 2000). A maior prevalência de parasitas não patógenos no presente estudo são provavelmente indicadores associados a baixos níveis de condições socioeconômicas e sanitárias na população estudada e poderiam ser indicadores da presença de parasitas patógenos. Segundo,

Quihui-Cota *et al.* (2004) os modelos de transmissão de parasitas patógenos e não patógenos são similares.

Ao se falar da prevalência segundo a espécie parasitaria; O helminto que ocupou o primeiro lugar foi *Ascaris lumbricoides* (10,36%) seguido de *Trichocephalus trichiurus* (2,59%), *Hymenolepis nana* (0,86%), Ancilostomídeos (0,43%) e por ultimo *Strongyloides stercoralis* (0,18%). Estes resultados foram similares aos obtidos por Díaz *et al.* (2006), porém as porcentagem são em valores inferiores. Segundo Reyes *et al.* (1992), o encontro de *Ascaris lumbricoides* se deve a facilidade com que se transmite este parasita, também através de seu ciclo monoxénico ou heteroxénico e a possível participação de reservatórios animais. As baixas percentagens podem ser explicadas pela utilização de técnicas não ideais para o seu diagnóstico (BOTERO, 1981; MELVIN; BROOKER, 1971).

Quanto aos protozoários patógenos, *Giardia lamblia* representado por 7,83%, ocupa o primeiro lugar. Segundo Ferreira, Ferreira e Monteiro (2000), tanto a relação menos intensa entre o nível socio-econômico quanto o seu modo de transmissão, onde os cistos de *Giardia lamblia* já são infectantes no momento de sua eliminação pelas fezes, permite uma transmissão interpessoal da parasitose, comum mesmo em ambientes saneados. Surtos de giardiase não são raros em países desenvolvidos, especialmente em creches e em populações institucionalizadas (PICKERRING; ENGELKRINK, 1990), estimando-se que, em diferentes áreas dos Estados Unidos, a prevalência da giardiase na população geral oscile entre 2% e 20% (CRAUN, 1990).

O segundo lugar foi ocupado pela espécie *Entamoeba histolytica* (2,22%) resultado que difere dos obtidos por Díaz (2006) e Fontbonne (2001). Segundo Botero (1981) e Homez *et al. apud* Díaz (1995), *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica* são os enteroparasitas responsáveis por quadros de diarreia, dores abdominais, flatulência, entre outros e sua presença se confirma quando existem condições sanitárias inadequadas e não se pratica uma adequada higiene pessoal. A sua principal via de transmissão é oral-fecal, mediante a ingestão de água e alimentos contaminados com matéria fecal onde se encontram as formas evolutivas infectantes.

Os parasitas intestinais não estiveram ausentes em nenhum grupo etário. As infecções por espécies de helmintos patogênicas foram de 14,79% para *Ascaris lumbricoides* na faixa etária de 10-14 anos e de 6,47% para *Trichocephalus trichiurus* no grupo etário de 5-9 anos de idade. Estes resultados corroboram com estudos realizados por Díaz (2006) e Díaz (1994). Segundo, Ferreira, Ferreira e Monteiro (2000) os ovos de *Ascaris lumbricoides* e *trichocephalus trichiurus* apresentam-se associados devido a similaridade de seu ciclo biológico externo e seu mecanismo de transmissão, além de serem espécies muito resistentes, pois requerem um período de maturação de pelo menos três semanas em solo úmido e sombreado antes de se tornarem infectantes.

Para as amebas acomensais, obtiveram-se uma prevalência de 13,03% de *Giardia lamblia* e 2,82% para *Entamoeba histolytica* no grupo etário de 10-14 anos de idade para ambas as espécies. De igual maneira são apresentados por outros autores, entretanto, as percentagens não coincidem. Segundo os resultados obtidos por Espinoza *et al.* (2003), o grupo de maior prevalência para *Giardia lamblia* foi entre 1-9 anos e a associação entre idade e a presença de helmintíase também não foi significativa.

Como em outros estudos, não se encontrou diferenças entre os sexos em relação a freqüência de parasitoses em geral, mostrando-se que a exposição aos parasitas intestinais é semelhante em ambos os sexos. Ibáñez *et al.* (2004), atribuiu ao fato de que o tubo digestivo tem a mesma formação para homens e mulheres, porque os hábitos alimentares são similares em ambos e também às oportunidades de infecção por parasitas. Entretanto, existem alguns estudos em que as enteroparasitoses são mais freqüentes em homens que em mulheres (IANNACONE; BENITES; CHIRINOS, 2006; LARREA *et al.*, 2002; LIZA- GONZALES *et al.*, 2002).

Ao se observar a prevalência de enteroparasitoses conforme o gênero, os dados obtidos nos mostram que a proporção de indivíduos parasitados individualmente do sexo masculino com exame positivo para o protozoário *Giardia lamblia* ($P = 0,0037$) e os helmintos *Trichocephalus trichiurus* ($P = 0,0459$) e Ancilostomídeos ($P = 0,0428$) foi significativamente maior do que a observada no

sexo feminino. Acredita-se que esta diferença possa estar associada aos padrões comportamentais, sociais e culturais dos homens. Possivelmente alguns fatores possam estar envolvidos na maior transmissão de enteroparasitas entre os homens, tais como o trabalho em lavouras, o cultivo do solo e o consumo direto da água dos rios, por isso estes estão mais expostos a infecções por parasitas intestinais. Shubair *et al.* (2000), reportam que a maior diferença na prevalência de infecções parasitárias está na diferença de idade entre o grupo masculino e feminino.

A prevalência de *Entamoeba coli* (20,27%) foi estaticamente maior ($P = 0,0376$) em mulheres. Tal fato tem importância no que diz respeito à realização de atividades laborais como manuseio de alimentos, limpeza residencial e de higiene das crianças. O parasitismo intestinal em crianças é um reflexo das condições materiais, acesso ao serviço sanitário, práticas de cuidado com seus filhos, comportamento adequado de higiene e o nível de escolaridade de suas mães (ALVARADO; VÁSQUEZ, 2006). Assim as mães com um nível de escolaridade menor têm maior probabilidade de que seus filhos tenham poliparasitismo e algum tipo de helminto. De igual maneira, a falta de acesso a um sanitário e as condições materiais inadequadas de suas moradias aumentam a probabilidade de qualquer tipo de infecção por parasitas intestinais patogênicos entre a população infantil (GROSS *et al.*, 1989; LUDWIG *et al.*, 1999).

O controle efetivo das parasitoses intestinais e seus agentes causais são sem dúvida alguma, a prevenção. A instalação de bons serviços públicos, de água potável e sistema de esgoto, acompanhados de um programa de educação sanitária ajudará sobremaneira a diminuir consideravelmente os índices de prevalência destas parasitoses. Lamentavelmente em nosso país, como em muitos outros, os serviços públicos são deficientes e não chegam à população por igual, aliado ao baixo nível de escolaridade e a formação sanitária imprópria de seus domicílios (SIMOES *et al.*, 2000).

5.2 Ensaio Clínico

Foram encontrados no ensaio clínico com a utilização da *Mentha crisper* e do Secnidazol, diferentes níveis de eficácia no tratamento da infecção por *Giardia lamblia*. Foram observadas diferenças clínicas e estatisticamente significantes, entre as duas formulações em relação à eficácia terapêutica, na população estudada.

O mais importante parâmetro de cura na giardíase é a ausência do parasito no exame de fezes, portanto, necessitou realizar um exame que objetivasse um resultado mais específico para detecção da protozoário *Giardia lamblia*. O teste de reação imunoenzimática (ELISA) para pesquisa de IgG anti-giardia apresenta maior sensibilidade e especificidade para detecção destes antígenos que o exame de fezes a procura de cistos e trofozoítas. Utilizando esse método numerosas amostras podem ser testadas rapidamente e objetivamente, pois trata-se de um procedimento menos trabalhoso que os métodos de microscopia (MOTTA; SILVA, 2002).

O controle de cura parasitológica foi realizado em amostras de fezes fresca, no 7º dia após o tratamento com ambas formulações, pelo Teste imunoensaio enzimático (ELISA); método que tem a finalidade de detectar, nas fezes, os antígenos específicos produzidos pela multiplicação intestinal da *Giardia lamblia*, ou seja, não depende da presença de cistos ou trofozoítas na amostra fresca, refrigerada ou congelada e apresenta sensibilidade e especificidade superior ao da microscopia (BRITO; BASTOS, 2006; MOTA; PENHA; MELO 2004). A maioria das investigações para avaliar a efetividade contra protozoários intestinais realizam o controle coproparasitológico entre o 7º e o 14º dia depois da administração do medicamento (SIMOES *et al.*, 2000)

A alta taxa de positividade (47,83%) evidenciada no exame de fezes frescas, na etapa de pós-tratamento, denota uma tendência de se aceitar que a formulação *Mentha crisper* não apresenta efeito terapêutico desejado, já que a cura parasitológica da formulação Secnidazol foi de 84%. Alguns estudos diferem dos resultados obtidos neste estudo, os valores obtidos por outros autores foram de 100%, 98%, 95%, 91,1% (SIMOES *et al.*, 2000; DI PRISCO *et al.*, 2000; CIMERMAN *et al.*, 1999; MARTINS; TAVARES, 1998). Contudo, nos resultados obtidos por

Pianowski (2000), o percentual de negatização nos exames coprocópicos dos pacientes com giardíase tratados com a *Mentha crisper* foi 68%.

A evolução clínica (sintomática) não foi considerada parâmetro de eficácia, devido ao poliparasitismo apresentado pelos pacientes e ao fato de os sintomas serem inespecíficos e estarem associados a outras afecções. Do mesmo modo, o período de acompanhamento foi curto demais para que se observasse alguma mudança no status nutricional dos pacientes. Considera-se, pois a erradicação laboratorial do parasita estudado como único parâmetro aceitável de eficácia (CIMERMAN *et al.*, 1999).

Com relação à tolerabilidade das formulações utilizadas no estudo clínico, os dados de ocorrência de eventos adversos nos revela subsídios para determinar que o Secnidazol e a *Mentha crisper* foram bem tolerados, já que foram observados apenas três efeitos adversos em ambos (gosto metálico, dor abdominal e náusea). Entretanto constatou-se que a proporção de pacientes com queixa de gosto metálico (34%) foi significativamente maior ($P < 0,0001$) no grupo do Secnidazol do que a observada no grupo da *Mentha crisper*. Este dado também foi evidenciado em investigações de eficácia terapêutica e tolerabilidade entre os nitroimidazólicos. Karabay *et al.* (2004) observou que o gosto metálico estava presente em nove pacientes que receberam metronidazol e Alizadeh *et al.* (2006) demonstrou que 43,3% dos pacientes tratados com a mesma droga também apresentaram queixa de gosto metálico. Náusea, vômitos, epigastralgia, anorexia e gosto metálico são efeitos colaterais gastrintestinais apresentados pelo Secnidazol.

A observação dos dados referente à dor abdominal revelou que a proporção (30,43%) de voluntários do grupo *Mentha crisper* com queixa de dor abdominal foi significativamente maior que a observada no grupo Secnidazol ($P < 0,0001$). Segundo Sousa (1999), o Óleo de *Mentha x villosa* foi capaz de alterar o trânsito intestinal de camudongos em preparações *in vivo*, aumentando a distância percorrida pelo marcador, em um dado tempo ao longo do intestino delgado. O Óleo também aumentou a quantidade da massa e a frequência de evacuações na primeira hora. Estes achados sugerem a necessidade de investigações clínica

posteriores para se comprovar a relação com o evento adverso referido pelos participantes deste estudo.

A queixa de náusea pode ser elucidada pelo quadro clínico característico da giardíase, que se resume em diarréia acompanhada de muco e esteatorréia com odor forte, o paciente também pode apresentar vômito, dor abdominal, anorexia, náusea e perda de peso (FARTHING, 1996). Outro aspecto a ser considerado foi a não ocorrência de diferença estatisticamente significativa, entre os dois grupos de tratamento com relação ao evento adverso náusea, mostrando que a formulação a base de *Mentha crispera* apresenta níveis aceitáveis deste episódio quando comparado com o Secnidazol (medicação de referência) na população estudada.

Um dos objetivos deste trabalho foi fazer associações dos fatores de risco a pacientes portadores de giardíase, descrevendo, observando e reportando a íntima relação dos baixos índices socioeconômicos e sanitários com a infecção pelo protozoário *Giardia lamblia*.

Os dados apontam que 98,37%% das crianças com idade entre 5 e 14 anos de idade freqüentam uma instituição de ensino. As crianças em idade escolar pertencem a um grupo mais vulnerável frente ao risco de adquirir enfermidades infecciosas. Este grupo realiza atividades que são pertinentes para a idade como ausência do uso de calçados e atividades em contato com solo infectado. Um vez que se tem uma criança infestada a probabilidade de contágio de seus familiares é alta (IANNACONE; BENITES; CHIRINOS, 2006).

O nível de escolaridade, na população de adultos, é baixa; apenas 30,77% concluíram o ensino para o 1º grau. Este dado corrobora com um estudo realizado na cidade de São Paulo, onde mais da metade das crianças da cidade era cuidada por mães que não tinham completado o primeiro grau (FERREIRA *et al.*, 2000) Espinoza *et al.* (2003), concluiu que o nível de escolaridade da população estudada era muito baixa, apenas três anos de educação formal. Isto apresenta fatores avassaladores, pois o nível de escolaridade das mães em particular é determinante importante de comportamento adequado de higiene, melhores práticas de cuidados de seus filhos, melhores conhecimentos e associa-se com a presença de

parasitismos intestinais patógenos. Assim as mães com menos anos de estudo têm maior probabilidade de que seus filhos tenham poliparasitismo (ALVARADO; VASQUEZ, 2006).

Vários fatores são responsáveis pela elevada prevalência de *Giardia lamblia* na população estudada. Alguns fatores que favorecem a transmissão de agentes parasitários foram observados, tais como o destino das fezes inadequado, a ingestão de água sem o devido tratamento, a ineficiência da coleta de lixo (MIRANDA *et al.*, 1999). A população estudada mora em casa de tijolo (82%), 71% recebe de um a dois salários mínimo, 67% não recebem auxílio do Programa Bolsa Família, 59% são atendidos pelo sistema de abastecimento de água do Estado, 60% consomem água sem nenhum tipo de tratamento, 63% eliminam os dejetos em fossas sépticas e 83% o lixo é recolhido pelo sistema de coleta pública. Estes resultados foram semelhantes aos de Basualdo (2007), que teve alta prevalência de infestação por *Giardia lamblia* e condições de moradia em alvenaria, abastecimento de água pelo sistema de tratamento e despejo dos dejetos em câmaras e recolhimento do lixo pelo sistema de coleta.

Os resultados apontam que as localidades estudadas apresentam-se extremamente pobres, com carência de aspectos hidrosanitários, educacionais e socio-econômicos. Estas carências se mostraram bastantes importantes uma vez que revelou uma íntima relação com o acometimento por *Giardia lamblia*. O papel da pobreza é verificado pelo fato de o tipo de casa influenciar o número de espécies diferentes que acometem os moradores, ressaltando-se que a casa de taipa indica grau de maior pobreza. Da mesma forma, variáveis relacionadas com a água e seu tratamento destacaram-se como fator de risco para poliparasitismo. Mesmo as famílias que recorrem a tratamento de água imperfeito – mediante fervura e filtragem da água que consomem - exibem menores taxas de poliparasitismo em comparação com as famílias que não tratam a água por nenhum outro método (FONTBONNE *et al.*, 2001).

O Programa de Saúde da Família foi criado em 1994 pelo Governo Federal com o propósito de implementar e reorganizar a Atenção Básica nos municípios. Algumas atribuições são concedidas aos profissionais de saúde que o

integram, como por exemplo, conhecer a realidade das famílias pelas quais são responsáveis com ênfase nas suas características sociais, econômicas, culturais, demográficas e epidemiológicas; Identificar os problemas de saúde e situações de risco mais comuns aos quais aquela população está exposta. No entanto 36% da população estudada não estava sendo atendida pelo referido programa e 63% recebe acompanhamento somente do agente de saúde. Portanto a implantação e sucesso de políticas públicas que promovam o crescimento econômico, a melhor distribuição da renda e a universalização do acesso à educação e aos serviços de saneamento e saúde constituem medidas fundamentais para o completo controle de enteroparasitoses (FERREIRA; FERREIRA; MONTEIRO, 2000).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos achados obtidos no estudo transversal, a prevalência global foi de 47,78% e não existe diferença estatisticamente significativa para o acometimento de enteroparasitoses entre homens e mulheres. A infecção por protozoários foi mais freqüente que a de helmintos, com alto índice de biparasitismo. A faixa etária de 5 – 9 e 10 – 14 anos apresentou maior acometimento para infecção pelos parasitas *Ascaris lumbricoides* e *Giardia lamblia*. A presença dos parasitas intestinal *Giardia lamblia*, *Trichocephalus trichiurus* e ancilostomídeos é mais freqüente no sexo masculino que nas mulheres.

Na etapa clínica, os pacientes tratados na dose administrada da formulação *Mentha crisper* apresentaram percentual de cura (47,83%) inferior aos dos sujeitos tratados com Secnidazol, que obtiveram taxa de cura de 84%. Portanto, torna-se importante à descoberta de fármacos de ampla ação terapêutica, baixo custo e toxicidade e de posologia reduzida para evitar o abandono do tratamento. Surge, então, a necessidade de reformular a dose administrada da formulação *Mentha crisper* para tratamento de pacientes com giardíase. As medicações foram bem toleradas uma vez que foram observados apenas três eventos adversos de intensidade leve. A queixa de dor abdominal foi significativamente maior no grupo teste. Todavia, o relato de gosto metálico foi significativamente maior no grupo tratado com a medicação referência. Por outro lado, a ocorrência de náusea não foi estatisticamente significativa entre os grupos estudados.

O perfil do paciente infectado por *Giardia lamblia*, na população estudada consiste de sujeitos com idade média de 18 anos, com baixo nível de escolaridade, renda familiar de 02 salários mínimos e não inscritos no Programa Assistencial Bolsa Família, residente em moradia constituída de tijolo, usuário de água da rede de abastecimento geral, contudo, sua água de consumo não recebe tratamento prévio a ingestão. Ademais, a coleta pública de lixo regular e ineficaz porque se evidencia a eliminação do lixo a céu aberto e não recebem acompanhamento por parte dos profissionais do Programa de Saúde da Família.

Os dados socioeconômicos corroboram a relação entre baixa renda, falta de saneamento, falta de escolaridade e a ocorrência de infecção por *Giardia lamblia*, na cidade de Fortaleza e Região Metropolitana, demonstrando uma ineficiência dos programas de atenção básica a saúde no combate as enteroparasitoses.

Na literatura consultada, não foram encontrados estudos com tal magnitude no Estado do Ceará, espera-se que esse estudo venha auxiliar as autoridades de saúde no sentido de melhorar as políticas públicas relacionando os fatores de risco para enteroparasitoses.

CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Administração de 24 mg do medicamento à base de *Mentha crispera* apresentou efeito giardicida inferior ao do Secnidazol, na população estudada.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

ACHA, P.N.; SZYFRES, B. *apud* THOMPSON, R. C. A.; REYNOLDSON, J. A.; MENDIS, A. H. W. Giardia and Giardiasis. **Adv. Parasitol.**, v. 32, p. 71-160, 1987.

ADAM, R. D. Biology of Giardia Lamblia. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 14, p. 447-475, 2001.

ADAM, R. D. The biology of Giardia spp. **Microbiol. Rev.**, v. 55, p. 706-732, 1991.

ALBUQUERQUE, S.; PRADO Jr., J. C.; ABRAHÃO, A. A. C.; ZAMBUZI, A. P.; AMARAL, E. B. **Atlas acadêmico de parasitologia humana**: principais parasitas humanos em ocorrências no Brasil. Ribeirão Preto, SP: Faculdade de Ciência Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP. Disponível em: <www.fcfrp.usp.br/dactb/Parasitologia/ATLAS_DE_PARASITOLOGIA.htm>. Acesso em: 21 fev. 2008.

ALENCASTRO, F. M. M. R.; SCATONE, Z.; PRISCO, J. T.; LABORIAU, L. F. G. **Óleos essenciais**. [S.l.]: Associação Brasileira de Pesquisa em Plantas Aromáticas, 1965.

ALIZADEH, A.; RANJBAR, M.; KASHANI, K. M.; TAHERI, M. M.; BODAGHI, M. Albendazole versus metronidazole in the treatment of patients with giardiasis in the Islamic Republic of Iran. **La Revue de Santé de la Méditerranée orientale**, v. 12, n. 5, 2006.

ALMEIDA, R. N.; HIRUMA, C. A.; BARBOSA-FILHO, J. M. Analgesic effect of rotundifolone in rodents. **Fitoterapia**, v. 67, n. 4, p. 334-338, 1996.

ALVARADO, B. E.; VÁSQUEZ, L. R. Determinantes sociales, prácticas de alimentación y consecuencias nutricionales del parasitismo intestinal en niños de 7 a 18 meses de edad em Guapi, Cauca. **Biomédica**, v. 26, p. 82-94, 2006.

ANANYA, D.; EASWARAN, V. P. Intestinal parasitic infections. **Current Opin. Gastroenterol.**, v. 15, n. 1, p. 59-63, 1999.

ARMITAGE, P.; BERRY, G. **Statistical methods in medical research**. 3rd ed. Oxford: Blackwell, 1994. 620 p.

ARDUAN, O. A.; CASTILLO, J. M.; CARREIRA, J.; CUBERO, L. L.; IRANDA, R.; CASADO, Y. M. J. Gastroenteritis com eosinofilia por Giardia lamblia. **Rev. Clin. Esp.**, v. 197, p. 68-70, 1990.

BARR, S. C.; BOWMAN, D. D.; ERB, H. N. Evaluation of two test procedures for diagnosis of giardiasis in dogs. **Am. J. Vet. Rev.**, v. 53, n. 11, p. 35-42, 1992.

BASSILY, S.; FARID, Z.; MIKHAIL, J. W.; KENT, D. C.; LEHMAN, J. S. The treatment of Giardia lamblia infection with mepacrine, metronidazole and firozolidone. **J. Trop. Med. Hyg.**, v. 73, n. 1, p. 15-18, Jan. 1970.

BASUALDO, J. A.; CÓRDOBA, M. A. M.; DE LUCA, M.; CIARMELA, M. L.; PEZZANI, B. C.; GRENOVERO, M. S.; MINVIELLE, M. C. Intestinal parasitoses and environmental factors in a rural population of argentina, 2002-2003. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 49, n. 4, p. 251-255, July/Aug. 2007.

BAUM, K. F.; BERENS, R. L.; MARR, J. J.; HARRINGTON, J. A.; SPECTOR, T. Purine deoxynucleoside salvage in Giardia lamblia. **J. Biol. Chem.**, v. 264, p. 21087-21090, 1989.

BEINERT, H.; HOLM, R. H.; MUNCH, E. Iron-sulfur clusters: nature's modular, multipurpose structures. **Science**, v. 277, p. 653-659, 1997.

BERNE, A. C.; CADEMARTORI, B. G.; SCAINI, C. J.; BERNE, M. E. A. Diagnostico laboratorial da giradiase usando metodos coprologicos tradicionais e método de elisa. *In*: CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTIFICA DA UFPEL, 15., 2006, Pelotas. **Anais eletrônicos...** Pelotas, RS: UFPEL, 2006. Disponível em: <http://www.ufpel.edu.br/cic/2006/arquivos/conteudo_CB.html>. Acesso em: 10 jan. 2008.

BOREHAM, P. F. L.; PHILLIPS, R. E.; SHEPHERD, R. W. The sesitivity of Giardia intestinalis to drugs in vitro. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 14, p. 449-461, 1984.

BOTERO, D. Persistencia de parasitosis intestinales endêmicas em América Latina. **Bol. Ofic. Sanit. Panam.**, v. 90, p. 39-46, 1981.

BOTERO, J.; ZULUAGA, N. A. Nematodos intestinalis de importancia medica em Colombia: um problema resuelto? **Iatreia**, v. 14, n. 1, p. 47-56, 2001.

BRAGA, R. **Plantas do Nordeste – especialmente do Ceará**. 4. ed. Natal: Editora Universitária da UFRN, 1983.

BRANDBORG, L.; CHARLETTE, A. B. B.; TANKERSLEY, STUDART, G.; BARANCIK, M.; SARTOR, V. E. Histological demonstration of mucosal invasion by *Giardia lamblia* in mam. **Gastroenterology**, v. 52, n. 2, p. 143-150, Feb. 1967.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Doenças infecciosas e parasitárias**: guia de bolso. 6. ed. rev. Brasília, DF, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Epidemiologia e serviço de saúde**. Brasília, DF, 2003.

BRITO, T.; BASTOS, A. Diagnóstico laboratorial da *Giardia lamblia*. **Rev. Saúde Ambiente**, Duque de Caxias, v. 1, n. 2, p. 18-25, jul./dez. 2006.

BROWN, D. M.; UPCROFT, J A.; UPCROFT, P. A H₂O-producing NADH oxidase from the protozoan parasite *Giardia duodenalis*. **Eur. J. Biochem.**, v. 241, p. 155-161, 1996.

BRUSCHI, M.; GUERLESQUIM, F. Structure, function and evolution of bacterial ferredoxins. **FEMS Microbiol. Rev.**, v. 54, p. 155-176, 1988.

BUCKINGHAM, J. **Dictionary of natural products**. London: Chapman and Hall, 1994.

BURET, A.; GALL, D. G.; OLSON, M. E. Growth, activities of enzymes in the small intestine and ultrastructure of the microvillus border in gerbils infected with *Giardia duodenalis*. **Parasitol. Rev.**, v. 77, p. 109-114, 1991.

BURET, A.; HARDIN, J. A.; OLSON, M. E.; GALL, D. G. Pathophysiology of small intestinal malabsorption in gerbil infected with *Giardia lamblia*. **Gastroenterology**, v. 103, p. 506-513, 1992.

BUSATTI, H. G. N. O. **Investigação in vitro do potencial giardicida de quatro análogos do metronidazol**. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

CIMERMAN, B.; CIMERMAN, S.; KATZ, N.; GURVITZ, R.; PUCCINI, R.; CAMILLO-COURA, L.; NETO, F. D. Eficácia e tolerabilidade do secnidazol suspensão versus tinidazol suspensão no tratamento da giardíase em crianças. **Pediatria Mod.**, v. 35, n. 5, p. 314-318, maio 1999.

CONNOR, D. H.; CHANDLER, F. W.; SCHWARTZ, D. A.; MANZ, H. I.; LACK, E. E. **Pathology of infectious diseases**. [S.l.]: Appleton & Lange, 1997. v. 2.

CORRÊA, M. P.; PENHA, L. A. **Dicionário das plantas uteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro: Instituto de Defesa Florestal, 1975.

COSTA, C. A.; SANTOS, M. V.; ROCHA, M. O.; MELLO, R. T.; BODAN, M. M. B. Parasitoses intestinais em crianças da creche Lenor Franco (SESIMINAS – Contagem, MG): diagnóstico e terapêutica. **Rev. Farm. Bioq. UFMG**, v. 9, p. 7-13, 1988.

CRAUN, G. F. Waterborne giardiasis. *In*: MEYER, E. A. (Ed.). **Giardiasis**. Amsterdam: Elsevier; 1990.

CROUCH, A. A.; SEOW, W. K.; THONG, Y. H. Effect of twenty-three chemotherapeutic agents on the adherence and growth of *Giardia lamblia* in vitro. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 80, p. 893-896, 1986.

CURY, G. C.; SALLES, P. G. O.; REIS, M. C. W.; REGO, V. M.; ARNDT, A. W.; SOUZA FILHO, C. B. A.; MOREIRA, H. B.; ABREU, M. S.; LEITE, P. M. G. Prevalência da esquistossomose mansoni e de parasitoses intestinais em escolares da área rural do município de Jaboticatubas, MG, 1992-1993. **Rev. Soc. Brás. Méd. Trop.**, v. 27, p. 217-220, 1994.

DARBON, A.; PORTAL, A.; GIRIER, L.; PANTIM, J. & LECLAIRE, C. Traitement de la Giardíase (lamblíase) par le metronidazole. **Presse Med.**, v. 70, p. 15-16, 1962.

DE CARLI, G. A. **Parasitologia Clínica**: seleção de métodos e técnicas de laboratório para o diagnóstico das parasitoses humanas. Rio e Janeiro: Atheneu, 2001.

DI PRISCO, M. C.; JIMENEZ, J. C.; RODRIGUEZ, N.; COSTA, V.; VILLAMIZAR, J.; SILVERA, A.; CARILLO, M.; LIRA, C.; ZERPA, E.; LOPEZ, Y. Clícal trial with Secnidazole in a single dose in venezuelan children infected by *Giardia intestinalis*. **Invest. Clin.**, v. 41, n. 3, p. 179-188, 2000.

DÍAZ, I.; CHOURIO, G.; BARRIOS, Y.; DÍAZ, F.; FINOL, R. Enteroparasitosis en comunidades de la etnia Yukpa del Estado Zulia. **Kasmera**, v. 22, p. 1-27, 1994.

DÍAZ A., I.; RIVERO R., Z.; BRACHO M., A.; CASTELLANOS S., M.; ACURERO, E.; CALCHI L., M.; ATENCIO T., R. Prevalencia de enteroparásitos em niños de la etnia Yukpa de Toromo, Estado Zulia, Venezuela. **Rev. Med. Chile**, Santiago, v. 134, n. 1, p. 72-78, enero 2006.

DIMECH, G. S.; GONÇALVES, E. S.; ARAUJO, A. V.; ARRUDA, V. M.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; WANDERLEY, A. G. Avaliação do extrato hidroalcoólico de mentha crisper sobre a performance reprodutiva em ratos wistar. **Rev. Bras. Farmacognosia**, v. 16, n. 2, p. 152-157, abr./jun. 2006.

DOS SANTOS, J. I.; VITURI, C. de L. Some hematimetric findings in human Giardia lamblia infection. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 38, n. 2, p. 91-95, mar./abr. 1996.

DUBEY, J. P.; SEER, C. A.; FAYER, R. **Cryptosporidiosis of man and animals**. Boca Raton: Ed. CRC Press, 1990.

DRUG Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2004.

ESCOBETO, A. A.; NUNEZ, F. A.; MOREIRA, I.; VEJA, E.; PAREJA, A.; ALMIRALL, P. Comparasion of chloroquine, albendazole and tinidazole in the treatment of children with giardiasis. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, v. 97, p. 367-371, 2003.

EDWARDS, M. R.; GILROY, F. V.; JIMENEZ, B. M.; O`SULLIVAN, W. J. Alanine is a major end product of metabolism by Giardia lamblia: a proton nuclear magnetic resonante study. **Mol. Biochem. Parasitol.**, v. 37, p. 19-26, 1989.

EDWARDS, D. I. Nitroimidazole drugs – action and resistance mechanism. I. Mechanisms of action. **J. Antimicrob. Chemother**, v. 31, p. 9-20, 1993.

ELIA, C. C. S. **Imunologia da mucosa intestinal**. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2001.

ERLANDSEN, L. S.; MEYER, E. A. (Ed.). **Giardia and giardiasis: biology, patogénesis and epidemiology**. New York: Plenum Press, 1984.

ESPINOZA, E. M. M.; PEREZ, H. J. S.; GIL, M. del M. G.; MORALES, G. V.; SANCHEZ, J. D. M.; RAMIREZ, M. P. Intestinal parasites in children, in highly deprived in the border region of Chiapas, México. **Salud Publica Méx.**, v. 45, n. 5, p. 379-388, sept./oct. 2003.

FARTHING, M. J. Acute diarrhea:pathophysiology. *In*: GRACEY, M.; WALKER-SMITH, J. A. (Ed.). **Diarrheal diseases**. New York: Lippincott, 1997. p. 55-74.

FARTHING, M. J. G. Giardiasis. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, v. 25, p. 493-515, 1996.

FARTHING, M. J. G. Giardia lamblia. *In*: BLASER, M. J.; SMITH, P. D.; RAVDIN, J. I.; GREENBERG, H. B.; GUERRANT, R. L. (Ed.). **Infections of the gastrointestinal tract**. New York: Raven, 1995. cap. 71, p. 1081-1105.

FARTHING, M. J. G. Giardia comes of age: progress in epidemiology, immunology and chemotherapy. **J. Antimicrob. Chemother**, v. 30, p. 563-566, 1992.

FARTHING, M. J. G. Immunopathology of Giardiasis. Springer **Semin. Immunopathol.**, v. 12, p. 269-282, 1990.

FARTHING, M.J.G. Host-Parasite interaction in human giardiasis. **Quarterly Journal of Medicine, New Serie**, v.70(263), march, p. 191-204, 1989.

FARTHING, M. J.; MATA, L.; URRUTIA, J. J.; KRONMAL, R. A. Natural history of Giardia infection of infants and children in rural Guatemala and its impact on physical growth. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 43, p. 395-405, 1986.

FAUST, E. C.; RUSSEL, P. F.; JUNG, R. C. **Craig and Faust's clinical parasitology**. 8th edition. Philadelphia: Lea & Febiger, 1970.

FERREIRA, C. B.; MARÇAL JUNIOR, O. M. Enteroparasitoses em escolares do distrito de Martinésia, Uberlândia, MG: Um estudo-piloto. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 30, n. 5, p. 373-377, set./out. 1997.

FERREIRA, M. U.; FERREIRA, C. S.; MONTEIRO, C. A. Tendência secular das parasitoses intestinais na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). **Rev. Saúde Publica**, v. 34, supl. 6, p. 73-82, 2000.

FONTBONNE, A.; CARVALHO, E. F.; ACIOLI, M. D.; DE SÁ, G. A.; CESSÉ, E. A. P.. Fatores de risco para poliparasitismo intestinal em uma comunidade indígena de Pernambuco, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 2, p. 367-373, mar./abr. 2001.

FONTENELE, A. L. A.; CARVALHO, P. G.; FERREIRA, C. H. de A.; GIRÃO, A. B.; TEIXEIRA, M. J.; QUEIROZ, J. A. N.; ALMEIDA, Y. M. Avaliação da dosagem de interleucina-5 e imunoglobulina e em pacientes com giardíase com ou sem eosinofilia. **RBAC**, v. 38, n. 3, p. 201-206, 2006.

FRANCO, R. M. B. **Infecções parasitárias em crèches**: estudo em uma area urbana, com ênfase em *Cryptosporidium parvum* e *Giardia duodenalis*. 1996. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1996.

FRYDMAN, A. M.; LEMAR, M.; Le ROUX, Y.; DJEBBAR, F.; KAPLAN, P.; DOW, J. *et al.* A review of pharmacokinetics of secnidazole in man. *In*: INTERNATIONAL CONGRESS OF CHEMOTHERAPY, 16., 1989, Jerusalem. Amsterdam: Excerpta Medica, 1989. p. 12-26.

GARDNER, T. B.; HILL, D. R. Treatment of Giardiasis. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 14, n.1, p. 114-128, Jan. 2001.

GENTA, R. M. Diarrhea in Helminthic Infections. **Clin. Infect. Dis.**, v. 16, suppl. 2, p. S122 – S129, 1993.

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

GOKA, A. K.; ROLSTON, D. D.; MARTHAN, V. I.; FARTHING, M. J. The relative merits of faecal and duodenal juice microscopy in the diagnosis of giardiasis. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 84, p. 66-67, 1990.

GOLDIN, A. J.; WERNER, A. P. T.; AGUILERA, X.; ZULANTAY, I.; WARHURST, D. C.; MILLES, M. A. Efficient diagnosis of Giardiasis among nursery and primary school children in Santiago, Chile by capture Elisa for detection of fecal *Giardia* antigens. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 42, p. 538-545, 1990.

GÓMEZ, J. M. G.; LORA, F.; HENAO, L. H.; MEJIA, S.; MARÍN, J. E. G. Prevalência de giardiasis y parásitos intestinales en preescolares de hogares atendidos en un programa estatal en Armenia, Colombia. **Rev. Salud Pública**, v. 7, n. 3, nov. 2005.

GOODMAN & GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. New York: McGraw-Hill, 2001.

GORDTS, B.; HEMELHOF, W.; ASSELMAN, C.; BUTZLER, J. P. In vitro susceptibilities of 25 *Giardia lamblia* isolates of human origin to six commonly used antiprotozoal agents. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 28, n. 3, p. 378-380, Sept. 1985.

GROSS, R.; SCHELL, B.; MOLINA, M. C.; LEAO, M. A.; STRACK, U. The impact of improvement of water supply and sanitation facilities on diarrhea and intestinal parasites: a Brazilian experience with children in two low-income urban communities. **Rev. Saude Publica**, v. 23, p. 214-220, 1989.

GUERRANT, R. L.; HUGHES, J. M.; LIMA, N. L.; CRANE, J. Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special settings and etiologies. **Rev. Infectologia**, v. 12, n. 1, p. 541-550, 1990.

GUIMARAES, S.; SOGAYAR, M. I. L. Occurrence of *Giardia lamblia* in children of municipal day-care centers from Botucatu, São Paulo State, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 37, p. 501-506, 1995.

HAAS, L. F. *Mentha piperita* (peppermint). **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, v. 59, n. 6, p. 607, 1995.

HALL, A.; NAHAR, Q. Albendazole as a treatment for infections with *Giardia duodenalis* in children in Bangladesh. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 87, p. 84-86, 1993.

HARLEY, R. M. Mints. *In*: GREEN, P. S. (Ed.). **Plants wild and cultives**. London: Royal Botanic Gardens, 1973.

HELLER, L.; BASTOS, R. K. X.; VIEIRA, M. B. C. M.; BEVILACQUA, P. D.; BRITO, L. L. A.; MOTA, S. M. M.; OLIVEIRA, A. A.; MACHADO, P. M.; SALVADOR, D. P.; CARDOSO, A. B. Oocistos de *Cryptosporidium* e cistos de *Giardia*: circulação no ambiente e riscos a saúde humana. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 13, n. 2, p. 79-92, 2004.

HILL, D. R. Giardiasis Issues in diagnosis and management. **Infectious Diseases Clin. North Am.**, v. 7, p. 503-525, 1993.

HILLS, J. M.; AARONSON, P. I. The mechanism of action of peppermint oil on gastrointestinal smooth muscle. **Gastroenterology**, v. 101, p. 55-65, 1991.

HIRSCHFELD, M. P. M.; KANAMURA, H. Y.; CURY, A. E.; MINAMI, P. S. Prevalencia de enteroparasitoses em crianças atendidas no Centro de Saude Butantã (São Paulo, SP). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 25, supl. 60, 1993.

HIATT, R. A.; MARKELL, E. K.; NG, E. How many stool examinations are necessary to detect pathogenic intestinal protozoa? **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 53, n. 1, p. 36-39, July 1995.

HOMEZ, J.; SOTO, R.; DE SOTO, S.; MÉNDEZ, R.; MÁRMOL, P. **Parasitologia**. 8. ed. Mracaibo, Venezuela: Editorial de La Universidad Del Zulia, 1995.

IBÁÑEZ, N. H.; JARA, C. C.; GUERRA, A. M.; DÍAZ, E. L. Prevalência del enteroparasitismo em escolares de comunidades nativas del Alto Marañon, Amazonas, Peru. **Rev. Peru Méd. Exp. Salud Publica**, v. 21, p. 126-133, 2004.

IANNACONE, J.; BENITES, M. J.; CHIRINOS, L. Prevalência de infección por parasitos intestinales em escolas de primaria de Santiago de Surco, Lima, Peru. **Parasitol. Latinoam.**, v. 61, p. 54-62, 2006.

JANOFF, E. N.; CROF, J. C.; PICKERING, L. K.; NOVOTNY, T.; BLASER, M. J.; KNISLEY, C. V.; RELLER, L. B. Diagnosis of Giardia lamblia infections by detection of parasite specific antigens. **J. Clin. Microbiol.**, v. 27, p. 431-435, 1989.

KATELARIS, P. H.; FARTHING, M. J. Diarrhoea and malabsorption in giardiasis: a multifactorial process. **Gut**, v. 33, p. 295-297, 1992.

KATZUNG, B. G. Farmacologia básica e clinica. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

KARABAY, O.; TAMER, A.; GUNDUZ, H.; KAYAS, D.; ARINC, H.; CELEBI, H. Albendazole versus metronidazole treatment of adult giardiasis: An open randomized clinical study. **World J. Gastroenterol.**, v. 10, n. 8, p. 1215-1217, 2004.

KAVOUSI, S. Giardiasis in infancy and childhood: a prospective study of 160 cases with comparison of quinacrine (Atabrine®) and metronidazole (Flagyl®). **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 28, n. 1, p. 19-23, 1979.

KOONO, E. E. M. **Avaliação de bioequivalência de comprimidos contendo 500mg de tinidazol.** Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

KOKKINI, S.; KAROUSOU, R.; LANARAS, T. Essential oils of spearmint (carvone-rich) plants from the island of crete (Greece). **Biochem. Syst. Ecology**, v. 23, n. 4, p. 425-430, 1995.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico Guanabara.** Rio de Janeiro: Atheneu, 2000/2001.

KURCERS, A.; CROWE, S. M.; GRAYSON, M. L.; HOY, J. F. Nitrofurans: nitrofurazone, furazolidone and nitrofurantoin. *In*: KURCERS, A.; CROWE, S. M.; GRAYSON, M. L.; HOY, J. F. (Ed.). **The use of antibiotics: a clinical review of antibacterial, antifungal, and antiviral drugs.** 5th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997. p. 922-923.

LAMP, K. C.; FREEMAN, C. D.; KLUTMAN, N. E.; LACY, M. K. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 36, n. 5, p. 353-373, May 1999.

LARREA, C. M. *et al.* Prevalência de enteroparasitismo em estudantes del CEP N° 054, em relacion edad y sexo del distrito de Tumbes-Peru, durante el 2001. *In*: CONGRESO PERUANO DE PARASITOLOGIA, 5., 2002, Trujillo. **Libro de Resúmenes...** Trujillo: [s.n.], 2002. p. 61.

LAU, A. H.; LAM, N. P.; PISCITELLI, S. C.; WILKES, L.; DANZINGER, L. H. Clinical pharmacokinetics of metronidazole and other nitroimidazole antiinfectives. **Clin. Pharmacokinet.**, v. 23, p. 328-364, 1992.

LECHEVALIER, M. W.; NORTON, W. D. Giardia and cryptosporidium in raw and finished water. **J. Am. Water Works Assoc.**, v. 87, n. 9, p. 54-68, 1995.

LERMAN, S. J.; WALKER, R. A. Treatment of giardiasis. Literature review and recommendations. **Clin. Pediatr.**, v. 21, p. 409-414, 1982.

LEVI, G. C.; De AVILA, C. A.; AMATO NETO, V. Efficacy of various drugs for treatment of giardiasis. A comparative study. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 26, n. 3, p. 564-565, May 1977.

LIZA-GONZALES, C. *et al.* Parasitosis intestinal: aspectos clínicos epidemiológicos Centro de Salud Piedra Liza enero-junio 2002. *In: CONGRESO PERUANO DE PARASITOLOGIA*, 5., 2002, Trujillo. **Libro de Resúmenes...** Trujillo: [s.n.], 2002. p. 62.

LUDWIG, K. M.; FREI, F.; ALVARES FILHO, F.; RIBEIRO-PAES, J. T. Correlation between sanitation conditions and intestinal parasitosis in the population of Assis, State of São Paulo. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 32, n. 5, p. 547-555, set./out. 1999.

MACHADO, R. L.; FIGUEREDO, M. C.; FRADE, A. F.; KUDÓ, M. E.; SILVA FILHO, M. G.; POVOA, M. M. Comparação de quatro métodos laboratoriais para diagnóstico de *Giardia lamblia* em fezes de crianças residentes em Belém, Pará. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 34, n. 1, p. 91-93, jan./fev. 2001.

MAEDA, K.; OSATO, T.; UMEZAWA, H. A. A new antibiotic: Azomycin. **J. Antibiot.**, v. 6, p. 182, 1953.

MANDELL, G.; BENETT, J.; DOLIN, R. **Enfermedades infecciosas: principios y practica**. 5. ed. Mexico: Ed. Panamericana, 2002.

MARKELL, E. K.; JOHN, D. T.; KROTOSKI, W. A. **Markell & Vogel's: parasitologia Médica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

MARSHAL, M. M.; NAUMOVITZ, D.; ORTEGA, Y.; STERLING, C. R. Waterbornes Protozoan Pathogens. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 10, n. 1, p. 67-85, Jan. 1997.

MARTINI, A. S.; RODRIGUES, V. C.; TABA, M. R. M.; FUJIMORI, C. Avaliação de presença de enteroparasitas em crianças de um centro de convivência infantil. **Rev. Fac. Ribeirão Preto**, v. 22, p. 17-20, 1985.

MARTINS, M.; TAVARES, A. de M. Eficácia do secnidazol no tratamento de portadores de *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia*, avaliado no instituto de medicina tropical do Amazonas – IMT – AM. **An. Acad. Nac. Med.**, v. 158, n. 1, p. 5-8, jun. 1998.

MARTINS, M.; TAVARES, A. de M. Prevalência de parasitas intestinais, por faixa etária, em indígenas Waimiri – Atoari. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 28, supl., p. 223, 1995.

MARTINS, M.; TAVARES, A. de M. Prevalência das espécies de helmintos e protozoários intestinais – IMT – AM, no período de 1995 a setembro de 1997. **Boletim trim. IMT- AM**, v. 11, p. 1-3, 1997.

MATOS, F. J. A. **Farmácias vivas**. Fortaleza: Ed. Universidade Federal do Ceará, 1991.

MATSUBARA, H.; SAEKI, K. Structural and functional diversity of ferredoxins and related proteins. **Adv. Inorg. Chem.**, v. 38, p. 223-280, 1992.

MCKERROW, J. H. Designing Drugs for parasitic Diseases of the Developing World. **Plos Medicine**, v. 2, n. 8, p. 712-714, 2005.

MENDIS, A. H.; THOMPSON, R. C.; REYNOLDSON, J. A.; ARMSON, A.; MELONI, B. P.; GUNSBERG, S. The uptake and conversion of L -[U¹⁴C-] aspartato and L -[U¹⁴C-] alanina to ¹⁴CO₂ by intact trophozoites of *Giardia duodenalis*. **Comp. Biochem. Physiol. B**, v. 102, n. 2, p. 235-239, 1992.

MEYERS, J. D.; KUCHARIC, H. A.; HOLMES, K. K. *Giardia lamblia* infection in homosexual men. **Br. J. Vener. Dis.**, v. 53, p. 54-55, 1977.

MELLO, A. C.; SANTANA, C. F.; ALMEIDA, E. R.; SANTOS, E. R. Observações sobre o tratamento das enteroparasitoses com a *Mentha crisper*. Primeiras observações sobre o uso da *Mentha crisper* e outros vegetais no tratamento das parasitoses intestinais. **Encontro Anual do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco**. Recife, 1985.

MELVIN, D.; BROOKE, M. **Métodos de laboratorio para el diagnóstico de parasitosis intestinales**. México: Editorial Interamericano, 1971.

MIRANDA, R. dos A.; XAVIER, F. B.; MASCIMENTO, J. R. L.; MENEZES, R. C. Prevalência de parasitismo intestinal nas aldeias indígenas da tribo Tembê, Amazônia Oriental Brasileira. **Rev. Soc. Bras. Med. Tropical.**, v. 32, n. 4, p. 389-393, jul./ago. 1999.

MOITINHO, M. L. R.; FERREIRA, C. S. Avaliação da técnica de sedimentação em tubos. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 36, n. 2, p. 153-156, mar./abr. 1994.

MORAES, R. G.; GOULART, E. G.; LEITE, I. C. **Parasitologia e microbiologia humana**. 4. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2000.

MORRONE, F. B.; CARNEIRO, J. A.; REIS, C.; CARDOZO, C. M.; UBAL, C.; DE CARLI, G. A. Study of enteroparasites infection frequency and chemotherapeutic agents used in pediatric patients in a community living in Porto Alegre, RS, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 46, n. 2, p. 77-80, 2004.

MOTULSKY, H. **Intuitive biostatistics**. Oxford: Oxford University Press, 1995.

MOTA, J. A. C.; PENHA, F. J.; MELO, M. C. B. Parasitoses intestinais. In: LEÃO, E.; CORREA, E. J.; VIANNA, M. B.; MOTTA, J. A. C. (Ed.). **Pediatria ambulatorial**. 5. ed. Belo Horizonte: Coopmed, 2004.

MOTTA, M. E. F. A.; SILVA, G. A. P. Diarréia por parasitas. **Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.**, v. 2, p. 117 – 127, maio/ago. 2002.

MULLER, M. Mode of action of metronidazole on anaerobic bacteria and protozoa. **Surgery**, v. 93, p. 165-171, 1983.

NAMGUNG, R.; RYU, J. S.; LEE, K. T.; SOH, C. T. The effect of metronidazole and quinacrina on the morphology and the excystation of *Giardia lamblia*. **Yonsei Rep. Trop. Med.**, v. 16, p. 28-44, 1985.

NASH, T.; HERRINGTON, E.; LEVINE, M. Usefulness of an enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Giardia* antigen in faeces. **J. Clin. Microbiol.**, v. 27, p. 1169-1171, 1987.

NEVES, D. P. **Parasitologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

NORD, C. E.; KAGER, L. Tinidazole-microbiology, pharmacology and efficacy in anaerobic infections. **Infection**, v. 11, n. 1, p. 54—60, 1983.

NUNEZ, F. A.; LOPEZ, J. L.; DE LA CRUZ, A. M.; FINLAY, C. M. Factores de riesgo de la infección por *Giardia lamblia* en niños de guarderías infantiles de Ciudad de La Habana, Cuba. **Cad. Saude Publica**, v. 19, n. 2, p. 677-682, mar./abr. 2003.

NUSSENZWEIG, I.; NATALE, A.; MALHEIRO, M. E. N.; MALACO, M. M. L. Prevalencia de anemia e de parasitoses intestinais em escolares do municipio de São Paulo. Resultados do emprego da merenda escolar e de drogas antiparasitarias. **Rev. Paul. Med.**, v. 100, p. 32-39, 1982.

OLIVEIRA, J. B. A.; MAEKAWA, L. M. B. Parasitose intestinal. Profilaxia e tratamento dessa esquecida realidade Brasileira. **JBM**, v. 82, n. 3, março, 2002

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **Lãs Condiciones de Salud de lãs Américas**. Washington D.C., 1990. (Publicação Científica, v. 2).

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **Saúde nas Américas**. Washington, D.C, 2007. (Publicação Científica, v. 2).

ORTEGA, Y. R.; ADAM, R. D. Giardia: Overview and update. **Clin. Infect. Dis.**, v. 25, p. 545-550, 1997.

PAGET, T. A.; KELLY, M. L.; JARROL, E. L.; LINDMARK, D. G.; LLOYD, D. The effects of oxygen on fermentation in Giardia lamblia. **Mol. Biochem. Parasitol.**, v. 57, p. 65-71, 1993.

PAGET, T. A.; RAYNOR, M. H.; SHIPP, D. W.; LLOYD, D. Giardia lamblia produces alanina anaerobically but not in the presence of oxygen. **Mol. Biochem. Parasitol.**, v. 42, p. 63-67, 1990

PAGET, T. A.; JARROLL, E. L.; MANNING, P.; LINDMARK, D. G.; LLOYD, D. Respiration in the cysts and trophozoites of Giardia muris. **J. Gen. Microbiol**, v. 135, p. 145-154, 1989.

PARASHAR, A.; ARYA, R. Drug therapy nitazoxanide. **Indian Pediatr.**, v. 42, p. 1161-1165, Nov. 2005.

PIANOWSKI, L. F. **Desenvolvimento farmacêutico de um Produto Fitoterápico**. Tese (Doutorado) - Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, 2000.

PICCAGLIA, R. Aromatic plants: a world of flavouring compounds. **Agro. Food Industry hi-tech**, v. 9, n. 3, p. 12-15, 1998.

PICKERING, L. K.; ENGELKRINK, P. G. Giardiasis among children in day care centers. *In*: MEYER, E. A. (Ed.). **Giardiasis**. Amsterdam: Elsevier, 1990. p. 267-293.

PIRES, L. L. Como Eu Trato Parasitoses Intestinais. **Rev. Bras. Med.**, v. 26, n. 1/4, p. 9-19, jan./dez. 1989.

QUIHUI, L.; VALENCIA, E. M.; CROMPTON, D. W. T.; PHILLIPS, S.; HAGAN, P.; MORALES, G.; DIAZ-CAMACHO, S. P. Role of the employment status and education of mothers in the prevalence of intestinal parasitic infections in Mexico rural. **BMC Public Health**, v. 6, p. 225, Sept. 2006.

QUIHUI-COTA, L.; VALENCIA, M. E.; CROMPTON, D. W.; PHILLIPS, S.; HAGAN, P.; DIAZ-CAMACHO, S. P.; TRIANA TEJAS, A. Prevalence and intensity of intestinal parasitic infections in relation to nutritional status in México schoolchildren. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 98, n. 11, p. 653-659, Nov. 2004.

RENDTORFF, R. C. The experimental transmission of human intestinal protozoan parasites. II. *Giardia lamblia* cysts given in capsules. **Am. J. Hyg.**, v. 59, p. 209-220, 1954.

REY, L. **Bases da parasitologia médica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

REYES, H.; NOEMÍ, I. Himenolepiasis y dipilidiasis. *In*: ATIAS, A. Y.; NEGhme, A. **Parasitologia clínica**. 3. ed. Santiago de Chile: Editora: Atías, 1992. p. 213-218. (Publicaciones Técnicas Mediterráneo).

ROCHA, M. O.; MELLO, R. T.; PINHEIRO, T. A.; GOMES FILHO, P. R. **Atlas de parasitologia da Universidade Federal de Minas Gerais**. Disponível em: <<http://www.farmacia.ufmg.br/ACT/index.htm>>. Acesso em: 21 fev. 2008.

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; VINAY, K.; SCHOEN, F. J. **Parasitologia estrutural e funcional**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

ROSOFF, J. D.; STIBBS, H. H. Isolation and identification of *Giardia lamblia* specific stool antigen (GSA65) useful in coprodiagnosis of giardiasis. **J. Clin. Microbiol.**, v. 27, p. 1977-2002, 1989.

ROCHA, M. O.; MELLO, R. T.; GUIMARAES, T. M.; TOLEDO, V. D.; MOREIRA, M. D.; COSTA, C. A. Detection of a *Giardia lamblia* coproantigen by using a commercially available enzyme immunoassay to detect *Giardia*-Specific stool antigen 65 (GSA65). **J. Clin. Microbiol.**, v. 27, p. 1977-2002, 1989.

SAHA, T. K.; GHOSH, T. K. Invasion of small intestinal mucosa by *Giardia lamblia* in man. **Gastroenterology**, v. 72, p. 402-405, 1977.

SAMUELSON, J. Why metronidazole is active against both bacteria and parasites. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 43, p. 1533-1541, 1999.

SANTO, M. E. S.; OGANDO, T.; FONSECA, B. P. V.; G. JUNIOR, C. E.; BARÇANTE, J. M. P. Ocorrência de enteroparasitoses em crianças atendidas no programa de saúde da família de uma área de abrangência do município de Vespesiano, Minas Gerais, Brasil. **Rev. Eletrônica Enferm.**, v. 8, n. 1, p. 25–29, 2006.

SARNA, S. K. In vivo myoelectric activity: methods, analysis and interpretation. *In*: SCHULTZ, S. G.; WOOD, J. D. *et al.* (Eds.). **Handbook of physiology**. Baltimore: American Physiological Society, 1989. v. 1, part. 2, p. 817-863.

SCHOFIELD, P. J.; COSTELLO, M.; EDWARDS, M. R.; O`SULLIVAN, W. J. The arginina dihydrolase pathway is present in *Giardia intestinalis*. **Int. J. Parasitol.**, v. 20, p. 697-699, 1990.

SIMÕES, M.; RIVERO, Z.; DIAZ, I.; CARREÑO, G.; LUGO, M.; MALDONADO, A.; CHACIN, J.; PARRA, M.; MÉNDEZ, Y.; del VILLAR, A.; STERN, G. Efectividade del secnidazol en el tratamiento de Escolares Asintomáticos parasitados por *Giardia lamblia* y/o *Entamoeba histolytica*. **Kasmera**, v. 28, n. 1, p. 17-25, 2000.

SIMÔES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMAN, G.; de MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 1. ed. Porto Alegre: Editora da Universidade, 1999.

SOUSA, P. J. C. **Estudos farmacológicos do óleo essencial de *Mentha x villosa* e seu principal constituinte, óxido de piperitenona, em músculos lisos gastrintestinais de cobaias e pressão arterial de rato**. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1999.

STEPEK, G.; BUTTLE, D. J.; DUCE, I.; BEHNKE, J. M. Human gastrointestinal nematode infections: are new control methods required?. **Int. J. Exp. Pathol.**, v. 87, p. 325-342, 2006.

STEVENS, S. P.; MAHMOUD, A. A. Giardiasis: the rediscovery of an ancient pathogen. **Curr. Clin. Trop. Infect. Dis.**, v. 1, p. 195-207, 1980.

STEPHENSON, L. S. **The impact of helminth infections on human nutrition**. London: Taylor & Francis, 1987.

STIBBS, H. Monoclonal antibody- based enzyme immunoassay for Giardia lamblia antigen in human stool. **J. Clin. Microbiol.**, v. 27, p. 2582-2588, 1989.

SHUBAIR, M. E.; YASSIN, M.; AL-HINDI, A. I.; AL-WAHAIDI, A.; JADALLAH, S. Y.; ABU SHAABAN, N. A. Intestinal parasites in relation to hemoglobin level and nutritional status of school children in Gaza. **J. Egypt Soc. Parasitol.**, v. 30, p. 365-375, 2000.

SULLIVAN, P. B.; NEALL, G.; CEVALLOS, A. M.; FARTHING, M. J. Evaluation of specific serum anti-Giardia IgM antibody response in diagnosis of giardiasis. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 85, p. 748-749, 1991.

SUN, T. The diagnosis of giardiasis. **Crit. Rev. Clin Lab. Sci.**, v. 7, p. 373-391, 1977.

TANDON, B. N.; TANDON, R. K.; SATPATHY, B. K.; SHRINIWAS. Mechanism of malabsorption in giardiasis:a study of bacterial flora and bile salt deconjugation in upper jejunum. **Gut**, v. 18, n. 3, p. 176-181, Mar. 1977.

TEIXEIRA, J. C.; HELLER, L.; BARRETO, M. L. Giardia duodenalis infection: risk factores for children living in sub-standard settlements in Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 6, p. 1489-1493, jun. 2007.

THOMPSON, S. C. Giardia lamblia in children and the child care setting: a review of the literature. **J. Paediatr. Child Health**, v. 30, n. 3, p. 202-209, 1994.

THOMPSON, R. C. A.; REYNOLDSON, J. A.; MENDIS, A. H. W. Giardia and Giardiasis. **Adv. Parasitol.**, v. 32, p. 71-160, 1993.

THOMPSON, R. C. A.; LYMBERY, A. J.; MELONI, B. P. Genetic variation in Giardia Kunstler, 1882:taxonomic and epidemiological significance. **Protozool. Abst.**, v. 14, p. 1-28, 1990.

TOWNSON, S.M.; BOREHAM, P. F.; UPCROFT, P.; UPCROFT, J. A. Resistance to the nitroheterocyclic drugs. **Acta Tropica**, v. 56, p. 173-194, 1994.

TOMKINS, A. M.; WRIGHT, S. G.; DRASAR, B. S.; JAMES, W. P. Bacterial colonization of jejunal mucosa in giardiasis. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 72, p. 33-36, 1978.

TORRES, D. M. A. G. V.; CHIEFFI, P. P.; COSTA, W. A.; KUDZIELICS, E. Giardíase em crèches mantidas pela prefeitura do município de São Paulo, 1982/1983. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 33, n. 2, p. 137-142, mar./abr. 1991.

TORRES, D. M.; CHIEFFI, P. P.; COSTA, W. A.; KUDZIELICS, E. Giardíase em crèches mantidas pela prefeitura de São Paulo, 1982/83. **Rev. Instit. Med. Trop. São Paulo**, v. 35, supl. 10, p. 55, 1993.

TRACY, J. W.; WEBSTER, L. T. Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections, p. 987-1008. *In*: HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. (Ed.). **The pharmacological basis of therapeutics**. 9th ed. New York: McGraw-Hill Book, 1996.

UNGAR, B. L. P.; YOLKEN, R. H.; NASH, T. E.; QUINN, T. C. Enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of *Giardia lamblia* in fecal specimens. **J. Infect. Dis.**, v. 149, p. 90-97, 1984.

UPCROFT, J.; UPCROFT, P. My favorite cell: *Giardia*. **Bioessays**, v. 20, p. 256-263, 1998.

UPCROFT, J. A.; CAMPBELL, R. W.; UPCROFT, P. Quinacrine-resistant *Giardia duodenalis*. **Parasitology**, v. 112, p. 309-313, 1996.

VENKATESAN, P. Albendazole. **J. Antimicrobial Chemother.**, v. 41, p. 145-147, 1998.

VIANA, F. A. C. **Estudo comparativo para avaliar a eficácia terapêutica da piperazina hexahidratada com extrato fluido de *Rhamnus Purshiana* no tratamento da ascaridíase**. 2007. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2007.

VINGE, E.; ANDERSON, K. E.; ANDO, G.; LUNELL, E. Biological availability and pharmacokinetics of tinidazole after single and repeated doses. **Scand. J. Infect. Dis.**, v. 15, n. 4, p. 391-397, 1983.

VOIRIN, B.; BAYET, C.; FAURE, O.; JULLIEN, F. Free flavonoid aglycones as markers of parentage in *Mentha aquatica*, *M. citrate*, *M. spicata* and *M. x piperita*. **Phytochemistry**, v. 50, n. 7, p. 1181-1193, 1999.

WALKER, W. A. Development of the intestinal mucosa barrier. **Journal of pediatric Gastroenter. Nutr.**, v. 34, p. 533-539, May/June 2002.

WARREN, K. S.; MAHMOUND, A. A. F. (Ed.). **Tropical and geographical medicine**. New York: McGraw Hill Book Company, 1984.

WEBSTER, A. D. Giardiasis and immunodeficiency diseases. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 74, p. 440-443, 1980.

WEBSTER, L. **Quimioterapia de las enfermedades parasitarias**. 7. ed. [S.l.]: Edición Medica Panamericana, 1987.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Health Report**. Geneve, 1997.

WOLFE, M. S. Giardiasis. **Pediatr. Clin. North. Am.**, v. 26, p. 295-303, 1979.

WOLFE, M. S. Giardiasis. **Rev. Clin. Microbiology**, v. 5, p. 93-100, 1992.

WRIGHT, J. M.; DUNN, L. A.; UPCROFT, P.; UPCROFT, J. A. Efficacy of anti giardial drugs. **Expert. Opin. Drug Saf.**, v. 2, n. 6, p. 529-541, 2003.

ZAAT, J. O.; MANK, T. G.; ASSENDELFT, W. J. A systematic review on the treatment of giardiasis. **Trop. Med. Int. Health**, v. 2, p. 63-82, 1997.

ZIMMERMAN, S. K.; NEEDHAM, C. A. Comparasion of convencional stool concentration and preserved – smear methods with merifluor cryptosporidium/Giardia direct immunofluorescence assay and prospect Giardia EZ microplate assay for detection of Giardia lamblia. **J. Clin. Microbiol.**, v. 33, p. 1942-1943, 1995.

APÊNDICES

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES MAIORES DE 18 ANOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO COMPARATIVO, RANDOMIZADO PARA AVALIAR A EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO GIAMEBIL® E DO SECNIDAZOL NO TRATAMENTO DA GIARDÍASE

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

O abaixo-assinado _____, _____ anos, e RG nº _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade dos pesquisadores Maria Elisabete Amaral de Moraes, Manoel Odorico de Moraes, Célia Regina Amaral Uchoa, Fernando Antonio Frota Bezerra, Ismenia Osório Leite, Fernando André Campos Viana da Unidade de Farmacologia Clínica da UFC. O abaixo-assinado está ciente que:

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo da pesquisa é comparar a eficácia terapêutica do Giamebil, produzido pela HEBRON com a do Secnidazol no tratamento da Giardíase. Para tanto, será administrado um dos medicamentos estudados. O Secnidazol deve ser tomado na dose de 1mL/kg para as crianças e 2g para os adultos, em dose única, e por sua vez o Giamebil, na dose de dose única de 02 comprimidos em ambos.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

Antes de sua participação no estudo você será esclarecido das condições nas quais será desenvolvida a pesquisa clínica e, caso concorde em participar, você será submetido a uma avaliação médica: um dos pesquisadores lhe fará um exame, medindo o seu pulso, sua temperatura, sua pressão arterial. Será perguntado se você teve ou tem alguma doença, alergia a medicamentos e se você faz uso regular de algum medicamento.

Em visita ao laboratório Louis Pasteur, através da Unidade de Farmacologia Clínica será coletada, amostra de fezes para realização do exame para saber se você tem giárdia. Se você for do sexo feminino, em idade possível de engravidar, será realizada uma coleta de sangue para fazer um exame que possa constatar gravidez.

RESPONSABILIDADES

É condição indispensável, para participação no ensaio clínico, que você siga o protocolo.

Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo:

- Você não pode ser dependente de drogas ou álcool;
- Você não pode ingerir nenhum tipo de bebida alcoólica durante 24 horas antes e depois da administração do medicamento.

É ainda de sua responsabilidade em relação a sua participação no ensaio clínico:

- comparecer na data e horários informados;

- tomar toda a medicação prevista;
- retornar à Unidade de Farmacologia Clínica na data, horário e local combinados, para realização da consulta e exames de alta (pós-estudo), independentemente de haver sido interrompida sua participação no estudo ou de sua desistência.

Aos pacientes do sexo feminino é condição indispensável que estejam utilizando método contraceptivo e que não estejam amamentando.

BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES

A participação neste estudo poderá acarretar em benefícios terapêuticos, uma vez que a Giardíase diagnosticada poderá ser erradicada. Durante todo esse período você fará todo o acompanhamento médico e laboratorial da sua doença sem nenhum ônus.

Você receberá a medicação necessária ao tratamento. As consultas e os exames laboratoriais serão de responsabilidade da Unidade de Farmacologia Clínica da UFC.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

Se você necessitar fazer um exame de sangue para gravidez será necessário puncionar (furar com uma agulha esterilizada) uma veia do seu antebraço e isto às vezes pode provocar algum grau de dor e também algum tipo de hematoma no local, mas de leve intensidade.

Até o momento não se tem notícia de efeitos adversos após a administração oral do Giamebil®. Mesmo sendo um medicamento que não apresentou efeitos embriotóxicos ou teratogênicos, em animais de laboratório, por motivo de precaução não deve ser utilizado durante a gravidez. O Secnidazol pode apresentar náusea, dor de estômago, irritação das mucosas da boca e estômago, sensação de gosto metálico, e discreta redução de leucócitos. Lembramos que qualquer medicamento pode às vezes determinar o aparecimento de reações imprevisíveis

INTERCORRÊNCIAS (efeitos indesejáveis)

Qualquer efeito indesejável deve ser comunicado o mais rápido possível aos pesquisadores responsáveis. Você pode comparecer a Unidade de Farmacologia Clínica ou entrar em contato por telefone, utilizando os números indicados no final deste termo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento que desejar.

Independente de seu desejo e consentimento, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida, em função:

- de qualquer motivo que, a critério dos pesquisadores, seja do interesse de seu próprio bem-estar ou dos demais participantes.

DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Os registros que possam identificar sua identidade serão mantidos em sigilo. A Unidade de Farmacologia Clínica não lhe identificará por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

CONTATOS E PERGUNTAS

Caso surja alguma intercorrência, deverá procurar a Unidade de Farmacologia Clínica (Fone 3366.8250) e solicitar que a mesma contate os pesquisadores responsáveis pelo ensaio clínico ou então diretamente com os mesmos nos telefones indicados no final deste *Termo de Consentimento*.

Poderá contatar a Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes ou Dr. Fernando Antonio Frota Bezerra para receber informações adicionais, relacionadas à pesquisa ou quanto aos seus direitos como voluntário (fone: 3366.8346).

Poderá contatar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisas do HUWC – UFC (fone: 3366. 8338) para obter informações em relação ao ensaio clínico.

Só assine este termo se você tiver a certeza de que recebeu todas os esclarecimentos e informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre a sua participação neste estudo.

ASSINATURAS

Declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.

Ao assinar este Termo de Consentimento estou autorizando o acesso às minhas informações de saúde aos membros da equipe de pesquisadores e membros do Comitê de Ética em Pesquisa.

Ao assinar este Termo de Consentimento eu não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste Estudo.

Eu, por fim, declaro que li cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo e também sobre o estudo e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidindo participar do Estudo.

Fortaleza, ____/____/____

NOME DO VOLUNTÁRIO	DATA	Assinatura
NOME DO RESPONSÁVEL PELO VOLUNTÁRIO MENOR DE 18 ANOS	DATA	Assinatura
NOME DA PESSOA QUE ESTÁ OBTENDO O TERMO DE CONSENTIMENTO	DATA	Assinatura

Telefones Para Contato

Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes	(85) 3366. 8346
Dr. Manoel Odorico de Moraes	(85) 3366. 8250
Dra. Célia Regina Amaral Uchoa	(85) 3366. 8250
Dr. Fernando Antônio Frota Bezerra	(85) 3366. 8250
Ismenia Osório Leite	(85) 3366. 8250
Fernando André Campos Viana	(85) 3366. 8250
Francisco Arnaldo Viana Lima	(85) 3366. 8250

APÊNDICE B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PACIENTES MENORES DE 18 ANOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO COMPARATIVO, RANDOMIZADO PARA AVALIAR A EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO GIAMEBIL® E DO SECNIDAZOL NO TRATAMENTO DA GIARDÍASE

Você está sendo convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

O abaixo-assinado _____,

RG nº _____, responsável legal pelo menor _____ anos, declara que é de livre e espontânea vontade que autoriza a participação do mesmo no projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade dos pesquisadores Maria Elisabete Amaral de Moraes, Manoel Odorico de Moraes, Célia Regina Amaral Uchoa, Fernando Antonio Frota Bezerra, Ismenia Osório Leite e Fernando André Campos Viana da Unidade de Farmacologia Clínica da UFC. O abaixo-assinado está ciente que:

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo da pesquisa é comparar a eficácia terapêutica do Giamebil, produzido pela HEBRON com a do Secnidazol no tratamento da Giardíase. Para tanto, será administrado um dos medicamentos estudados. O Secnidazol deve ser tomado na dose de 1mL/kg para as crianças e 2g para os adultos, em dose única, e por sua vez o Giamebil, na dose de dose única de 02 comprimidos em ambos.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

Antes de sua participação no estudo você será esclarecido das condições nas quais será desenvolvida a pesquisa clínica e, caso concorde em participar, você será submetido a uma avaliação médica: um dos pesquisadores lhe fará um exame, medindo o seu pulso, sua temperatura, sua pressão arterial. Será perguntado se você teve ou tem alguma doença, alergia a medicamentos e se você faz uso regular de algum medicamento.

Em visita ao laboratório Louis Pasteur, através da Unidade de Farmacologia Clínica será coletada, amostra de fezes para realização do exame para saber se você tem giárdia. Se você for do sexo feminino, em idade possível de engravidar, será realizada uma coleta de sangue para fazer um exame que possa constatar gravidez.

RESPONSABILIDADES

É condição indispensável, para participação no ensaio clínico, que você siga o protocolo.

Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo:

- Você não pode ser dependente de drogas ou álcool;
- Você não pode ingerir nenhum tipo de bebida alcoólica durante 24 horas antes e depois da administração do medicamento.

É ainda de sua responsabilidade em relação a sua participação no ensaio clínico:

- comparecer na data e horários informados;
- tomar toda a medicação prevista;
- retornar à Unidade de Farmacologia Clínica na data, horário e local combinados, para realização da consulta e exames de alta (pós-estudo), independentemente de haver sido interrompida sua participação no estudo ou de sua desistência.

Aos pacientes do sexo feminino é condição indispensável que estejam utilizando método contraceptivo e que não estejam amamentando.

BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES

A participação neste estudo poderá acarretar em benefícios terapêuticos, uma vez que a Giardíase diagnosticada poderá ser erradicada. Durante todo esse período você fará todo o acompanhamento médico e laboratorial da sua doença sem nenhum ônus.

Você receberá a medicação necessária ao tratamento. As consultas e os exames laboratoriais serão de responsabilidade da Unidade de Farmacologia Clínica da UFC.

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

Se você necessitar fazer um exame de sangue para gravidez será necessário puncionar (furar com uma agulha esterilizada) uma veia do seu antebraço e isto às vezes pode provocar algum grau de dor e também algum tipo de hematoma no local, mas de leve intensidade.

Até o momento não se tem notícia de efeitos adversos após a administração oral do Giamebil®. Mesmo sendo um medicamento que não apresentou efeitos embriotóxicos ou teratogênicos, em animais de laboratório, por motivo de precaução não deve ser utilizado durante a gravidez. O Secnidazol pode apresentar náusea, dor de estômago, irritação das mucosas da boca e estômago, sensação de gosto metálico, e discreta redução de leucócitos. Lembramos que qualquer medicamento pode às vezes determinar o aparecimento de reações imprevisíveis

INTERCORRÊNCIAS (efeitos indesejáveis)

Qualquer efeito indesejável deve ser comunicado o mais rápido possível aos pesquisadores responsáveis. Você pode comparecer a Unidade de Farmacologia Clínica ou entrar em contato por telefone, utilizando os números indicados no final deste termo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento que desejar.

Independente de seu desejo e consentimento, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida, em função:

- de qualquer motivo que, a critério dos pesquisadores, seja do interesse de seu próprio bem-estar ou dos demais participantes.

DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Os registros que possam identificar sua identidade serão mantidos em sigilo. A Unidade de Farmacologia Clínica não lhe identificará por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

CONTATOS E PERGUNTAS

Caso surja alguma intercorrência, deverá procurar a Unidade de Farmacologia Clínica (Fone 3366.8250) e solicitar que a mesma contate os pesquisadores responsáveis pelo ensaio

clínico ou então diretamente com os mesmos nos telefones indicados no final deste *Termo de Consentimento*.

Poderá contatar a Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes ou Dr. Fernando Antonio Frota Bezerra para receber informações adicionais, relacionadas à pesquisa ou quanto aos seus direitos como voluntário (fone: 3366.8346).

Poderá contatar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisas do HUWC – UFC (fone: 3366. 8338) para obter informações em relação ao ensaio clínico.

Só assine este termo se você tiver a certeza de que recebeu todas os esclarecimentos e informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre a sua participação neste estudo.

ASSINATURAS

Declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.

Ao assinar este Termo de Consentimento estou autorizando o acesso às minhas informações de saúde aos membros da equipe de pesquisadores e membros do Comitê de Ética em Pesquisa.

Ao assinar este Termo de Consentimento eu não renunciei qualquer direito legal que eu venha a ter ao participar deste Estudo.

Eu, por fim, declaro que li cuidadosamente todo este documento denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após, tive nova oportunidade de fazer perguntas sobre o conteúdo do mesmo e também sobre o estudo e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidindo participar do Estudo.

Fortaleza, ____/____/____

NOME DO VOLUNTÁRIO	DATA	Assinatura
NOME DO RESPONSÁVEL PELO VOLUNTÁRIO MENOR DE 18 ANOS	DATA	Assinatura
NOME DA PESSOA QUE ESTÁ OBTENDO O TERMO DE CONSENTIMENTO	DATA	Assinatura

Telefones Para Contato

Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes	(85) 3366.8346
Dr. Manoel Odorico de Moraes	(85) 3366. 8250
Dra. Célia Regina Amaral Uchoa	(85) 3366. 8250
Dr. Fernando Antônio Frota Bezerra	(85) 3366. 8250
Ismenia Osório Leite	(85) 3366. 8250
Fernando André Campos Viana	(85) 3366. 8250
Francisco Arnaldo Viana Lima	(85) 3366. 8250

APÊNDICE C
FORMULÁRIO DE RELATO DE CASO

FORMULÁRIO PARA RELATO DE CASO		
PRONTUÁRIO UNIFAC N.º		
Nome:		
Sexo	Masculino <input type="checkbox"/>	Feminino <input type="checkbox"/>
Endereço		
CEP	Cidade	Estado
Telefone(s)	1.1.1. Celular	Trabalho
RG:	Órgão Emissor:	
CPF:		
Estado Civil	Solteiro(a) <input type="checkbox"/>	Casado(a) <input type="checkbox"/> Viúvo(a) <input type="checkbox"/> Separado(a) <input type="checkbox"/>
Data de Nascimento	Profissão	
Pessoa de contato	Telefone(s)	
NOME DA MÃE		

VISITA 0 - AVALIAÇÃO PRÉ-ESTUDO**Data:**

Critérios de Inclusão	Os seguintes critérios devem ser satisfeitos para que o paciente seja admitido no estudo	
	Sim	Não
1. Homens e mulheres com idade acima de seis anos.		
2. Exame parasitológico positivo para Giardíase intestinal.		
3. Concordar livremente e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), após todos os elementos essenciais do protocolo terem sido elucidados e antes de qualquer procedimento.		

Critérios de Exclusão	Qualquer um dos seguintes critérios excluirá o paciente do estudo	
	Sim	Não
1. Participou de qualquer estudo experimental ou ingeriu qualquer droga experimental dentro dos três meses que antecederam o estudo		
2. Paciente do sexo feminino que estiver grávida ou amamentando		
3. Tem história de abuso ao álcool ou drogas ilícitas		
4. Tem qualquer outra condição que o investigador julga relevante para a não participação do estudo		
5. Hipersensibilidade conhecida a algum componente da formulação		
6. Paciente que não assinou o TCLE ou se recusa a assinar		
7. Foi internado por qualquer motivo até 8 semanas antes do início deste estudo		

Assinou TERMO DE CONSENTIMENTO? SIM NÃO ACEITOU (RETIRAR DO ESTUDO)

Sinais Vitais				
Pressão Arterial (mmHg)	Pulso (ppm)	Temp (°C)	Peso (Kg)	Altura (cm)
Revisão de Sistemas				
Sistema / História	Sim	Não	Comentários necessários	
Alergias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Alergia a fármacos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Olhos-ouvidos-nariz-garganta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Respiratório	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Gastrointestinal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Geniturinário	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Sistema Nervoso Central	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Hematopoiético-Linfático	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Endócrino-Metabólico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Dermatológico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Músculo-esquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Estabilidade Emocional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Abuso de Álcool ou Drogas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
História Familiar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
História Cirúrgica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
1.1.2. EXAMES				
1.1.3. Solicitado parasitológico de fezes?				() Sim
				() Não
Encaminhado com parasitológico de Fezes positivo para <i>Giardia lamblia</i>				()
CONCLUSÃO				
Após a avaliação da história, critérios de inclusão e exclusão, o médico responsável considerou o paciente:			() Não Apto	
			() Apto para Participar Retornar se necessário com o material (fezes) em ____/____/____	

Pesquisador Responsável

Assinatura

Data

VISITA 1		Data:
AVALIAÇÃO DOS EXAMES		
1.2. Fezes	Coletada em:	<input type="checkbox"/> Marque quando solicitar a repetição do Ex. de Fezes
Giardíase intestinal	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	Comentários:
1.3. Teste Gravidez	Coletado em:	<input type="checkbox"/> Repetição Solicitada <input type="checkbox"/> NÃO APLICÁVEL
β HCG	<input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo	Comentários:
CONCLUSÃO		
Após a avaliação dos exames, o médico responsável considerou o paciente:		() Não Apto
		() Apto para Participar
MEDICAÇÃO - DOSE E ADMINISTRAÇÃO		
DOSE CRIANÇAS	DOSE ADULTOS	DOSE ADMINISTRADA*
GIAMEBIL - 2 comp DOSE ÚNICA	GIAMEBIL - 2 comp DOSE ÚNICA	
SECNIDAZOL – 1 mL/kg DOSE ÚNICA	SECNIDAZOL - 2 g 2 COMPRIMIDOS DE 1 g	
DATA da administração		
* se não foi administrada informar o motivo		

VISITA 1 (CONTINUAÇÃO)	
1.3.1. Solicitar material (fezes) para Giardia lamblia para realizar Parasitológico de fezes ou pelo MÉTODO ELISA	() Sim
	() Não
1.3.2. Data para retornar com o material (fezes):	1.3.3.
ORIENTAR PACIENTE PARA:	
Lavar as mãos antes de iniciar o preparo dos alimentos e após usar o banheiro;	
Usar água fervida ou filtrada;	
Ter hábitos de higiene;	
No aparecimento de qualquer evento adverso comunicar ao pesquisador responsável no telefone 3366-8250.	

 Pesquisador Responsável

Assinatura

Data

VISITA 2	Data:
SOLICITAÇÃO DO EXAME PELO MÉTODO ELISA	
1.3.4. Encaminhar material (fezes) para <i>Giárdia lamblia</i> para realizar <i>Parasitológico de feze</i> ou pelo MÉTODO ELISA ao Laboratório <i>Louis Pasteur</i>	
	() Sim
	() Não*
* se não foi encaminhado informar o motivo e a solução adotada	
EVENTOS ADVERSOS	

REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS				
“Você sentiu algo diferente desde o começo do tratamento?”	()	Sim	()	Não
<i>Em caso de resposta afirmativa assinale UMA categoria mais adequada</i>				
O Paciente foi retirado devido a esse(s) evento(s)?	()	Sim	()	Não
<i>Em caso de resposta afirmativa preencher retirada do estudo.</i>				

**Determine as datas o mais precisamente possível*

Descrição	Data	Severidade			Atribuída ao medicamento?				Ação adotada
		Leve	Mod	Severa	Não	Desc	Pos	Prov	
1.		()	()	()	()	()	()	()	
2.		()	()	()	()	()	()	()	
3.		()	()	()	()	()	()	()	

Mod. = Moderada
provável

Sev. = Severa

Pos. = Possível

Des = desconhecida

Prov =

VISITA 2 (CONTINUAÇÃO)

Data:

Medicação para Tratamento de Eventos Adversos

Fez uso de algum medicamento?

 Sim Não*Em caso afirmativo, especificar abaixo detalhando posologia e data.*

Nº do evento adverso	Droga administrada (nome genérico ou comercial)	Via (oral, IV, IM)	Dosagem (mg/dose, nº doses/dia)	Total dose administrada (mg)

COMENTÁRIOS ADICIONAIS:

1.4. Pesquisador Responsável

Assinatura

Data

VISITA 3 – AVALIAÇÃO PÓS-ESTUDO**Data:**

1.5.			
1.6. Fezes	Coletado em:	<input type="checkbox"/> ⇐ Marque quando solicitar a repetição do Ex. de Fezes	
Parasitológico de Fezes	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo	Comentários:
ELISA para <i>Giardia lamblia</i>	<input type="checkbox"/> Positivo	<input type="checkbox"/> Negativo	Comentários:
Em caso de resultado positivo, COMUNICAR AO PACIENTE e utilizar medicação de resgate.			

COMENTÁRIOS ADICIONAIS:

1.7. Pesquisador Responsável**Assinatura****Data**

ANEXO

DEFINIÇÃO DE EXPERIÊNCIA ADVERSA

INTENSIDADE (Máxima)

1.7.1.1.1.1.1.1 <i>Leve</i>	Experiência adversa facilmente tolerada
<i>Moderada</i>	Experiência adversa desagradável o bastante para interferir nas atividades cotidianas
<i>Séria</i>	Experiência adversa que impossibilita a realização das atividades cotidianas normais.

RELACIONAMENTO SUPOSTO COM A MEDICAÇÃO

<i>Não</i>	A experiência adversa definitivamente não está relacionada à droga em teste.
<i>Desconhecido</i>	Há outras causas desconhecidas e não há suspeitas de que a droga seja a causa.
<i>Possivelmente (Suposto)</i>	Não foi demonstrado um relacionamento de causa e efeito direto entre a droga e a experiência adversa, porém, há uma possibilidade razoável de que a droga esteja envolvida.
<i>Provável</i>	Há provavelmente um relacionamento direto de causa e efeito entre a experiência e a droga em estudo.

EXPERIÊNCIA ADVERSA SÉRIA

(Especifique as razões para que a experiência adversa seja considerada séria inserindo no Formulário de Experiências Adversas, segundo a necessidade, um ou mais códigos numéricos)

Uma experiência adversa séria é qualquer experiência :

1. a qual é fatal
2. a qual põe a vida em risco
3. a qual debilita/incapacita
4. a qual resulta em hospitalização
5. a qual prolonga a permanência no hospital
6. a qual está associada a uma anormalidade congênita
7. a qual está associada a uma Overdose
8. a qual o pesquisador interpreta como séria ou que sugere um risco, contra-indicação, efeito colateral ou precaução significativa(o) que possa estar associada(o) ao uso da droga e que deve ser relatada como

CONCLUSÃO DO ESTUDO

Data:

RETIRADA DO ESTUDO

O Paciente foi retirado do Estudo ?

 1.7.2. Sim **Não***Em caso de resposta afirmativa, responda abaixo "MOTIVOS DA RETIRADA DO ESTUDO"**Em caso negativo, complete o formulário de Conclusão do Estudo ao final do Formulário***MOTIVOS DA RETIRADA DO ESTUDO**

<input type="checkbox"/>	Eventos adversos (complete a seção de Eventos Adversos)
<input type="checkbox"/>	Desvio do Protocolo (incluindo não obediência)
<input type="checkbox"/>	Perda de Acompanhamento
<input type="checkbox"/>	Encerrado pelo Responsável
<input type="checkbox"/>	Intercorrências médicas com ou sem hospitalização entres as visitas agendadas
<input type="checkbox"/>	Outros (forneça detalhes)

COMENTÁRIOS ADICIONAIS:

1.8. Pesquisador Responsável**Assinatura****Data**

ENCERRAMENTO DA ETAPA CLÍNICA

Data:

FORMULÁRIO DE CONCLUSÃO DO ESTUDO

O Paciente concluiu o estudo conforme o planejado?

 Sim Não**COMENTÁRIOS ADICIONAIS**

AUTENTICAÇÃO

Declaro que todos os dados contidos neste protocolo são acurados, completos, verdadeiros e que todos os dados correspondem aos obtidos durante o estudo

Investigador Principal

Assinatura

Data

APÊNDICE D

LISTA DE RANDOMIZAÇÃO

NÚMERO	INICIAIS	RANDOMIZAÇÃO
1.	WWSL	Secnidazol®
2.	LAA	Secnidazol®
3.	EM	Giamebil®
4.	MEM	Secnidazol®
5.	JAVO	Giamebil®
6.	FLO	Secnidazol®
7.	KAS	Giamebil®
8.	FDSS	Secnidazol®
9.	KAS	Giamebil®
10.	CSSA	Giamebil®
11.	ARFN	Secnidazol®
12.	ALNS	Secnidazol®
13.	AAO	Giamebil®
14.	FISP	Secnidazol®
15.	MOBB	Giamebil®
16.	MHG	Giamebil®
17.	EDRS	Secnidazol®
18.	JISV0	Secnidazol®
19.	JISV	Secnidazol®
20.	TSO	Secnidazol®
21.	FDCC	Giamebil®
22.	SSA	Giamebil®
23.	JARA	Giamebil®
24.	FC	Secnidazol®
25.	FSA	Secnidazol®
26.	DSS	Giamebil®
27.	QMSN	Secnidazol®
28.	LMS	Giamebil®
29.	JAG031092	Secnidazol®
30.	JAG080295	Secnidazol®
31.	SEM	Secnidazol®
32.	LDS	Giamebil®
33.	JCF	Giamebil®
34.	ACC	Giamebil®
35.	AAS	Giamebil®
36.	FCS	Giamebil®
37.	GFV	Giamebil®
38.	CAS	Giamebil®
39.	AJS	Giamebil®
40.	TSR	Secnidazol®
41.	FRML	Secnidazol®
42.	JASS	Giamebil®
43.	ESC	Giamebil®
44.	ACSC	Secnidazol®

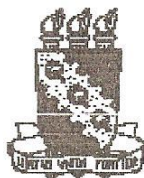
NÚMERO	INICIAIS	RANDOMIZAÇÃO
45.	FBS	Secnidazol®
46.	JVRS	Secnidazol®
47.	RSS	Giamebil®
48.	RSD	Giamebil®
49.	ATP	Giamebil®
50.	KSS	Giamebil®
51.	NEGA	Giamebil®
52.	MCS	Secnidazol®
53.	ESO	Giamebil®
54.	JLCG	Secnidazol®
55.	RSD	Secnidazol®
56.	FJO	Giamebil®
57.	CPC	Secnidazol®
58.	FMS	Secnidazol®
59.	ECM	Giamebil®
60.	EPF	Secnidazol®
61.	ILC	Secnidazol®
62.	KKCL	Giamebil®
63.	ACFH	Giamebil®
64.	CRO	Giamebil®
65.	RCRF	Giamebil®
66.	FLPSP	Giamebil®
67.	AMMO	Secnidazol®
68.	MLM	Secnidazol®
69.	MLM	Giamebil®
70.	GSR	Giamebil®
71.	MSF	Giamebil®
72.	MSL	Giamebil®
73.	ISC	Giamebil®
74.	DCS	Giamebil®
75.	AMM	Secnidazol®
76.	LTS	Secnidazol®
77.	JIR	Secnidazol®
78.	GSN	Secnidazol®
79.	NSM	Secnidazol®
80.	JSM	Giamebil®
81.	NSM	Secnidazol®
82.	JMN	Secnidazol®
83.	LCR	Secnidazol®
84.	JRAN	Secnidazol®
85.	FSSS	Secnidazol®
86.	SSF	Secnidazol®
87.	RCS	Secnidazol®

88.	RCS	Secnidazol®
89.	JIN	Giamebil®
90.	ASA	Giamebil®
91.	EMCM	Secnidazol®
92.	NSC	Giamebil®
93.	ECSS	Giamebil®
94.	FSR	Secnidazol®
95.	RMSS	Secnidazol®
96.	MAPS	Giamebil®
97.	LPL	Secnidazol®
98.	MSF	Giamebil®
99.	ASRAJ	Giamebil®
100.	EAS	Secnidazol® (Referência)

ANEXOS

ANEXO A

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N° 299/2004

Fortaleza, 28 de junho de 2004

Protocolo do COMEPE n° 175/04

Dept°./Serviço: Unidade de Farmacologia Clínica/UFC

Título do Projeto: “Estudo comparativo randomizado para avaliar a eficácia terapêutica do Giamebil® e do Secnidazol no tratamento da Giardíase”

Levamos ao conhecimento de V.S^a. que o Comitê de Ética em Pesquisa e do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução n°196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução n° 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, aprovou o protocolo clínico, a ficha clínica e o termo de consentimento informado do projeto supracitado na reunião do dia 24 de junho de 2004.

Atenciosamente,

Mirjan Parente Monteiro
Mirjan Parente Monteiro
Profa. Adjunto III/ Farmacêutica

Victor Hugo M. Alencar
Victor Hugo Medeiros Alencar
Prof. Auxiliar III/ Médico

Helena Serra Azul Monteiro
Helena Serra Azul Monteiro
Profa. Adjunto IV/ Médica

ANEXO B

QUESTIONÁRIO SÓCIO-ECONÔMICO

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPEUTICA DO GIAMEBIL® <i>Unidade de Farmacologia Clínica – UFC – 20/2006</i> Número do Voluntário: _____ Iniciais: _____						
DADOS DA FAMÍLIA						
Pessoas de 0 a 14 anos	Idade	Sexo	Frequenta à Escola		Ocupação	Doença ou Condição Referida (sigla)
			Sim	Não		
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						
8.						
9.						
10.						
Pessoas de 15 anos e mais	Idade	Sexo	Nível de Escolaridade		Ocupação	Doença ou Condição Referida (sigla)
1.						
2.						
3.						
4.						
5.						
6.						
7.						
8.						
9.						
10.						

Siglas para Indicação de doenças	
TBC: Tuberculose	EPI: Epilepsia
HAN: Hanseníase	DES: Desnutrição
CHA: Chagas	DST: Doenças Sexualmente Transmissíveis
HIP: Hipertensão	ACL: Alcoolismo
DIA: Diabetes	TAB: Tabagismo
ASM: Asma	DM: Doença Mental
DEF: Deficiência Física	

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPEUTICA DO GIAMEBIL® <i>Unidade de Farmacologia Clínica – UFC – 20/2006</i>					
Número do Voluntário:			Iniciais:		
DADOS ECONÔMICOS					
Renda Familiar		Participação em Projetos Sociais do Governo		Carteira Assinada:	
Sem Renda	()	() Sim	() Não	() Sim	() Não
Menos de 1 salário mínimo	()	Especificar:		Obs.:	
1 a 2 salários mínimos	()				
Mais de 2 salários mínimos	()				
SITUAÇÃO DA MORADIA E SANEAMENTO					
Tipo de Casa		Número de Cômodos		Destino do Lixo	
Tijolo	()	()		Coleta Pública Regular	()
Taipa revestida	()	Energia Elétrica		Coleta Pública Irregular	()
Taipa não revestida	()	Sim – Regular ()		Queimado	()
Madeira	()	Sim – Clandestino ()		Céu Aberto	()
Outros	()	Não ()		Enterrado	()
Abastecimento de Água		Tratamento Água de Consumo		Destino de Fezes e Urina	
Rede Geral	()	Filtrada	()	Sistema de esgoto	()
Poço ou nascente	()	Fervida	()	Fossa Séptica	()
Chafariz	()	Clorada	()	Fossa Negra	()
Outros	()	Sem Tratamento	()	Céu Aberto	()
OUTRAS INFORMAÇÕES					
Possui cobertura da Equipe de Saúde da Família (PSF)			Alguém da família possui plano de saúde		
Sim – Equipe		()	Sim		()
Sim – Agente de Saúde		()	Não		()
Não		()	Outros - Especificar:		
Em caso de Doença Procura			Participa de Grupos Comunitários		
Hospital		()	Cooperativa		()
Posto de saúde		()	Grupo religioso		()
Farmácia		()	Associações		()
Benzedeira		()	Outros - Especificar		
Outros - Especificar			Meios de Transporte que mais utiliza		
Meios de Comunicação que mais utiliza			Ônibus		()
Rádio		()	Trem		()
Televisão		()	Moto		()
Computador – internet		()	Bicicleta		()
Outros - Especificar			Outros - Especificar		

