



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Inês Alexandra Cortês Pais

Relatórios de Estágios sob a orientação do Dr. Amadeu Carvalho e da Dra. Joana Saraiva e Monografia intitulada “Potencial terapêutico das plantas no tratamento de Giardia lamblia” sob a orientação da Professora Doutora Maria do Céu Sousa, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Inês Alexandra Cortês Pais

Relatórios de Estágios sob a orientação do Dr. Amadeu Carvalho e da Dra. Joana Saraiva e Monografia intitulada “Potencial terapêutico das plantas no tratamento de *Giardia lamblia*” sob a orientação da Professora Doutora Maria do Céu Sousa, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

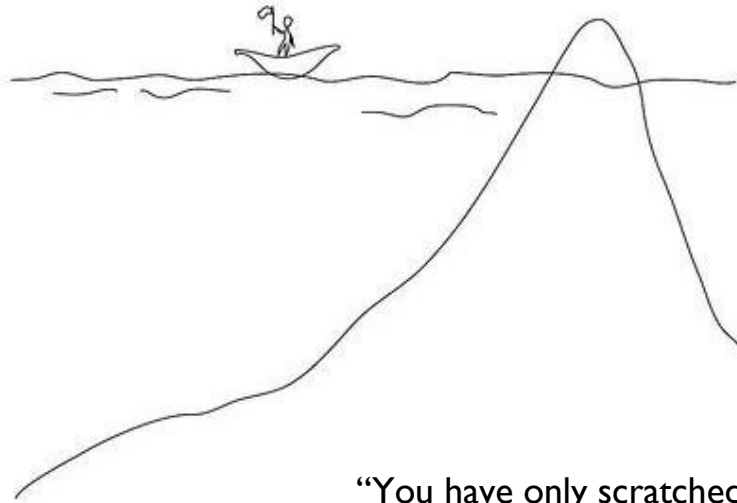
Eu, Inês Alexandra Cortês Pais, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017266061, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Potencial terapêutico das plantas no tratamento de *Giardia lamblia*” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 4 de setembro de 2023.

Inês Cortês Pais

(Inês Alexandra Cortês Pais)



“You have only scratched the surface
of what you’re capable of
there are decades
of victories ahead of you”

- rupi kaur

Agradecimentos

Aos meus pais, por me proporcionarem esta oportunidade,
mesmo com todas as dificuldades que enfrentámos.

À minha família, por compreenderem cada vez que faltei
aos jantares porque tinha de estudar.

Ao João, ao meu *team mate*, nada disto teria o mesmo valor
se não tivesse sido ao teu lado.

À Professora Doutora Maria do Céu Sousa,
que me ensinou tanto, com a sua paciência e carinho.

Dr. Amadeu Carvalho, que me recebeu na sua farmácia de braços abertos
e mostrou-me o que é o trabalho de um Farmacêutico comunitário.

À Dr. Joana Saraiva e à Dr. Paula Cardoso que me mostraram o que é o trabalho em equipa
e a responsabilidade, sempre com o seu exemplo e carinho.

Ao Edgar, David, Rita, Raquel, João e Helena, que estiveram sempre disponíveis para
esclarecer as minhas dúvidas e por todos os momentos na fábrica.

A todos, o meu obrigada.

Índice Geral

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	9
1. Introdução	10
2. Farmácia Vilaça	10
3. Análise SWOT	12
a. Pontos Fortes (<i>Strenghts</i>)	12
i. Conhecimento de produtos cosméticos	12
ii. Localização	12
iii. <i>Robot</i>	13
b. Pontos Fracos (<i>Weakness</i>)	13
i. Nome comercial e Nomenclatura (DCI)	13
ii. Falta de utentes regulares	13
iii. Preparação de medicamentos manipulados	14
iv. Desconfiança dos Turistas	14
c. Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	14
i. Prática da Língua Inglesa	14
ii. Conhecimento de medicamentos de outros países	15
d. Ameaças (<i>Threats</i>)	15
i. Ruturas de <i>stock</i>	15
ii. Locais de Venda de MNSRM	15
4. Casos Práticos	16
5. Considerações Finais	18
6. Referências Bibliográficas	19

Parte II – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas	22
1. Introdução	23
2. Bluepharma, S.A.	24
3. Análise SWOT	25
a. Pontos Fortes (<i>Strenghts</i>)	25
i. Integração na equipa e na empresa	25
ii. Formação Contínua	26
iii. Conceito <i>KAIZEN</i>	31
b. Pontos Fracos (<i>Weakness</i>)	32
i. Impacto Ambiental	32
c. Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	32
i. Aplicação de conhecimentos de Tecnologia Farmacêutica	32
d. Ameaças (<i>Threats</i>)	33
i. Competitividade de outras áreas profissionais	33
4. Considerações Finais	33
5. Referências Bibliográficas	34

Parte III – Monografia “Potencial terapêutico das plantas no tratamento de *Giardia lamblia*”

Lista de Abreviaturas	36
Lista de Figuras	37
Resumo	38
Abstract	39
1. Introdução	40
2. <i>Giardia lamblia</i> e Giardíase	41
2.1. O parasita – <i>Giardia lamblia</i>	41
2.2. Ciclo de Vida	42
2.3. Epidemiologia	43
2.4. Patogenia	44
2.5. Manifestações Clínicas e Compilações	45
2.6. Diagnóstico	45
2.7. Prevenção	46
3. Tratamento da Giardíase	47
3.1. 5-Nitroimidazóis	47
3.1.1. Exemplos de 5-Nitroimidazóis	48
3.2. Benzimidazóis	49
3.3. Nitazoxanida	49
3.4. Outros compostos	49
3.5. Limitações da terapêutica	50
4. As plantas como agentes antimicrobianos naturais	52
4.1. Fitoquímicos e o seu potencial contra <i>Giardia lamblia</i>	52
4.1.1. Composto fenólicos	52
4.1.1.1. Flavonoides	53
4.1.2. Terpenos	55
4.2. Plantas com resultados promissores no tratamento da giardíase	57
4.2.1. <i>Allium sativum</i>	58
4.2.2. <i>Artemisia</i> spp.	58
4.2.2.1. <i>Artemisia sieberi</i>	59
4.2.2.2. <i>Artemisia annua</i>	59
4.2.2.3. <i>Artemisia ludoviciana</i>	60
4.2.3. <i>Chenopodium botrys</i>	60
5. Conclusão	61
6. Referências Bibliográficas	63
7. Anexos	73

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Orientador: Dr. Amadeu Carvalho

Janeiro a Abril de 2023



Lista de Abreviaturas

COVID-19 – *Coronavirus disease 2019*

DCI – Denominação Comum Internacional

IMC – Índice de massa corporal

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica

MNSRM-EF – Medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia

MSRM – Medicamentos sujeitos a receita médica

SWOT – *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats* (em português: Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças)

TRAg – Testes Rápidos de Antígeno

1. Introdução

De acordo com o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, artigo 5º, “o Farmacêutico é um profissional de saúde (...) suscetíveis de contribuir para a salvaguarda da saúde pública e do equilíbrio ecológico, bem como todas as ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde e prevenção da doença” [1].

O Farmacêutico Comunitário constitui um pilar nos cuidados de saúde primários, visto que é o profissional de saúde mais acessível à população. Dada a sua posição na linha da frente, é crucial que este profissional esteja constantemente ciente da importância de promover a literacia em saúde entre a população e de prestar cuidados para prevenir a doença, com o objetivo último de melhorar a qualidade de vida.

Após a conclusão do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), o estágio curricular em Farmácia Comunitária revela-se uma peça chave para a continuação da aprendizagem através da aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso.

Assente nestes princípios, realizei o meu estágio curricular na Farmácia Vilaça, em Coimbra. O estágio curricular teve início a 9 de janeiro de 2023 e findou a 29 de abril do mesmo ano.

Neste relatório, procurei salientar alguns pontos de acordo com o sistema de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*) que considero representativos e relevantes do estágio curricular que realizei em Farmácia Comunitária na Farmácia Vilaça.

2. Farmácia Vilaça

Localizada na Rua Ferreira Borges, a principal rua da Baixa de Coimbra, situa-se a Farmácia Vilaça, umas das mais antigas da cidade.

Esta Farmácia Centenária, situada no coração de Coimbra, é frequentada tanto pela população local das áreas periféricas, como por pessoas que vêm à cidade para as habituais consultas médicas em consultórios e hospitais nos arredores, além de receber turistas que visitam a cidade. A diversidade de utentes que a frequenta torna o estágio curricular nesta farmácia muito versátil.

A Farmácia detém dois andares num prédio igualmente centenário. O primeiro piso é o local de armazenamento de medicamentos e produtos, abrigando um *robot* de dispensa de medicamentos (BD Rowa TM), um gabinete de apoio ao utente, um laboratório de preparação de produtos manipuláveis e o gabinete do Diretor Técnico, Dr. Amadeu Carvalho. O segundo piso é a área destinada ao atendimento ao público, com cinco balcões e expositores.

Assim, constatamos que a Farmácia cumpre o Regime Jurídico das Farmácias de Oficina, garantindo “a segurança, conservação e preparação de medicamentos” e a “acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e do respetivo pessoal”. [2]

O horário de funcionamento é alargado, de segunda a sexta das 9h às 20h, e aos sábados, das 9h às 19h. Em algumas situações, este horário pode ser estendido devido a dias de serviço rotacional estabelecidos pela Administração Regional de Saúde do Centro.

A Farmácia Vilaça presta diversos serviços, como medição de glicémia e colesterol total, medição da pressão arterial, cálculo do IMC, realização de Testes Rápidos de Antígeno (TRAg) para COVID-19 e serviços de entrega ao domicílio.

Sendo uma farmácia associada à Associação Nacional de Farmácias opera no Programa Sifarma 2000®, uma ferramenta essencial não apenas para o atendimento e receção de encomendas, mas também como fonte de conhecimento. Além disso, a Farmácia Vilaça adere ao Cartão Saúde, permitindo a acumulação de pontos e o rebote do seu valor em produtos, o que pode ser decisivo para a escolha da farmácia por alguns utentes. Além disso, a Farmácia Vilaça colabora com a Sociedade VALORMED, recolhendo embalagens vazias e medicamentos fora do prazo de validade.

Os principais fornecedores de produtos e medicamentos da farmácia são plural + Udifar - Cooperativa Farmacêutica, C.R.L. e Coopofar - Cooperativa dos Proprietários de Farmácia, C.R.L. Estas empresas de distribuição asseguram o abastecimento de medicamentos duas vezes por dia, uma pela manhã e outra por volta do meio-dia.

As atividades ao longo do estágio abrangem todo o processo do medicamento desde a sua chegada à Farmácia proveniente dos distribuidores até à cedência ao utente. Quando um medicamento é rececionado na farmácia, este é submetido a uma verificação dos produtos, seguido do registo no sistema.

Após o registo, os produtos seguem para o armazenamento, que varia de acordo com as necessidades. Os MSRM (medicamentos sujeitos a receita médica) são acomodados no *robot*, enquanto os MNSRM (medicamentos não sujeitos a receita médica) são dirigidos para os expositores e gavetas ou aguardam a sua reposição nos armários do armazém. Terminado o armazenamento, os medicamentos seguem para o atendimento e dispensa ao utente. Paralelamente a estes encargos, durante o estágio, acompanhei o processo das encomendas aos fornecedores, a prestação de serviços, a gestão e devolução de produtos, a verificação das validades e de *stock* e entregas ao domicílio.

3. Análise SWOT



Figura 1. Análise SWOT do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária.

a. Pontos Fortes (*Strengths*)

i. Conhecimento de produtos cosméticos

Devido à sua localização em uma das principais ruas históricas de Coimbra, a Farmácia Vilaça recebe maioritariamente a visita de turistas que exploram a Baixa de Coimbra. Dessa forma, é comum receber grande quantidade de utentes que estão em passeio e querem ver os produtos disponíveis na farmácia. Aproveitando essa demanda e considerando a configuração da área de atendimento, a Farmácia Vilaça disponibiliza uma ampla variedade de expositores com produtos cosméticos de diversas marcas, como *La Roche-Posay*[®], *Eucerin*[®], *Vichy*[®], *Bioderma*[®], *Lierac*[®], *Skinceuticals*[®], *Klorane*[®], *Phyto*[®], entre outras. Esta procura por produtos cosméticos levou-me a aprofundar os meus conhecimentos no aconselhamento nesta área, permitindo-me orientar os utentes eficazmente sobre as opções disponíveis. Adquirir familiaridade não apenas com as marcas e os seus produtos, mas também com as necessidades e preferências dos clientes em relação aos cuidados cosméticos.

ii. Localização

A localização estratégica da Farmácia Vilaça torna-a uma das principais entradas para a Rua Ferreira Borges e a Baixa de Coimbra. Esta posição privilegiada possibilita que ela seja

frequentada por diversas pessoas de diversas nacionalidades, uma vez que está situada numa área bastante turística.

iii. Robot

Uma das vantagens organizacionais proeminentes da Farmácia Vilaça é a presença do *robot*. Este demonstrou-se ser uma ferramenta valiosa, não apenas como ponto de interesse para os turistas mais curiosos, mas também como um instrumento de otimização organizacional. O *robot* possibilita não só a disposição mais eficiente dos medicamentos, mas também o controlo dos prazos de validade e níveis de *stock*. Além disso, agiliza significativamente os atendimentos ao eliminar a necessidade de o Farmacêutico se deslocar para buscar os medicamentos. Ademais, o *robot* desempenha um papel crucial em termos de segurança, ao permitir o armazenamento adequado de todos os MSRM, que não devem estar acessíveis aos utentes, como os medicamentos psicotrópicos.

b. Pontos Fracos (Weakness)

i. Nome comercial e Nomenclatura (DCI)

Uma das dificuldades enfrentadas durante o estágio relaciona-se com a correspondência entre os nomes comerciais e os princípios ativos dos medicamentos. As receitas médicas facilitam a associação, uma vez que apenas os medicamentos prescritos na receita eram apresentados durante a dispensa, tanto dos de marca quanto seus equivalentes genéricos (desde que a receita não estivesse vinculada exclusivamente a uma empresa farmacêutica, conforme indicado pelo médico).

No entanto, algumas pessoas procuravam os medicamentos tendo por base apenas o nome da marca. Como Farmacêuticos, nosso foco está nos princípios ativos e não nos nomes comerciais, o que enquanto estudantes do MICEF recém-integrados na Farmácia Comunitária, pode representar um desafio inicial.

ii. Falta de utentes regulares

Devido aos diversos motivos mencionados ao longo deste relatório, como a localização turística, ocorre a ausência de utentes regulares.

Isto resulta na limitação de uma base consistente de utentes regulares, que normalmente proporcionam informações para avaliar a progressão da saúde ou entender o histórico clínico. Esta situação frequentemente exigia que fossem realizadas muitas questões

durante o atendimento, a fim de reconstruir o histórico clínico antes de oferecer qualquer aconselhamento. Outro fator contribuinte é a falta de *feedback* ou acompanhamento próximo dos utentes, já que muitos deles estavam apenas de passagem por Coimbra. Isso dificultava a obtenção de informações sobre a eficácia do tratamento ou sobre possíveis ajustes necessários ao acompanhamento.

iii. Preparação de medicamentos manipulados

Embora a Farmácia Vilaça oferecesse o serviço de preparação de medicamentos manipulados, este não era amplamente solicitado pelos utentes. Consequentemente, esta situação é vista como uma potencial ameaça, uma vez que não proporcionou a oportunidade de aplicar na prática os conhecimentos adquiridos durante o curso de preparação de manipulados em cenário real.

iv. Desconfiança dos Turistas

Sendo uma farmácia frequentada por pessoas em viagem que visitam a cidade, frequentemente interagia com pessoas de diversas nacionalidades. Quando os turistas se dirigiam à farmácia devido a questões de saúde, como uma constipação (e não apenas comprar cosmética), procuravam a nossa assistência, porém, por vezes questionavam as nossas recomendações. Em determinados casos, acredito que isso pode dever-se à dificuldade de compreensão da comunicação num idioma diferente. Em outras situações, os turistas hesitavam em aceitar o aconselhamento de Farmacêuticos Portugueses. Isto exigia dedicação e paciência por parte do Farmacêutico, a fim de explicar todas as recomendações da melhor maneira possível e demonstrar confiança nas orientações fornecidas. A construção de um ambiente de confiança visando superar as barreiras de comunicação e estabelecer uma relação de confiança mostrou-se desafiadora, porém essencial para tornar os turistas mais recetivos às orientações e conselhos oferecidos.

c. Oportunidades (*Opportunities*)

i. Prática da Língua Inglesa

Um dos maiores receios ao integrar a Farmácia Vilaça era a comunicação em língua inglesa. Inicialmente, houve a necessidade de aprender conceitos farmacêuticos mais específicos, como formas de administração de fármacos. Entretanto, após alguns dias, os

aconselhamentos fluíam naturalmente em inglês e os utentes demonstraram compreender todo o aconselhamento.

ii. Conhecimento de medicamentos de outros países

A presença frequente de turistas, que diferencia a Farmácia Vilaça das Farmácias comunitárias típicas, proporcionou a oportunidade de adquirir conhecimentos de medicamentos e marcas de outros países europeus e fora da Europa. Dado que, os turistas não estão familiarizados com os produtos portugueses, em algumas situações eles procuravam usando nomes comerciais de outros países. Isto exigia realizar pesquisas sobre os princípios ativos e encontrar equivalentes comercializados em Portugal. Em certos casos, era possível encontrar medicamentos semelhantes, no entanto em outros, os princípios ativos não eram comercializados em Portugal. Neste último cenário, teríamos de explicar que não tínhamos um equivalente, mas com base nos sintomas ou na condição que queriam tratar, podíamos aconselhar um produto disponível no mercado português.

d. Ameaças (*Threats*)

i. Rupturas de stock

A escassez de medicamentos durante o estágio curricular foi uma ocorrência frequente. A Farmácia frequentemente recebia utentes, muitos dos quais não eram clientes habituais, em busca de medicamentos que estavam em falta. Lidar com esta situação representou um desafio ao longo do estágio, pois enquanto alguns utentes reconheciam que a responsabilidade não era nossa, outros expressavam suas frustrações, às vezes culpabilizando-nos.

ii. Locais de Venda de MNSRM

Os locais de venda de MNSRM têm exercido pressão sobre a Farmácia Comunitária. Portanto, a farmácia tem de redefinir as suas estratégias comerciais a fim de contrapor a perda de mercado no setor. Dado que os MNSRM e os produtos cosméticos representam uma parte significativa das receitas da Farmácia Comunitária, a concorrência de preços desses locais apresenta-se como uma ameaça tangível para o Setor Farmacêutico. Neste cenário, é imperativo que nos diferenciemos desses estabelecimentos, ou seja, apostar no bom aconselhamento farmacêutico personalizado e fundamentado.

4. Casos Práticos

Caso Prático I – Onicomicose

Um utente aparentemente saudável, do sexo masculino, com cerca de 40 anos dirigiu-se à Farmácia relatando que apresentava fungos nos pés o que lhe causava desconforto. Após uma breve conversa com o utente, foi possível perceber que exibia fungos quer na pele dos pés, quer nas unhas. Segundo este estas teriam um aspeto amarelo e disforme.

Assim, abordei o utente explicando que a proliferação de fungos é promovida por ambientes húmidos e quentes. Deste modo aconselhei a adoção de alguns comportamentos e medidas não farmacológicas que poderiam resolver ou minimizar o problema. O utente tinha calçado umas sapatilhas, imediatamente sugeri que optasse, preferencialmente, por calçado aberto em casa (visto que o senhor demonstrou alguns complexos em mostrar os pés em público) de forma a expor os pés e a diminuir a humidade. Além disso, recomendei que colocasse as sapatilhas a lavar e a secar ao sol durante alguns dias, esclarecendo que o fungo poderia também estar presente no calçado.

Após estas advertências, indiquei o uso de Locetar[®] EF (contém amorolfina) para o tratamento da onicomicose nas unhas. O Locetar[®] EF está indicado para o tratamento de onicomicoses, infeções nas unhas provocadas por fungos em adultos. O tratamento deve ser prolongado até ao crescimento natural da unha saudável e conseqüentemente a remoção da área da unha afetada pelo fungo. Descrevi todo o processo de aplicação do produto ao utente com o auxílio das ilustrações na embalagem, primeiro deveria limar a unha com as limas que continha o *kit*, depois deveria limpar a área limada com álcool e por fim aplicar o verniz medicamentoso na superfície infetada da unha e esperar 3 minutos para a sua secagem. Repetindo este processo 1 a 2 vezes por semana. Alertei, inclusive, para limpar a espátula do verniz cada vez que alterasse de unha para evitar o contágio de unha para unha.

Para a pele recomendei a aplicação de Pevaryl[®] creme de manhã e à noite. Este creme contém nitrato de econazol que é utilizado no combate às infeções fúngicas.

Complementarmente, aconselhei, ainda, a aplicação de Pevaryl[®] pó (também contém nitrato de econazol) nas meias e calçado.

No final concluí que a remoção total do fungo poderia levar meses e por isso o tratamento deveria ser prolongado [3, 4, 5, 6].

Caso Prático 2 – Infeção Urinária

Uma senhora com cerca de 40 anos deslocou-se à Farmácia relatando que sentia ardor e vontade frequente de a urinar. Segundo a própria, estes sintomas persistem há cerca de 3

dias, o que lhe provocava um grande desconforto e incómodo principal no emprego, uma vez que a obrigava a deslocar-se muitas vezes à casa de banho. Tendo em conta o relato da senhora, suspeitei de uma infeção urinária e indiquei-lhe que bebesse muita água e se dirigisse a uma unidade de saúde o mais breve possível. No dia seguinte a senhora regressa à Farmácia e desta vez trazia consigo uma prescrição médica com Fosfomicina Monuril®. Dispensei o antibiótico prescrito pelo médico e aconselhei a iniciar também um suplemento de Vitamina C para acidificar a urina. Complementei o tratamento com um gel de higiene íntima [7].

Caso Prático 3 – Tosse

Durante a época mais fria uma das principais procuras de aconselhamento farmacêutico era para a tosse e constipação. Um dos utentes que procurou aconselhamento farmacêutico queixava-se de tosse e queria uma solução para o seu problema. Após algumas questões foi possível decifrar que a tosse era associada a expetoração e que, além disso, sofria de congestão nasal. Devido aos sintomas apresentados, aconselhei a toma de *Aquilea Mucus*® um suplemento para ajudar na tosse com expetoração e no sistema imunitário. Aconselhei, também, a toma de *Grippostad*®, um medicamento que contém ibuprofeno e fenilefrina para auxiliar no combate à constipação e para descongestionar o nariz. Como tratamento adjuvante da congestão nasal recomendei a lavagem com *Fitonasal*®, explicando que este produto deveria ser utilizado através da pulverização em cada narina não só ao longo de todo o dia, mas principalmente à noite para auxiliar no sono.

Para finalizar, como medida não farmacológica aconselhei repouso e uma maior ingestão de líquidos [8, 9, 10].

Caso Prático 4 – Alergias

Um turista dirigiu-se à farmácia à procura de lenços de papel e manifestando sintomas de alergias. Dialogando com o turista foi possível recomendar a toma de um anti-histamínico *Heperpoll*® para auxiliar nas alergias. Apesar do senhor se encontrar de férias e não estar a trabalhar, expliquei para tomar um comprimido por dia, preferencialmente ao final do dia antes de deitar. Acrescentei ainda ao tratamento o *Vibrocil Anti-alergias*® para auxiliar nos sintomas nasais alérgicos, explicando todo o processo de aplicação. O *Vibrocil Anti-alergias*® é um inalador. Este deve ser primeiramente agitado e pressionado inicialmente para o ar para garantir que este está a dispensar. A aplicação na narina deve ser simultânea com a outra narina encerrada com o dedo e inclinando a cabeça para a frente de forma que a névoas do

se introduza verticalmente. Por fim, repete este último passo na outra narina. Por fim, cedi os lenços que o utente desejava ^[11, 12].

Caso Prático 5 – Diarreia

Uma utente deslocou-se à farmácia a queixar-se que estava com diarreia e que se sentia muito fraca. Mesmo após uma breve conversa não deu para perceber a causa, no entanto percebeu-se que a diarreia persistia há cerca de 2 dias. A medição da glicemia não demonstrou nada de anormal, no entanto a pressão arterial estava ligeiramente baixa. Suspeitei que a fraqueza que a utente sentia fosse devido a desidratação provocada pela perda de fluidos. Recomendei, primeiramente, a ingestão de muita água, repouso e a toma de MegaFlora Tecnilor[®] em saquetas com probióticos para ajudar a restaurar a flora intestinal. Além disso, complementei com sumo de frutas da Bi-Oral Suero[®] para a reposição de eletrólitos.

Ao final do dia a utente regressa à farmácia explicando que chegou a casa, tomou uma saqueta de Megaflora Tecnilor[®] e ingeriu um dos sumos e descansou durante umas horas e que já se sentia muito melhor. Voltei a medir a pressão após este período, o que demonstrou valores normais o que correspondia com a melhoria que a utente sentia ^[13, 14].

5. Considerações Finais

Concluindo esta análise do meu estágio na Farmácia Comunitária, fica evidente que esta experiência proporcionou uma compreensão mais profunda dos desafios e das oportunidades que envolvem a prática farmacêutica. Ao longo do relatório, explorei de forma mais detalhada as diversas facetas da rotina e das responsabilidades desempenhadas na Farmácia Vilaça. Desde a interação com uma clientela diversificada, composta por residentes locais e turistas, até ao desenvolvimento de habilidades cruciais de aconselhamento farmacêutico, este estágio proporcionou uma visão holística e prática do papel fundamental que a Farmácia Comunitária desempenha na promoção da saúde e no bem-estar da comunidade. Fui desafiada a aplicar conhecimentos teóricos adquiridos ao longo da minha formação académica em situações reais, como a necessidade de lidar com a falta de medicamentos, de estabelecer uma comunicação eficaz com os utentes e adaptar a minha abordagem para atender às necessidades de cada utente.

6. Referências Bibliográficas

- [1] DIÁRIO DA REPÚBLICA - Regulamento n. °1515/2021 de 20 de dezembro de 2021. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos (2021). Disponível em: https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/0014300159_469595878620679aa0a805.pdf. Acedido a 25 de abril de 2023.
- [2] DIÁRIO DA REPÚBLICA - Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, atual. 2007. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/307-2007-641148>. Acedido a 25 abril de 2023.
- [3] INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Locetar® EF 50 mg/ml verniz para as unhas medicamentoso. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Consultado a 25 de abril de 2023.
- [4] INFARMED - Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia – Amorolfina. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+de+Dispensa+Exclusiva+em+Farm%C3%A1cia+%28EF%29+Amorolfina/0d9ef3f0-7eb0-4e53-9bf8-d54f22528362?version=1.0>. Acedido a 25 de abril de 2023.
- [5] INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Pevaryl® 10 mg/g pó para pulverização cutânea. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Acedido a 25 de abril de 2023.
- [6] INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Pevaryl® 10 mg/g creme. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Acedido a 25 de abril de 2023.
- [7] INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Fosfomicina Monuril® 3g granulado para solução oral. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Acedido a 25 de abril de 2023.
- [8] Aquilea - Aquilea Mucus®. Disponível em: <https://www.aquilea.pt/produto/aquilea-mucus/>. Acedido a 25 de abril de 2023.
- [9] INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Grippostad® 400 mg + 10 mg comprimidos revestidos por película. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>. Acedido a 25 de abril de 2023.
- [10] Aboca - Fitonasal® Spray Concentrado. Disponível em: <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/fitonasal-spray-concentrado/>. Acedido a 25 de abril de 2023.

[11] INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Vibrocil Anti-Alergias[®] 50 microgramas/dose suspensão para pulverização nasal. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Acedido a 25 de abril de 2023.

[12] INFARMED - Resumo das Características do Medicamento: Heperpoll[®] Maçã 10 mg comprimidos para chupar. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>. Acedido a 25 de abril de 2023.

[13] Tecnilor: Suplementos Alimentares - MegaFlora Tecnilor[®] Saquetas. Disponível em: <https://tecnilor.pt/produto/megaflora-tecnilor/>. Acedido a 25 de abril de 2023.

[14] Jaba - Bi-Oral Suero[®]. Disponível em: <https://www.jaba-recordati.pt/pt/produtos-farmaceuticos/suplementos-alimentares/bi-oral-suero-frutas>. Acedido a 25 de abril de 2023.

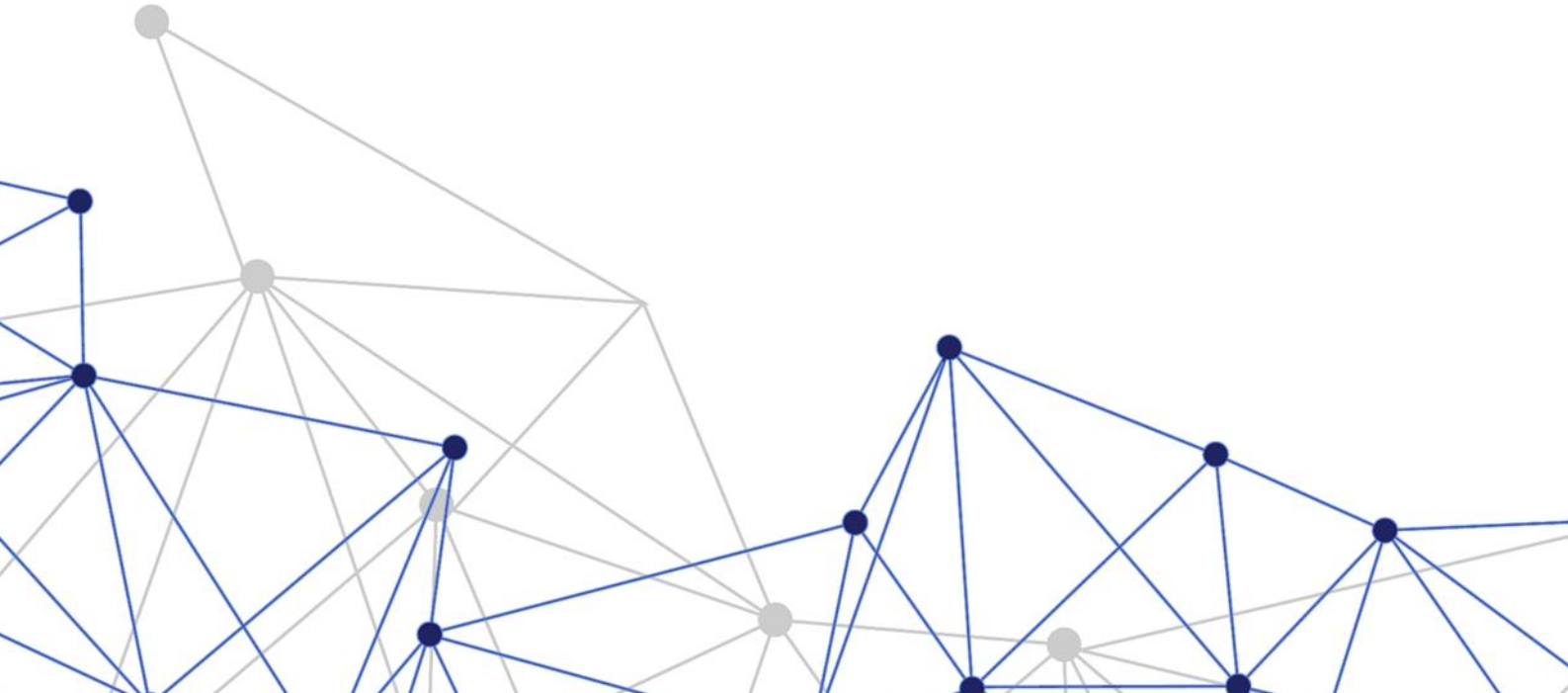
Parte II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica



Orientadora: Dra. Joana Saraiva

Maior a Julho de 2023



Lista de Abreviaturas

API – *Active Pharmaceutical Ingredient* (em português: Substância Ativa ou Princípio Ativo)

CQ – Controlo de Qualidade

EPI – Equipamento de Proteção Individual

GHI – Sala de Granulação Húmida 1

GHI2 – Sala de Granulação Húmida 2

GHI3 – Sala de Granulação Húmida 3

GMP – *Good manufacturing Practise* (em português: Boas Práticas de Fabrico)

HEPA – *High Efficiency Particulate Arrestance* (em português: Detenção Altamente Eficaz de Partículas)

I&D – Investigação e Desenvolvimento

IPC – *In process control* (em português: controlo durante o processo)

MI – Sala de misturas 1

M2 – Sala de misturas 2

MBR – *Manufacturing Batch Record* (em português: Registo de Fabrico)

P6 – Sala de pesagens 6

P7 – Sala de pesagens 7

PDCA – “*Plan*”, “*Do*”, “*Check*”, “*Act*” (em português: planear, fazer, verificar e agir)

SAP – *Software Applications and Products*

SAP-CIPP – Controlo Integrado de Pesagens de Produção

SWOT – *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats* (em português: Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças)

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é um curso abrangente que prepara os estudantes para diversas oportunidades profissionais. Os Farmacêuticos recém-mestres concluem o curso habilitados a exercer funções em múltiplos setores - em todo o ciclo do medicamento e em setores tais como análises clínicas, análises toxicológicas, hidrológicas, bromatológicas e microbiológicas. O ciclo do medicamento inicia-se na Investigação, Indústria Farmacêutica (desde o desenvolvimento, fabricação, controlo de qualidade, regulamentação até ao *marketing*), Distribuição, Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar e, por fim, na Farmacovigilância ^[1].

A Indústria Farmacêutica é uma das áreas profissionais com maior potencial de crescimento. A industrialização agilizou o processo de produção de medicamentos, afastando a produção manual das Farmácias Comunitárias para a produção em massa. Essa evolução gerou novas áreas/setores e oportunidades para os Farmacêuticos, além de impulsionar a descoberta de novos produtos, inclusive para doenças até então consideradas incuráveis ^[2].

Apesar do estágio curricular de obrigatoriedade em Farmácia Comunitária, procurei realizar um segundo estágio em Indústria Farmacêutica, mais especificamente no Departamento da Fabricação da Bluepharma Indústria Farmacêutica, SA. O departamento da Fabricação é o núcleo da Indústria Farmacêutica, onde ocorre a produção dos medicamentos propriamente ditos, o que motivou a minha candidatura a este departamento. Durante o estágio, acompanhei proximamente o dia-a-dia da Supervisão da Fabricação. A supervisão farmacêutica desempenha um papel de responsabilidade, garantindo o bom funcionamento e gestão de todos processos de fabricação, bem como o cumprimento das Boas Práticas de Fabrico.

Este estágio permitiu-me compreender todo o processo anterior à chegada dos medicamentos à Farmácia de Comunitária. Em conjunto com o Estágio em Farmácia Comunitária, demonstrou ser um bom complemento ao ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O meu estágio curricular na Bluepharma Indústria Farmacêutica, SA. teve a duração de 3 meses, com início a 2 de maio até dia 28 de julho de 2023.

2. Bluepharma, S.A.

A Bluepharma, S.A. é uma Indústria Farmacêutica portuguesa sediada em S. Martinho do Bispo, Coimbra. Após adquirir as antigas instalações da empresa alemã Bayer®, a Bluepharma iniciou as suas operações em 2001. Entre 2001 e 2005, criou a Bluepharma Genéricos e investiu na investigação com a construção de um centro de I&D (Investigação e Desenvolvimento). Entre 2006 e 2010, alcançou um marco importante com o lançamento do primeiro medicamento desenvolvido na empresa e, mais uma vez, apostou na investigação, construindo um segundo centro de I&D. Em 2011-2015, instalou uma plataforma logística em Taveiro e expandiu seus negócios para diversos países, incluindo Moçambique [3]. Mais recentemente, estabeleceu a parceria ONConcept®, com as indústrias Helm e Welding, para o desenvolvimento de produtos potentes focados na oncologia, além de construir uma nova unidade industrial em Eiras, Coimbra [4].



Figura I. Organograma do Grupo Bluepharma, S.A. [3].

3. Análise SWOT

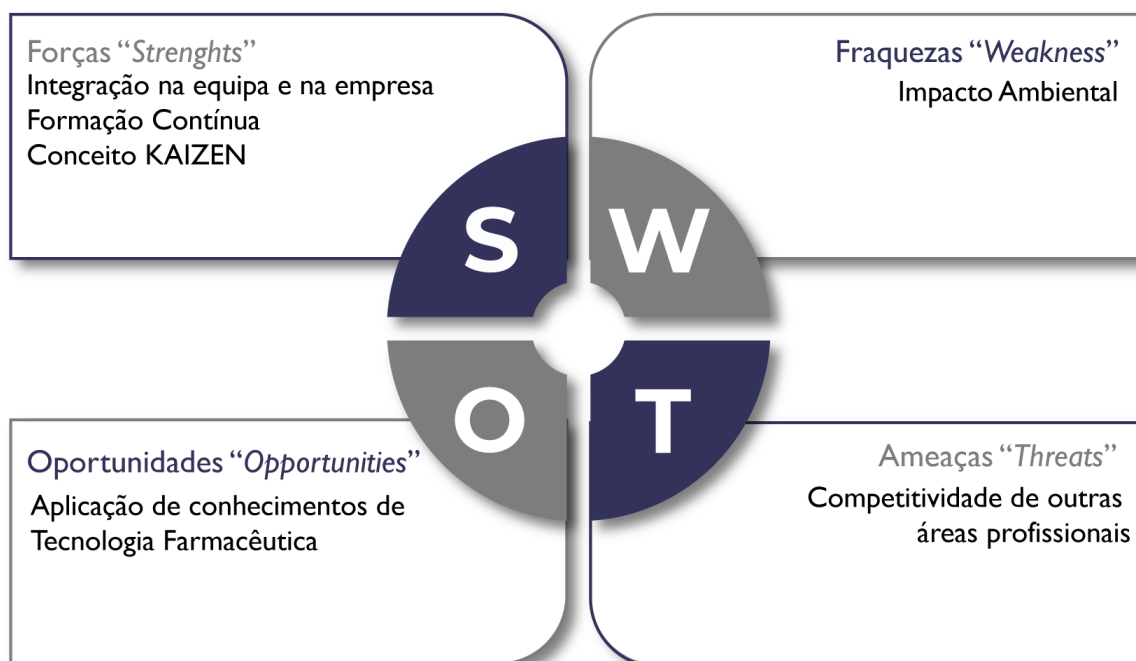


Figura 2. Análise SWOT do Estágio Curricular na Bluepharma.

a. Pontos Fortes (Strengths)

i. Integração na equipa e na empresa

A entrada na Bluepharma inicia-se com a sessão de acolhimento dinamizada pelos Recursos Humanos, na qual é apresentada aos recém-chegados a história e a evolução da empresa, bem como as ambições para o futuro. Nesta sessão informativa, são explicados todos os departamentos que compõem a empresa, assim como o organograma da equipa. Esta sessão estimula, desde o início, a familiarização dos novos colaboradores com a empresa e as pessoas.

A chegada a cada departamento é seguida de uma explicação sobre o funcionamento de cada setor e apresentação das pessoas. No setor da Fabricação, especificamente, tive oportunidade de acompanhar diversos operadores nas suas atividades de produção. Nos primeiros dias, a minha rotação entre processos permitiu-me não só adquirir conhecimentos e ter uma visão ampla da fábrica, mas também contactar com os operadores no terreno, estimulando, mais uma vez, a integração na equipa.

A responsabilidade pela orientação do meu estágio ficou ao encargo da Dr. Joana Saraiva, no entanto, ao longo de todo o estágio acompanhei de perto o trabalho de cada um dos supervisores individualmente. A equipa de supervisão foi um dos pontos fortes do meu

estágio, devido à disponibilidade e prontidão com que esclareciam todas as minhas dúvidas, mesmo que isso significasse atrasar as suas próprias responsabilidades.

Durante todo o meu estágio, desde o primeiro dia até ao término, estive acompanhada e integrada nas tarefas diárias da fábrica. Além disso, tive a oportunidade de assistir a reuniões com as chefias do departamento industrial, o que me proporcionou uma visão mais abrangente das operações e decisões estratégicas da empresa.

ii. Formação Contínua

Desde o primeiro dia, com a sessão de acolhimento, é incentivada a formação de todos os membros da empresa. Com a chegada de novos colaboradores, são disponibilizadas diversas formações na plataforma *SucessFactors*. Estas formações abrangem uma variedade de temas, incluindo assuntos farmacêuticos, como Boas Práticas de Fabrico, bem como temas mais amplos, como proteção contra-ataques informáticos em contas pessoais. Durante o estágio, tive oportunidade de participar nas formações gerais e comuns a todos os novos membros, além disso de participar em formações específicas sobre os processos de fabrico no setor da Fabricação. Essas formações foram essenciais para o meu desenvolvimento profissional, permitindo-me adquirir conhecimentos valiosos e atualizados relacionados com a indústria farmacêutica e ao ambiente de trabalho específico da empresa. A ênfase na formação demonstra o compromisso da empresa em investir no desenvolvimento e capacitação dos seus colaboradores, proporcionando uma base sólida para o crescimento pessoal e profissional.

Após cada formação, seja virtual seja presencial, é disponibilizado um exame através a plataforma *SucessFactors*. A aprovação nesse exame é necessária para consolidar os conceitos aprendidos durante as formações.

Além das formações teóricas, no terreno, tive oportunidade de acompanhar os operadores e a equipa de supervisão no seu dia-a-dia da fábrica. Essa experiência permitiu-me conhecer de perto os processos de fabrico e esclarecer todas as dúvidas relacionadas a esses processos.

Processos de fabrico

A Bluepharma sendo uma empresa de produção de formas farmacêuticas sólidas - comprimidos e cápsulas - tem vários processos como pesagens, misturas, granulação seca e húmida, compressão, encapsulação e revestimento.

O fluxo de produção inicia-se no **Armazém**. Este setor recebe as matérias-primas de empresas contratadas e armazena-as até a sua análise. O departamento de Amostragem retira uma amostra, analisa e avalia se o lote está de acordo com os requisitos necessários para a sua utilização. Se estiver de acordo, as matérias-primas são aprovadas e liberadas pelo Controlo de Qualidade (CQ), estando prontas para a produção.

Em seguida, a Fabricação recebe a intenção de produção do departamento do Planeamento e, conseqüentemente, abre a ordem de produção e imprime o respetivo MBR (*Manufacturing Batch Record*) do produto. A ordem de abertura é realizada através do sistema SAP.

O MBR é o documento que contém todas as instruções de fabrico e está em conformidade com as GMPs (*Good Manufacturing Practise*). Cada lote de um produto tem o seu próprio MBR, onde são descritos o tamanho do lote, os ingredientes a serem adicionados em cada etapa do processo de fabrico, procedimentos, materiais, métodos e controlos. Todos os relatórios e IPCs (*In process controls*) obtidos durante o processo são anexados no MBR.

Após a abertura da ordem, o MBR segue para a sala de **pesagens**. A Bluepharma possui duas salas de pesagens (P6 e P7) equipadas com balanças de bancada e de chão em cada uma das salas. Cada sala também possui uma cabine de fluxo laminar com filtros HEPA. Os componentes, que foram previamente analisados pelo departamento da amostragem e aprovados pelo CQ, são solicitados ao armazém para iniciar o processo de pesagem.

As balanças possuem integrado o *software* SAP-CIPP, que fornece instruções sobre a sequência de pesagem pré-estabelecida para os componentes. Na sala de pesagens, cada um dos ingredientes é pesado individualmente e sequencialmente. A pesagem inicia-se pelos excipientes e, em seguida, pelo API, de forma a prevenir possíveis contaminações. Para evitar erros e garantir que a matéria-prima correta está a ser utilizada, o sistema obriga o operador a escanear o código de barras da balança que irá utilizar e o do contentor de onde a matéria-prima será retirada. Conforme o operador coloca a quantidade necessária de matéria-prima na balança, o ecrã apresenta um indicativo visual correspondente – amarelo para falta de matéria-prima; verde para o peso ideal e vermelho para excesso de matéria-prima. Este indicativo visual facilita a verificação da quantidade correta. Após a conclusão das pesagens, a sala é limpa antes de iniciar outra pesagem. Os ingredientes pesados seguem o seu percurso juntamente com o MBR.

De acordo com o procedimento de fabricação, os ingredientes são encaminhados para uma das salas de mistura ou uma das salas de granulação.

Existem duas salas de **misturas**, na Bluepharma, M1 e M2. Na sala M1, está instalada a misturadora BOHLE PM 1000, que realiza a mistura de matérias-primas contidas em

contentores: MC 100, MC 400, MC 800 e MC 1200. Por sua vez, na sala de M2, encontra-se a misturadora BOHLE PM 2000, responsável por misturar substâncias secas contidas em contentores MC 800, MC 1200 e MC 1800. Estas misturadoras consistem em uma coluna que eleva o contentor e o movimentada, promovendo a mistura. O processo de mistura combina diferentes materiais para obter um estado de homogeneidade.

De acordo com MBR, os pós podem requerer um processo de **tamisação**. A tamisação é o procedimento utilizado para regularizar e determinar o tamanho das partículas. O tamanho das partículas pode influenciar a homogeneidade do pó, sendo necessário tamisar em algumas situações para obter um determinado tamanho de partícula desejado.

Outro dos processos de fabrico que acompanhei no estágio foi a granulação por via seca e por via húmida. A **granulação por via seca** é um processo de fabrico utilizado para modificar as propriedades farmacotécnicas de uma mistura de pós, superando assim dificuldades de formulação e/ou fabrico em comparação com a utilização direta da mistura para processos de compressão ou encapsulação. Na unidade fabril da Bluepharma, as compactadoras utilizadas são: compactadora *Alexanderwerk* WP50N, compactadora *Alexanderwerk* WPI20N e a compactadora *Bohle* BRC 25. O funcionamento da granuladora baseia-se na formação de uma placa de produto por compactação entre dois rolos em rotação. Posteriormente, a placa é destruída e os grânulos são recolhidos após serem calibrados. Este processo permite melhorar o escoamento, densidade e tamanho de partícula das matérias-primas iniciais, tornando-as mais adequadas para a etapa subsequente do processo de fabrico, como a compressão e encapsulação.

A **granulação por via húmida** tem o mesmo objetivo que a granulação via seca, mas, como o nome indica, envolve duas fases: externa e interna. Na fase externa, a substância ativa (API) e os excipientes, como aglutinantes e diluentes, são misturados a alta velocidade. A adição de líquidos, geralmente água ou uma solução contendo agentes aglutinantes, permite a formação de aglomerados húmidos. O objetivo desta fase é criar uma massa coesa que possa ser facilmente transformada em grânulos. Por sua vez, na fase interna, os aglomerados húmidos formados na fase externa são secos para remover a humidade. O processo de secagem normalmente ocorre em secadores, onde o ar quente é circulado para eliminar o excesso de água e transformar os aglomerados em grânulos sólidos e secos. Após a granulação a húmido, os grânulos resultantes são usados para produzir diferentes formas farmacêuticas, como comprimidos e cápsulas, facilitando a formulação do medicamento. Este processo permite melhorar a fluidez, a compressibilidade e uniformidade das misturas, tornando-as mais adequadas para a próxima etapa do processo de fabrico.

A Bluepharma apresenta três salas distintas de granulação a húmido: a sala GHI, GH2 e GH3. A sala GHI é constituída por uma misturadora/granuladora *Lodige MGT 250*, uma granuladora *Alexander 300*, um secador de leite fluído *Glatt WST 60* e uma granuladora *Frewitt*. Como auxiliar do processo, conta com um misturador *mix (Standard Mix, Ika ou SAMMIC)*.

A sala GH2 é constituída por uma misturadora/granuladora *Glatt VG600*, um moinho/granulador cónico *GSF 180*, um secador de leite fluído *Glatt WS Combo*, uma coluna de descarga *PCS 150* e um moinho/granulador cónico *GS 180*. Como auxiliar do processo, também contém um misturador *mix (Standard Mix, Ika ou SAMMIC)*.

A sala GH3 é constituída por uma misturadora/granuladora *MGL 600*, um moinho cónico *Frewitt Coniwitt 200* e um secador de leite fluído *FGL 600*. Tal como nas salas anteriores, como auxiliar do processo também contém um misturador *mix (Standard Mix, Ika ou SAMMIC)*.

Os comprimidos de administração oral são formas farmacêuticas sólidas obtidas pelo processo de **compressão** de uma mistura de pós ou granulados, compostos por uma ou mais substâncias ativas e diversos excipientes. Essa mistura é comprimida utilizando prensas rotativas, que são máquinas equipadas com punções e matrizes adequadas para dar ao comprimido a forma desejada. Dessa forma, os comprimidos são fabricados para facilitar a administração e fornecer a dose adequada do medicamento de forma prática e segura.

Além da máquina de compressão propriamente dita, o processo de compressão pressupõe a utilização de equipamentos auxiliares, como por exemplo, um despoeirador e um detetor de metais.

Existem três processos de alimentação de uma compressora. A alimentação vertical implica que a alimentação seja realizada a partir de salas localizadas no piso superior ao piso da compressora. Neste tipo de alimentação, o contentor contendo a mistura é acoplado à boca de alimentação no piso superior ao da compressora. A alimentação manual, tal como o próprio nome indica, é realizada manualmente e é efetuada na própria sala da compressora. Por fim, a alimentação de uma compressão pode ser feita através com o auxílio de uma bomba de vácuo que permite sugar a mistura.

Antes de iniciar o processo de compressão, a compressora é ajustada e os ajustes são confirmados através da avaliação da aparência, friabilidade ou desagregação dos comprimidos. Após a confirmação da qualidade dos comprimidos, o processo está apto a produzir. A mistura de pós cai na cavidade determinada pela guia de enchimento da compressora e é comprimida entre as punções superiores e inferiores com a rotação do prato das matrizes.

O operador responsável pelo processo acompanha, regista e controla o processo, através da realização de IPCs. Adicionalmente, o operador controla as condições ambientais

como a temperatura, humidade relativa e diferencial de pressão da sala. Após a finalização do processo de compressão, os comprimidos são segregados para um local adequado, pesados e amostrados, continuando para o embalamento ou para a exportação em *bulk*, conforme necessário. Terminando este processo, a sala e os equipamentos são limpos antes de iniciar outro lote de produção.

O tipo de limpeza varia de acordo com o lote seguinte a ser comprimido. Se o lote seguinte for do mesmo produto e dosagem ao que foi fabricado anteriormente, realiza-se uma limpeza em série. Nessa limpeza em série, a compressora e os equipamentos auxiliares são parcialmente desmontados, aspirados e inspecionados. Se o lote seguinte for do mesmo produto, mas de uma dosagem diferente, realiza-se uma limpeza também em série, mas, neste caso, os equipamentos auxiliares são desacoplados e lavados integralmente. Se o lote subsequente for de um produto distinto, a compressora deve ser desmontada, bem como todos os acessórios, e transportados para a sala de limpeza, para uma limpeza de acordo com as normas estabelecidas.

A Bluepharma possui seis compressoras: KILLIAN TX 26D, KILLIAN SYNTHESIS 500, KILLIAN SYNTHESIS 500 II, KILLIAN TX 40 I, KILLIAN TX 40 II e KORSCH XL 400. A KILLIAN TX D26 é uma compressora de prato circular com um par de rolos para cada uma das pressões (pré-compressão e compressão principal) e possui 26 punções. Tanto a KILLIAN SYNTHESIS 500 como a KILLIAN SYNTHESIS 500 II são compressoras com rolos compressores para a pré-compressão e compressão principal e podem apresentar 45 ou 30 punções. A Bluepharma possui também a KILLIAN TX 40 I e a KILLIAN TX 40 II, ambas compressoras também com rolos compressores para a pré-compressão e compressão principal, contando com um total de 40 punções. A KORSCH XL 400 é uma compressora distinta das referidas anteriormente, pois destina-se à fabricação de comprimidos de uma, duas ou três camadas.

Em vez do processo de compressão, a mistura pode ser direcionada para a **encapsulação**. As cápsulas são formas farmacêuticas sólidas de administração oral, que podem ser obtidas por enchimento de cápsulas com mistura de pós ou granulados. A Bluepharma possui duas encapsuladoras, ZANASI 85E e BOSCH GKF2500. Acoplados a estas encapsuladoras estão o dispositivo selecionador de cápsulas e o despoeirador *Pharma Technology*. Assim como na compressão, antes de iniciar a encapsulação, é necessário realizar os ajustes. Esses ajustes incluem a média do peso das cápsulas vazias, que é o que irá determinar a variação de peso das cápsulas cheias. O fluxo operativo da ZANASI 85E compreende a abertura, enchimento e fecho das cápsulas. Ao longo do processo, o operador precisa garantir a alimentação das cápsulas vazias e a alimentação da mistura. A BOSCH GKF

2500 possui 12 estações operativas, contendo cada uma 18 matrizes. Como na ZANASI, esta encapsuladora também compreende abertura, enchimento e fecho das cápsulas.

Por fim, os comprimidos podem ou não passar pelo processo de **revestimento**. O processo de revestimento tem como principal objetivo melhorar as características do produto, nomeadamente o seu aspeto e as propriedades organolépticas, proteger a substância ativa/produto e/ou melhorar o perfil farmacocinético. Neste processo, as formas farmacêuticas sólidas são pesadas e é calculado o volume da suspensão de revestimento. Durante o revestimento, são controlados o débito de *spray* e a temperatura, com especial atenção à uniformidade de revestimento de comprimidos e à sua secagem.

iii. Conceito **KAIZEN**

A Bluepharma é uma empresa adepta do conceito **KAIZEN**. A palavra **KAIZEN** provém do japonês e significa “melhoria contínua”. Esta é uma filosofia que é amplamente adotada por grandes empresas e baseia-se na abordagem de procura constante pela melhoria contínua dos negócios e processos da empresa. Na Bluepharma a implementação desta abordagem ocorre em todos os departamentos, incluindo a administração. A empresa valoriza a cultura de aprender com os processos, identificar oportunidades de aprimoramento e implementar mudanças incrementais ao longo do tempo para alcançar um desempenho cada vez melhor em todas as áreas de negócio. O objetivo é alcançar a eficiência máxima, reduzir desperdícios e garantir que a qualidade e a excelência sejam sempre procuradas em todos os níveis da organização.

Na Fabricação da Bluepharma, cada um dos processos – pesagens, misturas, granulação, compressão, encapsulação e revestimento – possui um quadro **KAIZEN** específico. Embora os quadros sejam diferentes de acordo com as necessidades de cada processo, alguns pontos são comuns entre eles, como o plano semanal de produção, gráficos indicadores de produção, lista de presenças em cada reunião e o gráfico PDCA.

O quadro é atualizado diariamente durante as reuniões **KAIZEN**. Na Fabricação, existem três turnos diferentes. Em cada troca de turno, a equipa que inicia funções e a que termina o turno reúnem-se durante cerca de 15 minutos. O objetivo dessa reunião é partilhar as tarefas realizadas durante o turno, discutir os problemas encontrados e procurar possíveis soluções e respostas aos problemas, promovendo assim uma melhoria contínua em todas as etapas do processo. Este ambiente de partilha e discussão contribui para um trabalho mais eficiente e aprimoramento constante das operações de fabricação.

O método *KAIZEN* tem uma forte expressão na empresa e rege toda a gestão interna. Além dos quadros *KAIZEN* dos processos de fabricação, existe também o quadro da Supervisão, que é um pouco mais complexo e é atualizado com maior frequência. Neste quadro, as tarefas são distribuídas de forma sequencial em cada uma das salas de processo, de acordo com o planeamento semanal. Este quadro desempenha um papel de elevada importância, pois é onde se organizam todos os processos de produção da fábrica.

Durante o período de estágio, pude verificar a pertinência e aplicabilidade do método *KAIZEN* na Bluepharma. Foi evidente como este método promove um trabalho mais eficiente. A abordagem *KAIZEN* permite que a equipa esteja sempre dedicada na procura de melhorias e na otimização dos processos, resultando em benefícios tanto para a empresa quanto para os colaboradores ^[5].

b. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

i. Impacto Ambiental

O ponto fraco que verifiquei é o impacto ambiental do Equipamento de Proteção Individual (EPI). Embora a Bluepharma tenha farda comum e obrigatória (em tecido e reutilizável), diariamente operadores, supervisores e visitantes utilizam EPIs adicionais para acessar às instalações de produção. Esses EPIs como máscaras, *coverall*, luvas, entre outros, são de uso único e, portanto, precisam ser descartados após o uso. Devido à quantidade de pessoas que percorrem a produção todos os dias, isso reflete-se num extenso uso e descarte de EPIs.

Para abordar este problema de desperdício, a Bluepharma tem uma equipa responsável pela sensibilização dos funcionários para o impacto ambiental dos seus comportamentos, incentivando-os a reutilizar e fazer uso racional de recursos. É louvável que a empresa esteja a promover a conscientização e adotar práticas mais sustentáveis. No entanto, é importante reconhecer que, apesar do impacto ambiental dos EPIs descartáveis, eles são essenciais para garantir a proteção tanto dos operadores quanto do consumidor final.

c. Oportunidades (*Opportunities*)

i. Aplicação de conhecimentos de Tecnologia Farmacêutica

O estágio na Fabricação centra-se, maioritariamente, na aplicação dos conceitos adquiridos durante o curso na área de Tecnologia Farmacêutica. Durante o estágio pude

transportar os conhecimentos dos processos adquiridos na Faculdade, da escala laboratorial para a escala industrial.

Além do processo propriamente dito, através do estágio, consegui compreender a interligação de diversas áreas da Indústria Farmacêutica, como, por exemplo, da Gestão e Garantia de Qualidade e os Assuntos Regulamentares. Dessa forma, consolidei, mais uma vez, conhecimentos nesta área.

d. Ameaças (*Threats*)

i. Competitividade de outras áreas profissionais

Numa Indústria Farmacêutica, existem diversos profissionais de áreas distintas. Esta diversidade pode ser considerada como uma oportunidade de aquisição e partilha de conhecimentos interprofissionais. No entanto, também pode ser apontada como uma ameaça à profissão Farmacêutica, pois é cada vez mais visível a contratação de profissionais de outras áreas que poderiam ser ocupadas por formados em Ciências Farmacêuticas.

4. Considerações Finais

Concluindo, o estágio no departamento da Fabricação da Bluepharma representou uma oportunidade valiosa para a aplicação dos conhecimentos adquiridos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas num contexto industrial real. Acompanhar de perto os diversos processos, desde a receção das matérias-primas até à produção de formas farmacêuticas sólidas, permitiu uma compreensão mais abrangente e aprofundada do ciclo de produção dos medicamentos. Esta experiência enriquecedora possibilitou uma conexão entre a teoria estudada na Universidade e a prática na Indústria Farmacêutica, consolidando a aprendizagem e preparando para futuras oportunidades profissionais.

5. Referências Bibliográficas

[1] Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Disponível em: <https://www.uc.pt/ffuc/ensino/mestrado-integrado-em-ciencias-farmacenticas/>. Acedido a 28 de julho de 2023.

[2] Ordem dos Farmacêuticos. Indústria Farmacêutica. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/industria-farmacutica/>. Acedido a 28 de julho de 2023.

[3] Bluepharma Group. Disponível em: <https://www.bluepharmagroup.com/pt>. Acedido a 28 de julho de 2023.

[4] ONConcept[®]. Disponível em: <https://www.onconceptpharma.com/>. Acedido a 28 de julho de 2023.

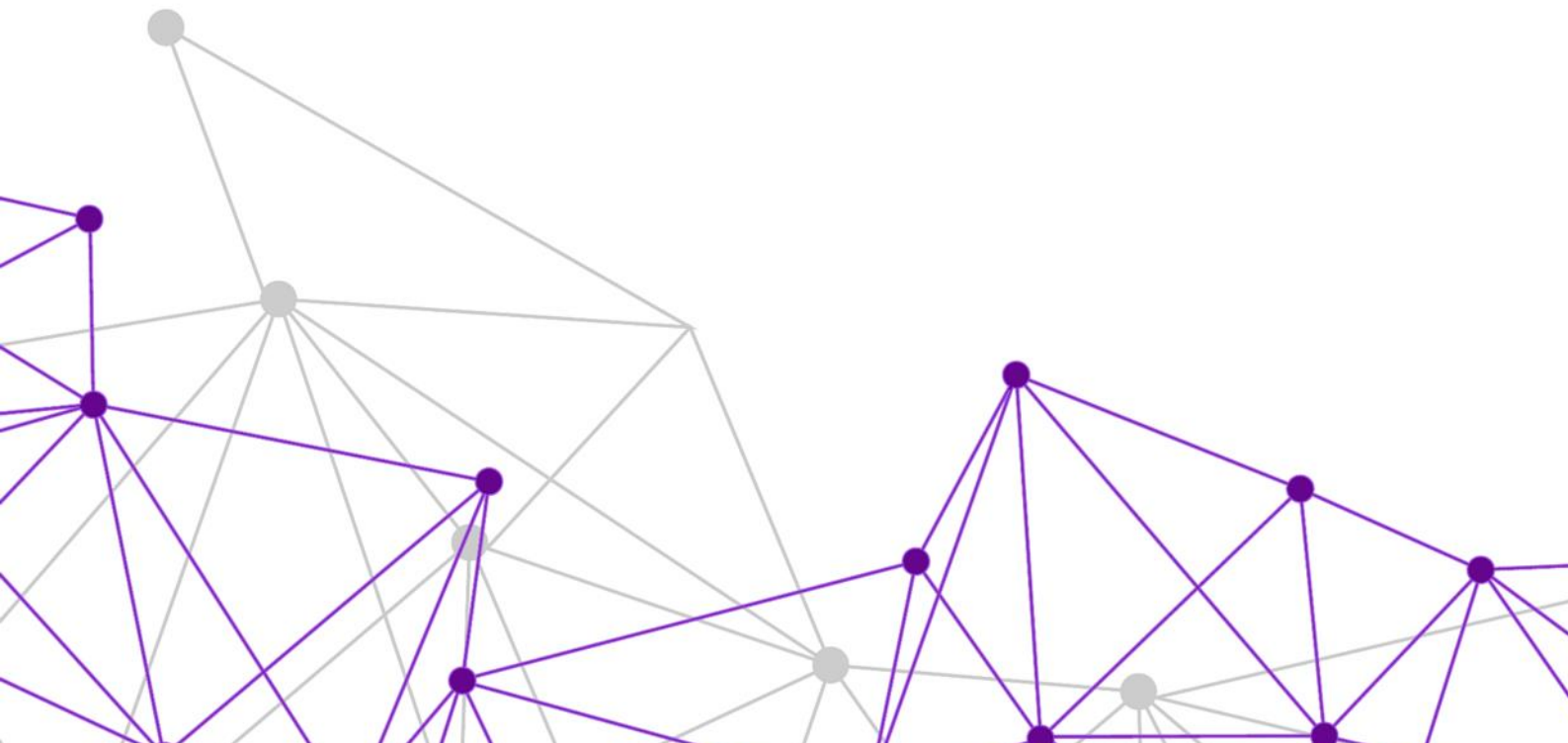
[5] Kaizen Institute[®]. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen>. Acedido a 4 de agosto de 2023.

Parte III

Monografia

“Potencial terapêutico das plantas no
tratamento de *Giardia lamblia*”

Orientadora: Professora Doutora Maria do Céu Sousa



Lista de Abreviaturas

AGEs – *Fresh aqueous extracts* (em português: Extratos aquosos frescos)

ATP – Adenosina trifosfato

DHA – Dihidroartemisinina

EC50 – *Effective Concentration, 50%* (em português: Concentração eficaz a 50%)

ED50 – *Effective dose, 50%* (em português: Dose eficaz para 50% dos indivíduos)

ESVs – *Encystment-Specific Vesicles* (em português: Vesículas específicas de encistamento)

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration* (em português: Agência de alimentos e medicamentos)

IC50 – *Half maximal inhibitory concentration* (em português: Concentração Inibitória de 50%)

LD50 – *Lethal Dose, 50%* (em português: Dose Letal de 50%)

ND – Não determinado

NO – *Nitric oxide* (em português: Óxido nítrico)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – *Polymerase Chain Reaction* (em português: Reação em Cadeia Polimerase)

PFOR – Piruvato: ferredoxina oxidoredutase

RE – Retículo Endoplasmático

SAR – *Structure-Activity Relationships* (em português: Relação Estrutura-Atividade)

TACs – *Thioallyl compounds* (em português: Compostos tioalílicos)

VEs – Vesículas de encistamento

VPs – Vacúolos periféricos

VSPs – *Variable Surface Proteins* (em português: Proteínas de superfície variadas)

Lista de Figuras

Figura 1. Morfologia do trofozoíto (A) e do cisto (B) de *Giardia lamblia*.

Figura 2. Ciclo de vida de *Giardia lamblia*.

Figura 3. Ativação do grupo nitro dos 5-nitroimidazóis em *Giardia lamblia*.

Figura 4. Visão global dos fatores associados à falha no tratamento da giardíase.

Resumo

A giardíase é uma doença infecciosa provocada pelo parasita *Giardia lamblia*, também denominado de *Giardia duodenalis* ou *Giardia intestinalis*. Analogamente ao que se verifica em diversos microorganismos patogênicos, este parasita tem desenvolvido resistência aos medicamentos disponíveis o que dificulta o tratamento desta infecção.

A má adesão à terapêutica, a possibilidade de reinfeção e a administração insuficiente de medicamento também contribuem para a ineficácia do tratamento da giardíase. Para superar essas barreiras, é fundamental investir em pesquisas avançadas, desenvolver novos medicamentos, promover a conscientização sobre a importância da adesão ao tratamento e abordar a giardíase como uma infecção parasitária negligenciada, procurando soluções mais eficazes no controle e erradicação.

O uso de plantas no tratamento de doenças remete aos primórdios do desenvolvimento humano. Atualmente, esta continua a ser uma das fontes mais valiosas de novos compostos com propriedades terapêuticas. Alguns dos compostos ativos presentes em plantas que têm sido estudados para o tratamento da giardíase incluem composto fenólicos, como os flavonoides, e terpenos. Diversos estudos têm demonstrado que estes compostos podem ser eficazes contra a *Giardia lamblia*.

Deste modo, esta monografia centrou-se na pesquisa de plantas e dos seus constituintes mais promissores para o tratamento da giardíase.

Palavras-chave: *Giardia lamblia*, *Giardia duodenalis*, giardíase, plantas, fitoquímicos.

Abstract

Giardiasis is an infectious disease caused by the parasite *Giardia lamblia*, also known as *Giardia duodenalis* or *Giardia intestinalis*. Similar to many other pathogenic microorganisms, this parasite has evolved and developed resistance to available treatments, which makes the treatment of this infection difficult.

Poor adherence to therapy, the possibility of reinfection, and insufficient drug administration also contribute to the ineffectiveness of treatment. To overcome these barriers, it is essential to invest in advanced research, develop new drugs, promote awareness of the importance of adherence to treatment, and address giardiasis as a neglected parasitic infection, seeking more effective solutions for control and eradication.

The use of plants in the treatment of diseases dates back to the early stages of human development. Today, it continues to be one of the most valuable sources of new compounds with therapeutic properties. Some of the active compounds present in plants that have been studied for the treatment of giardiasis include phenolic compounds, such as flavonoids, and terpenoids. Several studies have shown that these compounds can be effective against *Giardia lamblia*.

Therefore, this monograph focused on the research of plants and their most promising constituents for the treatment of giardiasis, a neglected disease.

Keywords: *Giardia lamblia*, *Giardia duodenalis*, giardiasis, plants, phytochemicals.

I. Introdução

Giardia lamblia, também denominada de *Giardia duodenalis* ou *Giardia intestinalis*, é um parasita intestinal que provoca uma infecção no intestino delgado, a giardíase ^[1]. A sua transmissão ocorre principalmente pela ingestão de cistos presentes em água ou alimentos contaminados com fezes humanas ou de animais infetados. Os sintomas da giardíase podem variar de leves a graves e incluem diarreia aquosa, dor abdominal, cólicas, flatulência, náuseas e vômitos. Em casos mais severos ou de doença prolongada pode mesmo levar à desnutrição e perda de peso.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), nos últimos anos verificou-se um decréscimo do número de mortes por doenças diarreicas, de cerca de 2,6 milhões, em 2000, para 1,5 milhões, em 2019 ^[2]. No entanto, as doenças diarreicas continuam a ocupar o oitavo lugar das 10 causas mais comuns de mortes no mundo. Nos países em desenvolvimento, as doenças diarreicas ocupam o sexto lugar.

A história da identificação de *Giardia lamblia* remonta ao século XVII. O holandês Antonie van Leeuwenhoek, considerado o pai da microbiologia, foi um dos primeiros a observar organismos microscópicos, incluindo bactérias e protozoários ^[3]. Em 1681, Antonie van Leeuwenhoek fez uma das primeiras observações de *Giardia lamblia*, enquanto examinava as suas próprias fezes. Ele observou um ser pequeno que se movia rapidamente, embora não estivesse ciente da natureza parasitária naquela época ^[4]. Em 1859, este organismo foi denominado de *Cercomonas intestinalis* por Vilem Dusan Lambl e em 1915, o nome foi alterado para *Giardia lamblia* em homenagem ao Professor Alfred Mathieu Giard ^[5].

Apesar de todas as implicações graves associadas, esta patologia não tem sido considerada prioritária e ainda hoje não se conhecem completamente alguns aspetos desta parasitose como a resposta imunitária do hospedeiro, o porquê da variação da gravidade dos sintomas e as implicações da infecção a longo prazo ^[6,7]. Assim, é necessário continuar a estudar os mecanismos fisiopatológicos e procurar alternativas terapêuticas para esta infecção.

Desde a antiguidade que as plantas e os seus derivados, como óleos essenciais e extratos vegetais, são utilizados na terapêutica de muitas doenças, incluindo infecções provocadas por bactérias, vírus, fungos e parasitas ^[8]. Atualmente, as plantas continuam a ser uma fonte importante de novas alternativas de tratamento para a giardíase.

2. *Giardia lamblia* e Giardíase

2.1. O parasita – *Giardia lamblia*

Giardia lamblia é um protozoário anaeróbio flagelado extracelular, pertencente ao filo Metamonada, subfilo Trichozoa, classe Trepomonadea, sub-classe Diplozoa, ordem Giardiida e família Giardiidae. Na taxonomia anterior, que se fundamentava principalmente na morfologia, *G. lamblia* era classificada no filo Sarcomastigophora, subfilo Mastigophora, classe Zoomastigophora, ordem Diplomonadida e família Hexamitidae. No entanto, esta classificação foi atualizada em 2016, de acordo com o novo sistema taxonómico que considera os dados genéticos, estruturais e bioquímicos ^[9,10].

O parasita *G. lamblia* é geneticamente caracterizado em *assemblages* de A a H. Os *assemblages* A e B são os únicos que infetam os humanos ^[11].

Este parasita coloniza o intestino delgado de muitos vertebrados, provocando uma infeção intestinal denominada giardíase ^[12]. A giardíase é mais prevalente em países em desenvolvimento, no entanto também ocorre em países desenvolvidos, sendo mais comum em crianças, viajantes e em comunidades com condições socioeconómicas precárias ^[13]. Isto deve-se a condições sanitárias deficientes, falta de acesso a serviços de saúde, baixa literacia em saúde e falta de recursos preventivos e de controlo. A melhoria de condições sanitárias, o acesso a água potável e a educação em saúde são essenciais para diminuir a incidência de giardíase.

G. lamblia tem uma organização celular simples, não possui mitocôndrias, peroxissomas nem aparelho de Golgi. Todavia, foram identificados no trofozoíto o retículo endoplasmático (ER), núcleos, mitossomas (estruturas remanescentes mitocondriais) e vacúolos periféricos (VPs). Os VPs são os organelos responsáveis pelo aporte de nutrientes do intestino do hospedeiro. Os trofozoítos em processo de encistamento apresentam, ainda, as vesículas de encistamento (VEs) ^[14].

O parasita apresenta duas formas morfológicamente distintas no seu ciclo de vida: o trofozoíto e o cisto ^[15]. O trofozoíto tem um formato de pêra, com cerca de 12 a 20 µm de comprimento e 5 a 10 µm de largura, dois núcleos simétricos na parte anterior, quatro pares de flagelos livres e um disco de sucção denominado de disco ventral ou disco adesivo, na superfície ventral (Figura 1A).

O cisto tem um formato ovoide, com parede lisa e mede cerca de 8 a 12 µm de comprimento e 7 a 10 µm de largura (Figura 1B) [1]. O cisto é uma forma bastante resistente, podendo sobreviver durante meses no ambiente e resistirem a diversos desinfetantes.

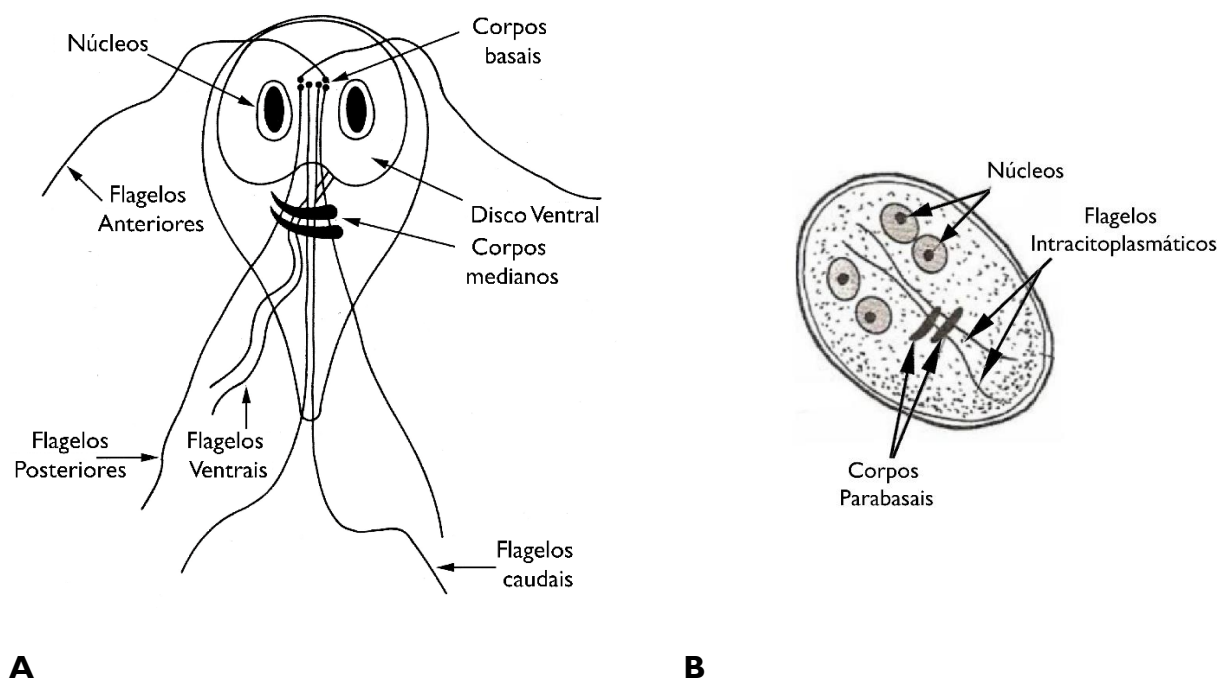


Figura 1. Morfologia do trofozoíto (A) e do cisto (B) de *Giardia lamblia* [16].

2.2. Ciclo de vida

O parasita *G. lamblia* tem um ciclo de vida simples, monoxeno, que alterna entre a fase vegetativa ou de proliferação, denominada de trofozoíto, e a fase infecciosa, resistente, denominada de cisto (Figura 2) [13].

O ciclo de vida de *G. lamblia* inicia-se com a ingestão de cistos pelo hospedeiro. Os cistos são a forma resistente do parasita e podem ser encontrados em água ou alimentos contaminados, ou transmitidos através da via direta fecal-oral [13,14]. Após a ingestão, os cistos são expostos ao ambiente ácido do estômago, o que induz o processo de desencistamento [15].

Uma vez no intestino delgado, ocorre a libertação dos trofozoítos a partir dos cistos de que são a forma ativa de *G. lamblia* e responsáveis pela doença [13]. Os trofozoítos aderem aos enterócitos através do disco de sucção, colonizando o intestino delgado. Após a adesão à parede iniciam o processo de divisão por fissão binária longitudinal (9 a 12 horas), absorvendo os nutrientes de que necessitam [14].

Devido aos movimentos peristálticos, alguns trofozoítos são arrastados pelo trato gastrointestinal transformando-se novamente, na sua forma infecciosa, o cisto, através de um processo de encistamento ^[13]. Os cistos formados são expulsos pelas fezes do hospedeiro podendo sobreviver por vários meses em água fria (com temperaturas abaixo dos 10°C) e várias semanas à temperatura ambiente, até serem novamente ingeridos pelo hospedeiro ^[14]. Ao contrário de outros parasitas, a *G. lamblia* não requer um período de maturação dos cistos após eliminação nas fezes. Após a excreção, os cistos são imediatamente capazes de infectar um novo hospedeiro ^[10].

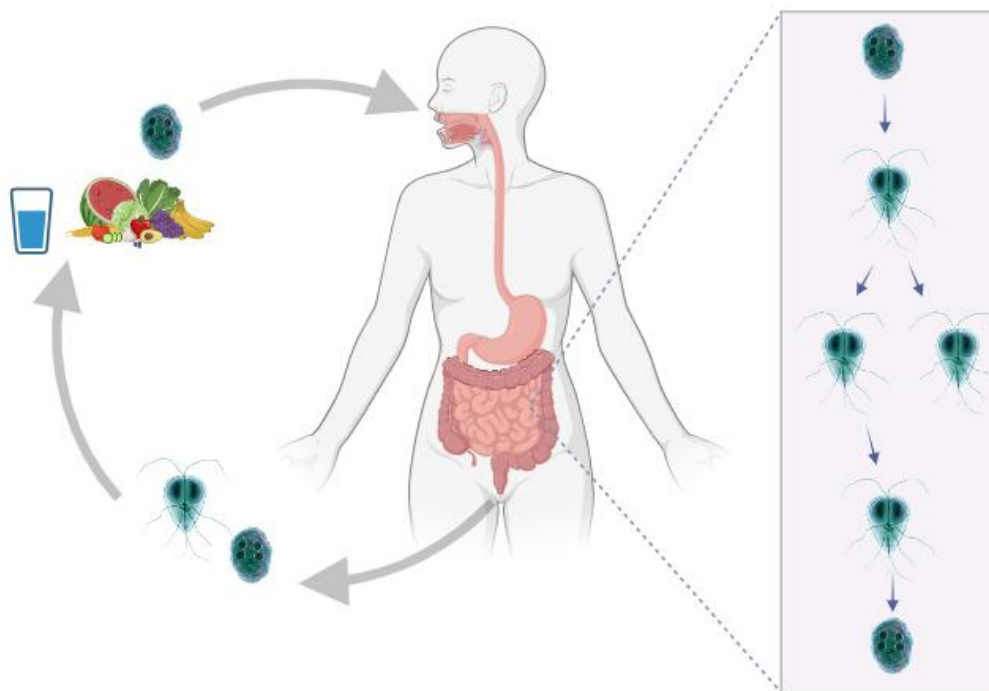


Figura 2. Ciclo de vida de *Giardia lamblia*.

2.3. Epidemiologia

Os cistos de *G. lamblia* podem ser transmitidos de pessoa para pessoa, de animal para animal, ou de animal para pessoa (via zoonótica) ^[15]. Também podem ser transmitidos indiretamente, através da água ou alimentos contaminados. *G. lamblia* é altamente contagiosa, sendo suficiente a ingestão de apenas dez cistos para causar a infecção. A baixa dose infecciosa, combinada com a resistência dos cistos a muitos desinfetantes comuns, torna *G. lamblia* uma ameaça constante para a segurança do abastecimento público de água.

Os sintomas da giardíase geralmente ocorrem após um período de incubação de 1 a 2 semanas, mas apenas cerca da metade das infecções de *G. lamblia* são sintomáticas ^[15].

Tal como referido no ciclo de vida, os cistos são extremamente resistentes podendo permanecer no meio ambiente durante períodos prolongados, resistindo mais tempo em ambientes frios e húmidos. Assim, embora geograficamente este parasita se encontre mundialmente distribuído, apresenta maior prevalência em climas frios e húmidos. Em áreas pouco desenvolvidas onde a giardíase é muito comum, as pessoas desenvolvem imunidade após recuperarem da infeção. Isto significa que as pessoas desenvolvem uma maior proteção contra futuras infeções provocadas por este parasita. Como consequência, é mais comum encontrar casos assintomáticos ou com sintomas leves nessas regiões ^[3,10].

2.4. Patogenia

Existe alguma controvérsia sobre a patogenia de *G. lamblia*. Nos últimos anos, os investigadores têm procurado elucidar os mecanismos subjacentes à variabilidade das manifestações clínicas.

Vários processos fisiopatológicos foram associados à giardíase. Após a infeção, são observadas diversas lesões no intestino do hospedeiro ^[1]. Os enterócitos perdem a borda em escova, as microvilosidades apresentam um encurtamento e ocorre um comprometimento da barreira epitelial ^[17]. O parasita também induz alterações na microbiota do hospedeiro, facilitando a apoptose epitelial e a invasão bacteriana.

Estas alterações afetam a capacidade de absorção do hospedeiro, podendo dar origem a uma má nutrição e, conseqüentemente, anemia (por défice de vitamina B12 e ferritina). Em crianças, a má absorção de nutrientes pode causar atrasos no crescimento e desenvolvimento cognitivo ^[12].

Geralmente, a giardíase é autolimitada, no entanto, em cerca de 15% dos casos reportados podem evoluir para uma infeção crónica ^[12]. Vários estudos indicam que, após a giardíase, observam-se lesões na mucosa intestinal, alterações no metabolismo de sais biliares, alterações na microbiota intestinal e ainda modificações enzimáticas no intestino ^[12].

As lesões observadas na mucosa intestinal apoiam a teoria de que *G. lamblia* secreta produtos (ex. cisteína protease) durante a adesão que podem influenciar a permeabilidade intestinal ^[1]. Outra teoria sugere que *G. lamblia* induz a apoptose celular, contribuindo para um processo inflamatório tecidual após a colonização. *G. lamblia* tem proteínas de superfície variadas (VSPs) que dificultam a ação do sistema imunitário do hospedeiro. A patogenia deste parasita depende tanto do sistema imunitário quanto do estado nutricional e da idade do hospedeiro ^[12].

Assim, a combinação da secreção de produtos, a dificuldade de atuação do sistema imunitário e as interações destes fatores com a microbiota podem contribuir para a diversidade de manifestações da giardíase. A procura de respostas para estes mecanismos é essencial, pois a giardíase pode incapacitar o hospedeiro por longos períodos e pode mesmo originar patologias crônicas como a síndrome do intestino irritável.

2.5. Manifestações Clínicas e Complicações

As manifestações clínicas da giardíase são diversas. A mais comum é a diarreia, mas também pode manifestar-se como dor abdominal, náuseas e vômitos ^[18]. A má absorção causada pela lesão dos enterócitos pode levar a anemia, déficit de zinco, déficit de ferro e perda de peso. Nas crianças, as complicações podem ser mais graves, incluindo atrasos de crescimento e problemas cognitivos.

Existem evidências de que após a recuperação da giardíase existe um risco elevado de desenvolver complicações gastrointestinais meses após a eliminação do parasita do organismo ^[18]. As complicações reportadas incluem síndrome do intestino irritável, fadiga crônica, intolerância à lactose, alergias alimentares e dispepsia funcional. Outras complicações raras incluem patologias oculares, patologias musculares, entre outras ^[19].

Em 2004, um surto de *G. lamblia* do *assemblage* B ocorreu na Noruega. Apesar do tratamento bem-sucedido com metronidazol, os residentes daquela área desenvolveram várias complicações dez anos após a infecção. A população afetada foi avaliada e a complicação mais comum relatada foi a síndrome do intestino irritável, afetando cerca de 43% dos indivíduos ^[20].

No entanto, tudo indica que a gravidade dos sintomas é multifatorial, dependendo de fatores do hospedeiro e do parasita ^[21].

2.6. Diagnóstico

O diagnóstico correto de giardíase é importante para a prevenção e tratamento da doença. Existem vários métodos de diagnóstico para detetar a presença do parasita. Os principais métodos de diagnóstico são: microscopia de fezes, imunodiagnóstico e testes moleculares ^[3]. A escolha do método dependerá da situação específica, considerando os objetivos e a disponibilidade de recursos.

A principal forma de diagnóstico consiste na observação de amostras de fezes ao microscópio. No entanto, esta tem limitações, sendo que por vezes é difícil de identificar a presença do parasita devido a artefactos, exigindo algum grau de experiência do observador

^[3]. Além disso, os hospedeiros infetados podem não excretar cistos pelas fezes, durante alguns períodos, o que pode levar a falsos negativos.

Os profissionais de saúde devem considerar a possibilidade de falsos negativos quando os resultados dos exames de fezes forem negativos, mas a suspeita clínica de giardíase persistir. Nestas situações, outros métodos de diagnóstico devem ser considerados, como testes moleculares baseados em ácidos nucleicos, como o PCR, testes imunológicos como o ELISA e testes rápidos de detecção de antígenos ^[3].

A biópsia endoscópica ou o exame do conteúdo duodenal podem também ser utilizados para a detecção de trofozoíto ^[3]. No entanto, são métodos invasivos, demorados e desconfortáveis para o doente ^[24].

Para evitar as complicações da biópsia endoscópica, surgiu o *Enterotest* ^[22]. Este método consiste na ingestão de uma cápsula que contém uma fita de nylon ou gaze. Esta, ao ser ingerida, percorre o trato gastrointestinal até ao intestino delgado, onde liberta a fita por algumas horas. Após esse período, a fita é retirada e é analisada para a detecção de trofozoítos ou outros parasitas. As principais vantagens deste método é a sua aplicabilidade em ambiente ambulatorio e é um método simples e não invasivo ^[24].

2.7. Prevenção

A giardíase é mais prevalente em áreas com saneamento precário e falta de tratamento de águas ^[1]. As medidas de prevenção para a giardíase incluem: tratamento de água pública; ferver água antes de beber, se o tratamento de água não for possível; higiene frequente das mãos com sabão, especialmente antes de comer e após usar a casa de banho; desparasitação de animais, pois estes podem ser reservatórios de *G. lamblia* ^[12].

Quanto à água, esta pode ser tratada por filtração, cloração e sedimentação. No entanto, é importante salientar que os cistos de *G. lamblia* podem sobreviver na água por semanas e não são mortos pelas concentrações de cloro usadas no tratamento de água potável ^[25]. Ferver a água pelo menos um minuto ou iodá-la são medidas eficazes para inativar os cistos. Também é fundamental evitar o consumo de água não tratada, como a de rios e lagos. Além disso, as pessoas com giardíase devem evitar frequentar piscinas por duas semanas após a resolução da diarreia ^[26].

O desenvolvimento de uma vacina contra a giardíase seria uma boa solução para reduzir a disseminação desta doença. No campo da saúde animal, já existe uma vacina comercializada, a *GiardiaVax* ^[27]. Esta vacina administrada em cães e gatos reduz os sintomas e a duração de produção de cistos.

3. Tratamento da Giardíase

Devido à inexistência de uma vacina para humanos, o tratamento convencional para infecção por *G. lamblia* é a administração oral de fármacos.

Os tratamentos disponíveis para a giardíase incluem diversos fármacos, como derivados do 5-nitroimidazol e do benzimidazol. Estes fármacos podem ser administrados isoladamente ou em associação ^[14]. A Tabela 1, em anexo, apresentam-se alguns dos tratamentos disponíveis para a giardíase.

3.1 5-Nitroimidazóis

Não existe uma recomendação universal para o tratamento da giardíase, mas os compostos mais utilizados pertencem ao grupo dos 5-nitroimidazóis.

Os 5-nitroimidazóis são uma família de fármacos, descobertos nos anos 50, com um largo espectro de atividade, sendo eficazes no tratamento de várias doenças infecciosas, incluindo parasitoses, micoses e infecções bacterianas anaeróbias ^[28].

Os trofozoítos de *G. lamblia* são a fase alvo desta classe de fármacos, pois estes são mais facilmente absorvidos nos trofozoítos do que os cistos ^[29].

Os 5-nitroimidazóis são pró-fármacos, o que significa que são ativados metabolicamente após a ingestão. O seu alvo de atuação molecular ainda não está completamente esclarecido ^[28].

Estas moléculas atravessam a membrana do trofozoíto por difusão passiva e, uma vez no seu interior, utilizam vias metabólicas anaeróbias presentes em *G. lamblia* para a produção de radicais livres ^[30].

Até ao momento, foram descritas três possíveis vias de ativação dos 5-nitroimidazóis em *G. lamblia*: a via da piruvato-ferredoxina oxidoreductase (PFOR), a via das nitroreductases e a via da tiorredoxina reductase ^[30].

O PFOR descarboxila o piruvato convertendo-o a acetil Coenzima A, com a produção de ATP ^[30]. Os eletrões provenientes desta reação são transferidos à ferredoxina, que cede os eletrões ao grupo nitro do fármaco. O fármaco é, assim, ativado por redução, dando origem a radicais reativos tóxicos. As nitroreductases e as tiorredoxina reductase são enzimas que reduzem o grupo nitro do fármaco, dando também origem a radicais livres tóxicos (Figura 2). A via mais descrita é a via do PFOR.

Os radicais formados interagem com o DNA, provocando a perda da forma em hélice e, conseqüentemente, a morte do trofozoíto ^[30].

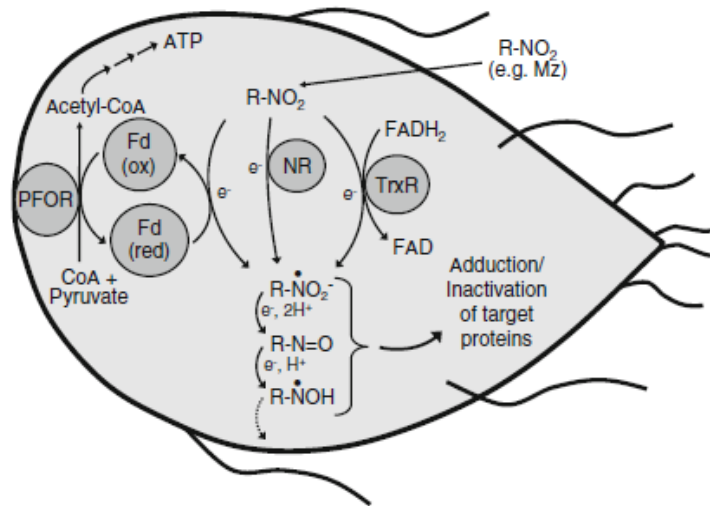


Figura 3. Ativação do grupo nitro dos 5-nitroimidazóis em *Giardia lamblia* [30].

A atividade dos 5-nitroimidazóis varia conforme as concentrações de oxigénio [28]. Nos seres humanos saudáveis, o lúmen intestinal é anaeróbio. No entanto, as concentrações de oxigénio podem variar ao longo do intestino como por exemplo, são menores na parte distal do que na parte proximal do intestino.

Em condições anaeróbias, o potencial redox do sistema de transporte de eletrões de *G. lamblia* é suficientemente negativo para reduzir o grupo nitro [28]. No entanto, na presença de oxigénio, o grupo nitro aniónico citotóxico é rapidamente reoxidado e os efeitos tóxicos são diminuídos. Assim, a seletividade dos 5-nitroimidazóis para os trofozoítos é determinada pelas concentrações de oxigénio.

Os níveis de oxigénio são influenciados pela microbiota intestinal e vice-versa. A infeção por *G. lamblia* pode alterar a composição e função da microbiota, e consequentemente a giardíase pode progredir para problemas crónicos. [31, 32]

3.1.1 Exemplos de 5-nitroimidazóis

O metronidazol é um fármaco do grupo dos nitroimidazóis e foi comercializado pela primeira vez em 1957 [12]. É a primeira escolha no tratamento da giardíase, pois é eficaz e bem tolerado. [29]

Inicialmente, o metronidazol foi desenvolvido para o tratamento de outro parasita, *Trichomonas vaginalis* [33]. Pouco tempo depois, foram descobertos os seus efeitos terapêuticos em *G. lamblia*.

Após a descoberta do metronidazol surgiu uma segunda geração de nitroimidazóis, nos anos 60 - 70 ^[28]. Estes incluíam o tinidazol, o secnidazol e o ornidazol. Todos estes fármacos atuam de forma semelhante ao metronidazol, no entanto, apresentam características diferentes (Tabela I, em Anexo).

3.2 Benzimidazóis

Os benzimidazóis são outra classe de fármacos utilizados para o tratamento da giardíase. São fármacos de primeira linha contra helmintas mas também têm atividade antiparasitária contra *G. lamblia* ^[30].

O albendazol e o mebendazol são dois compostos pertencentes a esta classe. Os benzimidazóis atuam inibindo a polimerização da β -tubulina, que constitui o citoesqueleto de *G. lamblia*. A ligação exata ao citoesqueleto ainda não é conhecida ^[29].

3.3 Nitazoxanida

A nitazoxanida é uma tiazolidina, um grupo de fármacos descobertos na década de 1980 ^[14]. Em 2004, foi aprovada nos EUA para o tratamento da giardíase em crianças, sendo um sucesso no tratamento refratário por metronidazol. Devido ao seu largo espectro, a nitazoxanida atua contra múltiplos microorganismos anaeróbios, incluindo bactérias ^[34].

O seu mecanismo de ação ainda não completamente esclarecido, mas as evidências científicas apontam para que seja multifatorial. Um estudo demonstrou que a ferredoxina é a principal proteína de ligação das tiazolidinas. Esse mesmo estudo demonstrou, também, que uma nitroredutase de *G. lamblia* (GINRI) é inibida pela nitazoxanida, demonstrando, assim, a atividade anti-Giardia deste fármaco ^[34].

3.4 Outros compostos

A quinacrina, também denominada de mepacrina, foi o primeiro fármaco recomendado para o tratamento da giardíase após a Segunda Guerra Mundial. Anteriormente, a giardíase era tratada com compostos pouco eficazes, como mercúrio, arsénico e bismuto ^[12]. A quinacrina, que foi desenvolvida como agente antimalárico, demonstrou ser eficaz contra *G. lamblia* e tornou-se o tratamento padrão na década de 1930 ^[3]. A quinacrina tem a particularidade de ser também ativa contra os cistos de *G. lamblia* ^[12]. No entanto, nos anos 60, o tratamento padrão para a giardíase foi alterado para o uso do metronidazol, uma vez que este fármaco demonstrou ser um medicamento mais eficaz e seguro do que a quinacrina.

A paromomicina é um aminoglicosídeo que foi isolado pela primeira vez em 1956 ^[12]. Este composto é também eficaz contra as infecções provocadas por *Entamoeba histolytica* e *Trichomonas spp.*, além de *G. lamblia*. Devido à sua baixa eficácia, este fármaco apenas é utilizado em mulheres grávidas ^[35]. A paromomicina inibe a síntese proteica em *G. lamblia*, atuando nas subunidades ribossomais 50S e 30S e causando um erro na transcrição dos codões do mRNA ^[29].

A furazolidona é um nitrofurano, descoberto nos anos 40, com um potencial redox mais elevado do que 5-nitroimidazóis ^[29]. Este fármaco é ativado no trofozoíto de *G. lamblia*, mas a redução ocorre através da NADH oxidase ^[13]. A furazolidona é o único composto que existe numa formulação líquida, o que o torna mais agradável para as crianças. No entanto, os nitrofuranos apresentam alguns riscos mutagénicos e apresentam baixa seletividade ^[28].

A auranofina é um fármaco recomendado para o tratamento da artrite reumatóide, mas também apresenta atividade antiparasitária para vários parasitas, incluindo *G. lamblia*. Este é um fármaco recente e promissor para o tratamento da giardíase ^[36].

3.4. Limitações da terapêutica

Segundo a OMS, a resistência aos fármacos (do inglês: “*drug resistance*”) ^[38] ocorre quando as bactérias, vírus, fungos e parasitas sofrem alterações ao longo tempo e deixam de responder aos medicamentos, tornando as infecções mais difíceis de tratar e aumentando o risco de propagação de doenças ^[37]. A resistência aos tratamentos é uma preocupação crescente que pode impactar na eficácia dos fármacos e originar o ressurgimento de vários problemas para a saúde pública que se julgavam controlados.

O protozoário *G. lamblia* também tem a capacidade de desenvolver mecanismos de resistência ^[37]. Alguns estudos indicam que a resistência pode ser causada por diferentes adaptações celulares, sendo o mecanismo mais descrito a perda da capacidade de o parasita ativar o grupo nitro do pró-fármaco.

Os dados sugerem que a resistência aos 5-nitroimidazóis já existe há décadas. Um estudo de 2015, detetou que a falha dos tratamentos aumentou cerca de 15% em 2008 para 40,2% em 2013 ^[39].

Existem alguns mecanismos de resistência em *G. lamblia* descritos para os compostos mencionados anteriormente (Figura 4).

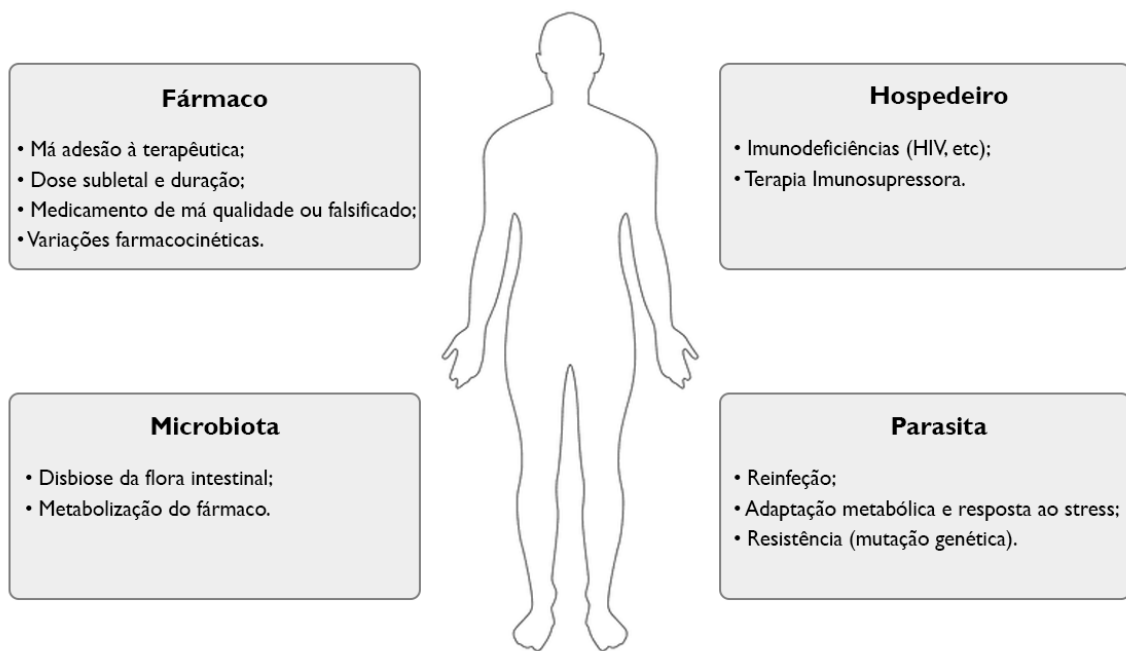


Figura 4. Visão geral dos fatores associados à falha no tratamento da giardíase.

No caso dos 5-nitroimidazóis, que têm a sua ação dependente da bioativação do grupo nitro pela célula-alvo, a resistência pode surgir quando há uma diminuição da expressão da enzima PFOR [28].

A resistência aos benzimidazóis pode ocorrer através da mutação das β -tubulinas do parasita. A nitazoxanida também pode desenvolver resistência, mas ainda não foi observado na clínica [34]. A resistência à furazolidona deve-se provavelmente às enzimas de tiol que defendem a célula contra os radicais tóxicos [29]. Níveis elevados destas enzimas tornam *G. lamblia* mais tolerante às espécies reativas de oxigênio. [40] Dado o seu limitado uso, a paromomicina não está associada a nenhum mecanismo de resistência [13]. Existem poucos dados acerca da resistência à quinacrina, mas estudos sugerem que *G. lamblia* não apresenta resistência a este composto [40].

Além da resistência aos medicamentos, outros fatores também podem ser responsáveis pela falha nos tratamentos, como a reinfecção, administração insuficiente do medicamento e a imunossupressão. Adicionalmente, os efeitos secundários e a falta de adesão à terapêutica representam outro desafio.

A resistência é certamente uma preocupação importante no tratamento da giardíase, pois diminui a eficácia dos tratamentos e pode dificultar o controlo da doença [33].

4. As plantas como agentes antimicrobianos naturais

Atualmente, os fármacos disponíveis para o tratamento da giardíase não são sempre eficazes e os parasitas têm desenvolvido resistência. Assim, são necessárias novas abordagens. Alguns investigadores têm-se focado no aperfeiçoamento dos compostos atualmente existentes. Outros exploram a adaptação de compostos indicados para outras patologias. Há ainda aqueles que direcionam a sua investigação para compreender a melhor forma de evitar a resistência, fundamentando-se nas interações parasita-hospedeiro e na patogenia de *G. lamblia*.

Além disso, muitos investigadores exploram novos alvos e compostos promissores através *screening* de bibliotecas de compostos por tecnologia *high-throughput*. Paralelamente, estuda-se a identificação de novos alvos terapêuticos inovadores, visando inclusive o desenvolvimento de uma vacina contra a giardíase.

À medida que os desafios relacionados com a resistência aos tratamentos existentes na giardíase se tornam cada vez mais evidentes, a exploração de abordagens alternativas emerge como uma necessidade.

Desde os tempos ancestrais que as plantas medicinais e os seus derivados, como os óleos essenciais e os extratos vegetais, estão na base da descoberta de muitos dos fármacos atuais. Além disso, as plantas têm demonstrado ser um sucesso no tratamento de diversas infeções, quer sejam de origem bacteriana, viral, fúngica ou parasitária.

Na Tabela 2, em anexo, estão sumariadas algumas das plantas que têm demonstrado propriedades antiparasitárias contra *G. lamblia* nos últimos anos.

4.1 Fitoquímicos e o seu potencial contra *Giardia lamblia*

4.1.1 Compostos Fenólicos

Os compostos fenólicos são um grupo de metabolitos secundários das plantas com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticancerígenas e antimicrobianas. Os mecanismos antimicrobianos dos compostos fenólicos envolvem a alteração da permeabilidade e estabilidade da membrana celular ^[41].

Em 2022, um estudo *in vitro* analisou o extrato da casca da *Punica granatum L.*, comumente conhecida como romã, e verificou que os compostos fenólicos existentes, nomeadamente os elagitaninos, as flavonas e o ácido elágico, inibem o crescimento e a aderência dos trofozoítos de *G. lamblia* ^[42]. O extrato etanólico (200 µg/mL) inibiu o crescimento (74,36%) e diminuiu a aderência dos trofozoítos (46,8%). O valor do IC50 do

extrato foi 179 µg/mL às 48 horas. O estudo também demonstrou que o extrato da romã altera a expressão de α -tubulina, provoca irregularidades na membrana e alterações nos flagelos.

Em comparação com os fármacos usados para o tratamento da giardíase, o extrato de casca da romã apresenta uma atividade anti-Giardia moderada. O metronidazol é mais eficaz que o extrato de casca de romã, pois requer uma concentração menor para inibir o crescimento de 50% dos trofozoítos. No entanto, é importante ressaltar que o metronidazol é um medicamento, enquanto o extrato de casca de romã é um produto natural. Os medicamentos são geralmente mais eficazes que os produtos naturais, mas também podem ter mais efeitos colaterais.

Assim, o extrato de casca de romã é uma alternativa promissora para o tratamento da giardíase. No entanto, são necessários mais estudos para avaliar sua eficácia e segurança em humanos. Este estudo destaca o potencial terapêutico dos compostos fenólicos, como os encontrados na romã, no combate a infecções causadas por *G. lamblia*.

4.1.1.1 Flavonoides

Os flavonoides são uma classe de compostos fenólicos com um esqueleto de carbono C6-C3-C6^[43]. Estes são metabolitos secundários das plantas com atividade farmacológica como antioxidantes, anti-inflamatórios, anticancerígenos e antimicrobianos. Recentemente, os flavonoides têm recebido uma atenção particular devido à resistência dos microorganismos aos fármacos atuais.

Os flavonoides apresentam atividade antimicrobiana devido à sua capacidade de provocar a ruptura da membrana, inibindo a sua função, inibir a síntese de ácido nucleicos e inibir o transporte de elétrons, consequentemente, inibindo a síntese de ATP^[44].

Estudos *in vitro* demonstraram a atividade antiprotozoária de diversos flavonoides, incluindo a epicatequina, o kaempferol, a tiliroside, a quercitina e a isoquercitina.

Um estudo avaliou atividade *in vitro* de 18 flavonoides naturais contra *G. lamblia* e *Entamoeba histolytica* [45]. Os flavonoides, (-) - epicatequina, (-) - epigallocatequina e o kaempferol foram identificados como os flavonoides mais ativos contra *G. lamblia*, com valores de IC50 de 1,64 µg/mL, 8,06 µg/mL e 8,73 µg/mL, respectivamente. Estes resultados indicam que estes flavonoides têm potencial para serem usados no tratamento da giardíase. No entanto, comparativamente ao metronidazol (IC50 de 0,2 µg/mL), a atividade anti-Giardia dos flavonoides é relativamente mais baixa, significando que o metronidazol é mais eficaz para inibir o crescimento e aderência dos trofozoítos de *G. lamblia*.

A partir do extrato metanólico das partes aéreas de *Helianthemum glomeratum* foram obtidos cinco flavonoides glicosídicos antiprotozoários: tiliroside, kaempferol, astragalina, quercitina e isoquercitina^[46]. O estudo antiprotozoário *in vitro* demonstrou que o composto mais potente contra *G. lamblia* foi o tiliroside (IC50 de 17,4 µg/mL), seguido da quercetina (IC50 de 24,2 µg/mL). Estes resultados indicam que os flavonoides glicosídicos extraídos de *Helianthemum glomeratum* têm potencial para serem utilizados no tratamento da giardíase. No entanto, mais uma vez comparada com a atividade do metronidazol, estes flavonoides glicosídicos são menos eficazes *in vitro* contra *G. lamblia*.

Outro estudo avaliou o potencial anti-Giardia de *Chiranthodendron pentadactylon*, uma planta usada na medicina tradicional mexicana. A epicatequina foi o composto mais potente contra este protozoário, com valores de IC50 de 1,6 µg/mL^[47].

Um estudo mais recente avaliou a capacidade *in vitro* dos flavonoides contra trofozoítos de *G. lamblia*^[48]. Diversos tipos de flavonoides da planta *Piper delineatum* foram isolados de forma a compreender a relação estrutura-atividade desses compostos. Estudos de SAR revelaram que substituições no grupo funcional e no esqueleto do flavonoide podem desempenhar um papel crucial na atividade antiparasitária. Por exemplo, substituições no grupo hidroxilo podem afetar a solubilidade do flavonoide e a sua capacidade de penetrar na célula parasita. O composto que demonstrou ser o flavonoide mais promissor foi o 20,3-dihidroxi-40,60,5-trimetoxichalcona 4 (IC50 de 0,061 µM). Este apresentou uma atividade cerca de 40 vezes maior que a do metronidazol (IC50 de 2,5 µM).

Kaempferol é um flavonoide que demonstrou ter atividade anti-Giardia. Este composto atua nos trofozoítos de *G. lamblia*, resultando no aparecimento de espaços vazios desprovidos de conteúdo em todo o citoplasma, além de induzir a apoptose por interrupção da síntese do DNA^[49].

Estudos *in vivo* também demonstraram a atividade anti-Giardia de flavonoides. Um estudo avaliou três flavonoides contra *G. lamblia*: kaempferol, tiliroside e (-) epicatequina, isolados de *Geranium mexicanum*, *Cuphea pinetorum*, *Helianthemum glomeratum* e *Rubus coriifolius*^[50]. Os valores obtidos de ED50 para o kaempferol, tiliroside e (-) epicatequina foram, respectivamente, 2,057 µmol/Kg, 1,429 µmol/Kg e 0,072 µmol/Kg. O flavonoide (-) epicatequina foi o que apresentou uma maior eficácia comparativamente ao tratamento com metronidazol, que apresentou um valor de 1,134 µmol/Kg^[50].

Com base nos estudos e resultados apresentados, conclui-se que os flavonoides possuem um potencial promissor no combate à *G. lamblia* e podem ser uma alternativa segura ao metronidazol. Diversos flavonoides, como a epicatequina, tiliroside, quercitina e kaempferol, exibiram notável atividade antiprotozoária contra *G. lamblia*. Muitos flavonoides

apresentam uma atividade antiparasitária comparável ou superior ao metronidazol. Além disso, os flavonoides têm um perfil de segurança mais favorável do que o metronidazol, que pode causar efeitos adversos.

Os resultados obtidos são encorajadores e sugerem que os flavonoides podem ser considerados como uma opção promissora para o desenvolvimento de novos tratamentos para a giardíase. No entanto, são necessárias mais pesquisas e estudos clínicos para confirmar a eficácia e segurança destes compostos em aplicações terapêuticas.

4.1.2 Terpenos

Os terpenos são compostos naturais encontrados em plantas que têm demonstrado atividade anti-Giardia. São compostos orgânicos de carbono, hidrogênio e oxigênio, geralmente voláteis. Os terpenos têm uma variedade de funções nas plantas, incluindo proteção contra predadores, atração de polinizadores e sinalização entre plantas ^[51].

Os terpenos têm uma variedade de atividades biológicas, incluindo atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante e neuroprotetora. A atividade antimicrobiana dos terpenos é provavelmente devido à sua capacidade de perturbar a integridade da membrana celular. Os terpenos podem penetrar na membrana celular e interagir com os fosfolipídios, causando a sua desorganização e ruptura, podendo levar à morte da célula ^[51].

Os terpenos têm demonstrado atividade antiparasitária contra o parasita *G. lamblia*. Vários estudos têm demonstrado o potencial anti-Giardia do terpeno linearolactona, isolado do extrato de *Salvia Gesneriflora*, uma planta nativa do México ^[52,53]. A linearolactona foi o composto terpênico com maior atividade contra *G. lamblia* com um valor de IC50 de 28,2 µM ^[52] induziu a paragem na fase S do ciclo celular e provocou alterações estruturais no trofozoíto ^[53].

O timol é um composto do grupo dos terpenos que também tem demonstrado atividade anti-Giardia. O óleo de *Origanum vulgare*, que é um composto constituído principalmente por timol (58,3%), demonstrou uma elevada atividade contra *G. lamblia*, com um valor de LD50 de 60 µg/mL ^[54]. Os estudos indicam que o timol é o composto responsável pela atividade antiparasitária do óleo.

O potencial anti-Giardia de óleos essenciais ricos em compostos fenólicos provenientes de plantas aromáticas, como *Thymbra capitata*, *Origanum virens*, *Thymus zygis subsp. Sylvestris* e *Lippia graveolens*, foram avaliados no crescimento do parasita ^[55]. Os óleos essenciais apresentaram atividade antiparasitária, sendo o óleo de *T. capitata* o mais ativo. Além disso, observou-se que estes óleos reduziram a adesão do parasita e provocaram

alterações na sua estrutura celular. Estes óleos são caracterizados por elevadas concentrações de fenóis monoterpénicos, como o carvacrol, composto dominante nos óleos *T. capitata* e *O. virens* (com 74,6% e 68,2%, respetivamente), e o timol, um dos principais constituintes dos óleos de *L. graveolens* e *T. zygis subsp. Sylvestris* (com 19,8% e 15,2%, respetivamente) [55].

Os terpenos geralmente são encontrados nos óleos essenciais. Os óleos essenciais são um grupo de produtos naturais aromáticos, voláteis com atividade antimicrobiana, inseticida e alelopática das plantas [56].

Alguns óleos vegetais têm propriedades imunomoduladoras que podem ser úteis no tratamento de doenças infecciosas. Por exemplo, os óleos essenciais de cravo, açafrão e alho têm a capacidade de inibir a produção de óxido nítrico (NO) em macrófagos, que é um mecanismo importante na eliminação de parasitas nas células. Além disso, esses óleos também inibem a produção de substâncias inflamatórias, como a prostaglandina E2 (PGE2) e citocinas [57].

Um estudo com óleo essencial de *Ageratum conyzoides*, extraído por destilação e constituído maioritariamente por sesquiterpenos e monoterpénos induziu alterações morfológicas nos trofozoítos de *G. lamblia*, como perda da cromatina e degeneração dos flagelos [58].

Outro estudo, utilizando o óleo essencial de *Lavandula angustifolia* e *Lavandula x intermedia*, demonstrou que os óleos são capazes de matar os trofozoítos de *G. lamblia* em apenas 30 min (5-10 mg/ml) [59]. A observação microscópica sugere que o modo de ação pode ser por a morte por lise celular.

O óleo essencial de *Syzygium aromaticum*, popularmente conhecido como cravo-da-índia, apresenta atividade anti-Giardia [60]. O IC50 do óleo essencial foi de 134 µg/mL, e do eugenol, o composto fenilpropanóide maioritário do óleo essencial, foi de 101 µg/mL. Além disso, o estudo observou alterações morfológicas nos trofozoítos de *G. lamblia* nomeadamente na forma, presença de precipitados no citoplasma, vesículas autofágicas, internalização de flagelos, fragmentação do disco ventral, bem como a formação de protuberâncias na membrana.

Em outro estudo, foi analisado o óleo essencial de *Eucalyptus globulus* e o principal componente identificado foi o 1,8-eucalyptol, representando 69,27% da composição total. Este óleo demonstrou uma eficácia de 73,55% na inativação de cistos de *G. lamblia* [61]. O estudo também avaliou o óleo essencial de *Zingiber officinalis*, que é predominantemente composto por geraniol, numa concentração de 30,24%. Este óleo apresentou uma eficácia de 61,15% na inativação de cistos.

O efeito do óleo essencial de *Ocimum basilicum* também foi avaliado contra *G. lamblia* [62]. O óleo essencial e o linalol purificado demonstraram atividade antiparasitária, inibindo significativamente o crescimento do parasita. Linalol (300 µg/ml) foi capaz de matar 100% dos parasitas após 1 hora de incubação, o que demonstra seu potencial anti-Giardia. O linalol inibiu, ainda, a atividade proteolítica da cisteína protease do parasita.

Os resultados destes estudos sugerem que os terpenos podem ser promissores no tratamento da giardíase. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar a eficácia e segurança dos terpenos para o tratamento desta infecção.

4.2. Plantas com resultados promissores no tratamento da Giardíase

Recentemente foi publicada uma revisão sistemática das plantas medicinais usadas no tratamento da giardíase [63]. O estudo analisou 1585 artigos e identificou que as plantas medicinais mais usadas contra *G. lamblia* pertencem, maioritariamente, à família Lamiaceae (30%), Asteraceae (13,5%) e Apiaceae (10,5%). Nesse mesmo estudo identificaram, também, que as partes mais utilizadas das plantas são as partes aéreas (45%), seguido das folhas (27,4%) e das sementes (7,5%). As plantas que demonstraram resultados mais promissores no tratamento da giardíase foram *Allium Sativum*, *Artemisia sieberi* e *Chenopodium botrys*.

4.2.1 *Allium sativum*

Allium sativum, popularmente conhecido como alho, é uma planta da família Amaryllidaceae com propriedades antibacterianas, antivirais, antifúngicas, antiprotozoárias e efeitos benéficos no funcionamento do sistema cardiovascular e imunitário [64]. Estudos pioneiros na Antiga União Soviética identificaram o alho como uma possível abordagem terapêutica para a giardíase [65].

Allium sativum é uma planta complexa que contém vários componentes bioativos, incluindo kaempferol e quercetina, que demonstraram atividade anti-Giardia em estudos *in vitro* [66]. Além destes, existem outros fitoconstituintes ricos em enxofre, como alilina, alicina, ajoenos e vinilditiinas [67]. A alicina confere ao alho o cheiro e sabor característicos, e possui variadas propriedades biológicas [68].

Estudos investigaram a atividade anti-Giardia de vários compostos do alho, incluindo extratos aquosos frescos (AGEs) e vários compostos tioalílicos (TACs). Entre os TACS, o alicina foi o mais ativo (IC50 de 0,32 mM), seguido do alil mercaptano (IC50 de 0,83 mM) [69].

Estas descobertas sugerem que o alho e seus constituintes têm um potencial promissor no tratamento da giardíase, embora sejam necessárias mais pesquisas para aprofundar a compreensão sobre as interações e mecanismos subjacentes envolvidos.

4.2.2 *Artemisia spp.*

As espécies de *Artemisia spp.* são plantas medicinais pertencentes à família Asteraceae, amplamente utilizadas em regiões como o Médio Oriente e em países em desenvolvimento [70]. Os seus produtos têm sido usados tanto na medicina tradicional quanto na contemporânea para tratar condições como úlceras infecciosas, úlceras gangrenosas, inflamações e malária.

A artemisinina é um composto químico derivado das espécies de *Artemisia spp.*, utilizado principalmente como antimalárico [71]. No entanto, além das notáveis atividades antimaláricas, a artemisinina também possui atividade contra outros protozoários, como *G. lamblia*.

A dihidroartemisinina (DHA) é um derivado da artemisinina. A DHA induziu alterações morfológicas e estruturais em *G. lamblia* [72]. As células tratadas mostraram perda de aderência, mudanças na estrutura celular, formação de protuberâncias na membrana plasmática, entre outras. Além disso, a divisão celular foi interrompida.

A artemisinina pode representar uma boa alternativa para o tratamento de outras infeções protozoárias não-maláricas, como a giardíase. Portanto, a exploração desta família de plantas surge como uma importante direção de pesquisa.

4.2.2.1 *Artemisia sieberi*

Artemisia sieberi é uma planta nativa da Ásia, Médio Oriente, Europa e Norte da África. É conhecida pelas suas propriedades antiprotozoárias, antibacterianas, antifúngicas, antiúlcera, hepatoprotetoras, anti-inflamatórias, imunomoduladoras, citotóxicas, analgésicas, neuroprotetoras, antidepressivas, precursores cognitivos, neurotróficas, estabilizadoras de membrana celular e propriedades antioxidantes [73].

A composição do extrato metanólico de folhas de *A. sieberi* engloba fenóis (194,30 mg/g), flavonoides (18,22 mg/g), taninos (78,98 mg/g) e terpenóides (13,28%). A quantificação dos compostos bioativos do extrato mostrou a presença de artemisinina (3005,33 µg/g), quercetina (58,38 µg/g), ácido gálico (96,79 µg/g) e ácido tânico (262,09 µg/g) [70].

Num outro estudo *in vitro*, foi avaliada a atividade antiparasitária do óleo essencial de *A. sieberi* contra cistos de *G. lamblia*. Os resultados mostraram que a taxa de mortalidade dos cistos de *G. lamblia* foi de 15,8% a 75,2%, consoante a concentração do óleo [80].

Com base nos resultados, pode-se presumir que os compostos identificados no extrato metanólico, incluindo a artemisinina, a quercetina, o ácido gálico e o ácido tânico, podem ser os responsáveis pela atividade antiparasitária do óleo essencial de *A. sieberi*.

No entanto, apesar de ambos os estudos fornecem informações importantes sobre a atividade de *A. sieberi* contra *G. lamblia*, é importante salientar que, até o momento, não há estudos que confirmem a correlação direta entre os compostos no primeiro estudo e os resultados no segundo estudo. São necessários estudos adicionais para estabelecer a relação entre os compostos e os efeitos observados no parasita.

4.2.2.2 *Artemisia annua*

Outra espécie de *Artemisia* spp. que demonstrou propriedades anti-Giardia foi *Artemisia annua*.

Em 2016, investigadores da Índia, avaliaram a eficácia *in vitro* do extrato clorofórmico de *A. annua* em cistos e trofozoítos de *G. lamblia*. Os cistos e trofozoítos de *G. lamblia* foram inativados (67% a 100%) rapidamente e os trofozoítos de *G. lamblia* foram mais suscetíveis ao extrato [74].

Noutro estudo, *in vivo*, também foi demonstrado que o extrato de *A. annua* é eficaz no controlo da giardíase em murganhos [75]. Além disso, foi demonstrado que *A. annua* exerce o seu efeito terapêutico reduzindo o número de trofozoítos, diminuindo a inflamação e revertendo os danos patológicos na parede intestinal.

Em adição, o extrato clorofórmico de *A. annua* (100 mg/mL) apresentou *in vitro* um efeito letal nos cistos de *G. lamblia* (86%) e nos trofozoítos (100%) após 1 hora, mostrando, também, o potencial antiparasitário desta planta contra *G. lamblia* [76].

Globalmente, os resultados reforçam o potencial terapêutico das *Artemisia* spp. no tratamento da giardíase, destacando a relevância de prosseguir com investigações neste âmbito.

4.2.2.3 *Artemisia ludoviciana*

Outro estudo, com *Artemisia ludoviciana*, analisou quatro extratos diferentes: extrato de hexano, acetona, metanol e aquoso [77]. Os resultados mostraram que o extrato de acetona foi o mais ativo, com um valor de IC50 de 137,4 µg/mL. Assim, *Artemisia ludoviciana* emerge como outra espécie pertencente ao género *Artemisia* spp. que apresenta atividade anti-Giardia.

4.2.3 *Chenopodium botrys*

O género *Chenopodium* engloba mais de 200 espécies, com distribuição global na Europa, Ásia, Índia, China e América. Uma espécie notável é o *Chenopodium botrys*, pertencente à família Amaranthaceae, utilizado tradicionalmente em várias culturas para tratar diversas condições ^[78]. No Irão utiliza-se como expetorante e tónico. Na Europa é usado para combater a asma. Na Sérvia e Paquistão é utilizado como diurético, antiespasmódico e antidiarreico. Na Índia, é reconhecido pelas suas propriedades vermífugas, diuréticas e laxantes e nos Himalaias, utiliza-se para tratar infeções por ténias e alivia dores de cabeça, constipações e gripes.

Um estudo analisou a composição polifenólica do *C. botrys*, utilizando quatro solventes diferentes (n-hexano, clorofórmio, acetato de etila e n-butanol) ^[78]. Pela primeira vez, foram identificados compostos fenólicos em *C. botrys*, como pectolinarigenina, demetilnobiletina e isosinensetina, juntamente com glicosídeos de quercetina, kaempferol, isorhamnetina, hispidulina e jaceosidina.

Apesar de ainda não ter sido amplamente estudada a composição química completa da planta *C. botrys*, o seu óleo essencial tem sido alvo de investigação ^[80]. Este óleo é rico em monoterpenos e sesquiterpenos, demonstrando diversos benefícios na saúde ^[79]. Os principais constituintes do óleo essencial de *C. botrys* detetados foram α -eudesmol (16,81%), acetato de elemol (13,2%), elemol (9,0%) e α -chenopodiol-6-acetato (7,9%).

Tudo indica que o mecanismo de ação do óleo essencial de *C. botrys* esteja relacionado com a indução da apoptose nas células, através da inibição da síntese de DNA na fase G1 ^[80]. Essa ação é atribuída aos monoterpenos e sesquiterpenos no óleo.

Num estudo adicional, o óleo essencial de *C. botrys* (0,2 μ g/mL) matou os cistos de *G. lamblia* (77,7%) ^[81].

Chenopodium botrys apresenta-se, assim, como uma notável fonte de compostos bioativos, incluindo uma variedade de sesquiterpenos, flavonoides e outros compostos fenólicos. Estudos detalhados revelam a sua potente atividade antiparasitária contra *G. lamblia*. Tais descobertas enfatizam o potencial promissor do *C. botrys* no contexto da giardíase, destacando sua possível utilidade como recurso terapêutico natural e despertando o interesse por pesquisas adicionais para explorar suas aplicações benéficas.

5. Conclusão

Perante o desafio emergente da resistência dos microorganismos aos tratamentos convencionais, surge a necessidade imperativa de explorar novas estratégias farmacológicas no contexto dos agentes antiparasitários contra *G. lamblia*.

Vários investigadores concentram os seus estudos no aperfeiçoamento dos compostos já existentes enquanto outros investigam a aplicação de compostos previamente utilizados no tratamento de outras patologias. Adicionalmente, há aqueles que se dedicam a compreender as complexas interações entre o parasita e o hospedeiro, assim como a patogenia deste parasita, com o objetivo de minimizar a emergência da resistência. Simultaneamente, estão a ser identificados alvos terapêuticos com o intuito de desenvolver uma vacina. Além destas abordagens, um número significativo de investigadores está empenhado em descobrir novos alvos terapêuticos promissores, utilizando tecnologias inovadoras como o *screening* de bibliotecas de compostos por tecnologia *high-throughput*.

De acordo com a OMS, os medicamentos à base de plantas apresentam pouco processamento e poucos efeitos adversos. Estas características têm impulsionado a sua aplicação abrangente no tratamento de diversas doenças, incluindo doenças infecciosas, como a giardíase ^[88].

Neste contexto, a pesquisa e desenvolvimento de medicamentos à base de plantas ganham destaque como uma promissora e complementar alternativa aos tratamentos existentes para a giardíase. Os compostos fitoterapêuticos oferecem vantagens como baixa toxicidade e menor probabilidade de desenvolvimento de resistência.

À medida que se explora as potencialidades das plantas para a promoção da saúde humana, é fundamental unir a sabedoria das práticas tradicionais com as metodologias modernas de investigação, trabalhando em conjunto para descobrir os mecanismos bioquímicos subjacentes à ação dos compostos naturais. Desta forma, abrem-se novas perspetivas na medicina natural, oferecendo soluções inovadoras e complementares para os desafios médicos persistentes, como o tratamento da giardíase e outras doenças parasitárias.

Contudo, é crucial reconhecer que essa abordagem terapêutica requer aprofundamentos por meio de estudos *in vivo*, uma vez que a maioria das investigações realizadas até ao momento se concentram principalmente na avaliação *in vitro* nas atividades das plantas e dos seus constituintes. A utilização de ensaios *in vivo* fornecerá uma compreensão mais abrangente da eficácia e segurança desses produtos promissores.

Assim, a investigação contínua neste campo não apenas oferece perspetivas para o desenvolvimento de terapias inovadoras contra a giardíase, mas também destaca a relevância

de uma abordagem holística no desenvolvimento de medicamentos, alinhada com os crescentes desafios da saúde pública.

6. Referências bibliográficas

- [1] Leung, A. K. C., Leung, A. A. M., Wong, A. H. C., Sergi, C. M., & Kam, J. K. M. (2019). *Giardiasis: An Overview. Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, 13(2), 134–143. <https://doi.org/10.2174/1872213X13666190618124901>
- [2] World Health Organization. (2020). As 10 principais causas de morte. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Acedido a 15 de julho de 2023.
- [3] Adam R. D. (2021). *Giardia duodenalis: Biology and Pathogenesis. Clinical microbiology reviews*, 34(4), e0002419. <https://doi.org/10.1128/CMR.00024-19>
- [4] Dobell C. (1920). *The Discovery of the Intestinal Protozoa of Man. Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 13(Sect Hist Med), 1–15.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention. (26 de fevereiro de 2021). Parasites - Giardia. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/giardia/pathogen.html>. Acedido a 25 de julho de 2023.
- [6] Adam RD (2001). *Biology of Giardia lamblia. Clin Microbiol Rev* 14:447–475. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.3.447-475.2001>.
- [7] Lopez-Romero, G., Quintero, J., Astiazarán-García, H., & Velazquez, C. (2015). *Host defences against Giardia lamblia. Parasite immunology*, 37(8), 394–406. <https://doi.org/10.1111/pim.12210>
- [8] Ullah, Farhat; Ayaz, Muhammad; Sadiq, Abdul; Ullah, Farman; Hussain, Ishtiaq; Shahid, Muhammad; Yessimbekov, Zhanibek; Adhikari-Devkota, Anjana; Devkota, Hari Prasad (2020). *Potential Role of Plant Extracts and Phytochemicals Against Foodborne Pathogens. Applied Sciences*, 10(13), 4597–. <https://doi:10.3390/app10134597>
- [9] Thomas Cavalier-Smith (2003). *Protist phylogeny and the high-level classification of Protozoa.* , 39(4), 338–348. <https://doi:10.1078/0932-4739-00002>
- [10] Plutzer, J., Ongerth, J., & Karanis, P. (2010). *Giardia taxonomy, phylogeny and epidemiology: Facts and open questions. International journal of hygiene and environmental health*, 213(5), 321–333. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.06.005>
- [11] Feng, Y., & Xiao, L. (2011). *Zoonotic potential and molecular epidemiology of Giardia species and giardiasis. Clinical microbiology reviews*, 24(1), 110–140. <https://doi.org/10.1128/CMR.00033-10>

- [12] Vivancos, V., González-Alvarez, I., Bermejo, M., & Gonzalez-Alvarez, M. (2018). *Giardiasis: Characteristics, Pathogenesis and New Insights About Treatment*. *Current topics in medicinal chemistry*, 18(15), 1287–1303. <https://doi.org/10.2174/1568026618666181002095314>
- [13] Riches, A., Hart, C., Trenholme, K., & Skinner-Adams, T. S. (2020). *Anti-Giardia drug discovery: Current status and gut feelings*. *Journal of Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00910>
- [14] Cernikova, L., Faso, C., & Hehl, A. B. (2018). *Five facts about Giardia lamblia*. *PLoS pathogens*, 14(9), e1007250. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007250>
- [15] Miyamoto, Y., & Eckmann, L. (2015). *Drug Development Against the Major Diarrhea-Causing Parasites of the Small Intestine, Cryptosporidium and Giardia*. *Frontiers in microbiology*, 6, 1208. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01208>
- [16] Thompson, R. C., Reynoldson, J. A., & Mendis, A. H. (1993). *Giardia and giardiasis*. *Advances in parasitology*, 32, 71–160. [https://doi.org/10.1016/s0065-308x\(08\)60207-9](https://doi.org/10.1016/s0065-308x(08)60207-9)
- [17] Torres, M. F., Uetanabaro, A. P. T., Costa, A. F., Alves, C. A., Farias, L. M., Bambirra, E. A., Penna, F. J., Vieira, E. C., & Nicoli, J. R. (2000). *Influence of bacteria from the duodenal microbiota of patients with symptomatic giardiasis on the pathogenicity of Giardia duodenalis in gnotoxenic mice*. *Journal of medical microbiology*, 49(3), 209–215. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-49-3-209>
- [18] Halliez, M. C., & Buret, A. G. (2013). *Extra-intestinal and long term consequences of Giardia duodenalis infections*. *World journal of gastroenterology*, 19(47), 8974–8985. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i47.8974>
- [19] Hanevik, K., Dizdar, V., Langeland, N., & Hausken, T. (2009). *Development of functional gastrointestinal disorders after Giardia lamblia infection*. *BMC gastroenterology*, 9, 27. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-9-27>
- [20] Litleskare, S., Rortveit, G., Eide, G. E., Hanevik, K., Langeland, N., & Wensaas, K. A. (2018). *Prevalence of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Fatigue 10 Years After Giardia Infection*. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 16(7), 1064–1072.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.022>
- [21] Singer, S. M., & Nash, T. E. (2000). *The role of normal flora in Giardia lamblia infections in mice*. *The Journal of infectious diseases*, 181(4), 1510–1512. <https://doi.org/10.1086/315409>

- [22] Hooshyar, H., Rostamkhani, P., Arbabi, M., & Delavari, M. (2019). *Giardia lamblia* infection: review of current diagnostic strategies. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 12(1), 3–12.
- [23] Heyworth M. F. (2014). *Diagnostic testing for Giardia infections*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 108(3), 123–125. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru005>
- [24] Rosenthal, P., & Liebman, W. M. (1980). *Comparative study of stool examinations, duodenal aspiration, and pediatric Entero-Test for giardiasis in children*. *The Journal of pediatrics*, 96(2), 278–279. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(80\)80826-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(80)80826-2)
- [25] Chávez-Munguía, B., Cedillo-Rivera, R., & Martínez-Palomo, A. (2004). *The ultrastructure of the cyst wall of Giardia lamblia*. *The Journal of eukaryotic microbiology*, 51(2), 220–226. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2004.tb00549.x>
- [26] Kalyoussef, S., & Goldman, D. (2010). *Giardiasis and cryptosporidiosis*. *Pediatrics in review*, 31(2), 81–82. <https://doi.org/10.1542/pir.31-2-81>
- [27] Olson, M. E., Ceri, H., & Morck, D. W. (2000). *Giardia* vaccination. *Parasitology today (Personal ed.)*, 16(5), 213–217. [https://doi.org/10.1016/s0169-4758\(99\)01623-3](https://doi.org/10.1016/s0169-4758(99)01623-3)
- [28] Ang, C. W., Jarrad, A. M., Cooper, M. A., & Blaskovich, M. A. T. (2017). *Nitroimidazoles: Molecular Fireworks That Combat a Broad Spectrum of Infectious Diseases*. *Journal of medicinal chemistry*, 60(18), 7636–7657. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00143>
- [29] Gardner, T. B., & Hill, D. R. (2001). *Treatment of giardiasis*. *Clinical microbiology reviews*, 14(1), 114–128. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.1.114-128.2001>
- [30] Watkins, R. R., & Eckmann, L. (2014). *Treatment of giardiasis: current status and future directions*. *Current infectious disease reports*, 16(2), 396. <https://doi.org/10.1007/s11908-014-0396-y>
- [31] Albenberg, L., Esipova, T. V., Judge, C. P., Bittinger, K., Chen, J., Laughlin, A., Grunberg, S., Baldassano, R. N., Lewis, J. D., Li, H., Thom, S. R., Bushman, F. D., Vinogradov, S. A., & Wu, G. D. (2014). *Correlation between intraluminal oxygen gradient and radial partitioning of intestinal microbiota*. *Gastroenterology*, 147(5), 1055–63.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.020>
- [32] Péliissier, M. A., Vasquez, N., Balamurugan, R., Pereira, E., Dossou-Yovo, F., Suau, A., Pochart, P., & Magne, F. (2010). *Metronidazole effects on microbiota and mucus layer thickness in the rat gut*. *FEMS microbiology ecology*, 73(3), 601–610. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2010.00916.x>

- [33] Leitsch D. (2015). *Drug Resistance in the Microaerophilic Parasite Giardia lamblia*. *Current tropical medicine reports*, 2(3), 128–135. <https://doi.org/10.1007/s40475-015-0051->
- [34] Müller, J., Wastling, J., Sanderson, S., Müller, N., & Hemphill, A. (2007). A novel *Giardia lamblia* nitroreductase, *GINRI*, interacts with nitazoxanide and other thiazolides. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(6), 1979–1986. <https://doi.org/10.1128/AAC.01548-06>
- [35] Kreutner, A. K., Del Bene, V. E., & Amstey, M. S. (1981). *Giardiasis in pregnancy*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 140(8), 895–901. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(81\)90082-x](https://doi.org/10.1016/0002-9378(81)90082-x)
- [36] Kean, W. F., & Kean, I. R. (2008). *Clinical pharmacology of gold*. *Inflammopharmacology*, 16(3), 112–125. <https://doi.org/10.1007/s10787-007-0021-x>
- [37] Lalle, M., & Hanevik, K. (2018). *Treatment-refractory giardiasis: challenges and solutions*. *Infection and drug resistance*, 11, 1921–1933. <https://doi.org/10.2147/IDR.S141468>
- [38] World Health Organization. (2021). *Antimicrobial Resistance*. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Acedido a 15 de julho de 2023.
- [39] Nabarro, L. E., Lever, R. A., Armstrong, M., & Chiodini, P. L. (2015). *Increased incidence of nitroimidazole-refractory giardiasis at the Hospital for Tropical Diseases, London: 2008-2013*. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 21(8), 791–796. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.04.019>
- [40] Narikawa S. (1986). *Distribution of metronidazole susceptibility factors in obligate anaerobes*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 18(5), 565–574. <https://doi.org/10.1093/jac/18.5.565>
- [41] Daglia M. (2012). *Polyphenols as antimicrobial agents*. *Current opinion in biotechnology*, 23(2), 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2011.08.007>
- [42] Palomo-Ligas, L., Estrada-Camacho, J., Garza-Ontiveros, M., Vargas-Villanueva, J. R., Gutiérrez-Gutiérrez, F., Nery-Flores, S. D., Cañas Montoya, J. A., Ascacio-Valdés, J., Campos-Muzquiz, L. G., & Rodríguez-Herrera, R. (2022). *Polyphenolic extract from Punica granatum peel causes cytoskeleton-related damage on Giardia lamblia trophozoites in vitro*. *PeerJ*, 10, e13350. <https://doi.org/10.7717/peerj.13350>
- [43] Gupta, T., Kataria, R., & Sardana, S. (2022). *A Comprehensive Review on Current Perspectives of Flavonoids as Antimicrobial Agent*. *Current topics in medicinal chemistry*, 22(6), 425–434. <https://doi.org/10.2174/1568026622666220117104709>

- [44] Górnjak, I., Bartoszewski, R., & Króliczewski, J. (2019). *Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids*. *Phytochem Rev*, 18, 241–272. <https://doi.org/10.1007/s11101-018-9591-z>
- [45] Calzada, F., Meckes, M., & Cedillo-Rivera, R. (1999). *Antiamoebic and anti-giardial activity of plant flavonoids*. *Planta medica*, 65(1), 78–80. <https://doi.org/10.1055/s-2006-960445>
- [46] Calzada, F., & Alanís, A. D. (2007). *Additional antiprotozoal flavonol glycosides of the aerial parts of Helianthemum glomeratum*. *Phytotherapy research : PTR*, 21(1), 78–80. <https://doi.org/10.1002/ptr.2031>
- [47] Calzada, F., Juárez, T., García-Hernández, N., Valdes, M., Ávila, O., Mulia, L. Y., & Velázquez, C. (2017). *Antiprotozoal, Antibacterial and Antidiarrheal Properties from the Flowers of Chiranthodendron pentadactylon and Isolated Flavonoids*. *Pharmacognosy magazine*, 13(50), 240–244. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.204564>
- [48] Ticona, J. C., Bilbao-Ramos, P., Amesty, Á., Flores, N., Dea-Ayuela, M. A., Bazzocchi, I. L., & Jiménez, I. A. (2022). *Flavonoids from Piper Species as Promising Antiprotozoal Agents against Giardia intestinalis. Structure-Activity Relationship and Drug-Likeness Studies*. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(11), 1386. <https://doi.org/10.3390/ph15111386>
- [49] Argüello-García, R., Calzada, F., García-Hernández, N., Chávez-Munguía, B., & Velázquez-Domínguez, J. A. (2020). *Ultrastructural and proapoptotic-like effects of kaempferol in Giardia duodenalis trophozoites and bioinformatics prediction of its potential protein target*. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 115, e200127. <https://doi.org/10.1590/0074-02760200127>
- [50] Barbosa, E., Calzada, F., & Campos, R. (2007). *In vivo anti-giardial activity of three flavonoids isolated of some medicinal plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of diarrhea*. *Journal of ethnopharmacology*, 109(3), 552–554. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.09.009>
- [51] Mahizan, N. A., Yang, S. K., Moo, C. L., Song, A. A., Chong, C. M., Chong, C. W., Abushelaibi, A., Lim, S. E., & Lai, K. S. (2019). *Terpene Derivatives as a Potential Agent against Antimicrobial Resistance (AMR) Pathogens*. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(14), 2631. <https://doi.org/10.3390/molecules2414263>
- [52] Calzada, F., Bautista, E., Yépez-Mulia, L., García-Hernandez, N., & Ortega, A. (2015). *Antiamoebic and Anti-giardial Activity of Clerodane Diterpenes from Mexican Salvia Species Used for the Treatment of Diarrhea*. *Phytotherapy research : PTR*, 29(10), 1600–1604. <https://doi.org/10.1002/ptr.5421>

- [53] Argüello-García, R., Calzada, F., Chávez-Munguía, B., Matus-Meza, A. S., Bautista, E., Barbosa, E., Velazquez, C., Hernández-Caballero, M. E., Ordoñez-Razo, R. M., & Velázquez-Domínguez, J. A. (2022). *Linearolactone Induces Necrotic-like Death in Giardia intestinalis Trophozoites: Prediction of a Likely Target*. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(7), 809. <https://doi.org/10.3390/ph15070809>
- [54] Andrade-Ochoa, S., Chacón-Vargas, K. F., Sánchez-Torres, L. E., Rivera-Chavira, B. E., Noguera-Torres, B., & Nevárez-Moorillón, G. V. (2021). *Differential Antimicrobial Effect of Essential Oils and Their Main Components: Insights Based on the Cell Membrane and External Structure*. *Membranes*, 11(6), 405. <https://doi.org/10.3390/membranes11060405>
- [55] Machado, M., Dinis, A. M., Salgueiro, L., Cavaleiro, C., Custódio, J. B., & Sousa, M. do C. (2010). *Anti-Giardia activity of phenolic-rich essential oils: effects of Thymbra capitata, Origanum virens, Thymus zygis subsp. sylvestris, and Lippia graveolens on trophozoites growth, viability, adherence, and ultrastructure*. *Parasitology research*, 106(5), 1205–1215. <https://doi.org/10.1007/s00436-010-1800-7>
- [56] Menezes, S. A., & Tasca, T. (2023). *Essential Oils and Terpenic Compounds as Potential Hits for Drugs against Amitochondriate Protists*. *Tropical medicine and infectious disease*, 8(1), 37. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8010037>
- [57] Anthony, J. P., Fyfe, L., & Smith, H. (2005). *Plant active components - a resource for antiparasitic agents?*. *Trends in parasitology*, 21(10), 462–468. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2005.08.004>
- [58] Pintong, A. R., Ruangsittichai, J., Ampawong, S., Thima, K., Sriwichai, P., Komalamisra, N., & Popruk, S. (2020). *Efficacy of Ageratum conyzoides extracts against Giardia duodenalis trophozoites: an experimental study*. *BMC complementary medicine and therapies*, 20(1), 63. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-2860-6>
- [59] Moon, T., Wilkinson, J. M., & Cavanagh, H. M. (2006). *Antiparasitic activity of two Lavandula essential oils against Giardia duodenalis, Trichomonas vaginalis and Hexamita inflata*. *Parasitology research*, 99(6), 722–728. <https://doi.org/10.1007/s00436-006-0234-8>
- [60] Machado, M., Dinis, A. M., Salgueiro, L., Custódio, J. B., Cavaleiro, C., & Sousa, M. C. (2011). *Anti-Giardia activity of Syzygium aromaticum essential oil and eugenol: effects on growth, viability, adherence and ultrastructure*. *Experimental parasitology*, 127(4), 732–739. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2011.01.011>

- [61] Dehghani-Samani, A., Madreseh-Ghahfarokhi, S., Dehghani-Samani, A., & Pirali, Y. (2019). *In-vitro anti-giardial activity and GC-MS analysis of Eucalyptus globulus and Zingiber officinalis essential oils against Giardia lamblia cysts in simulated condition to human's body. Annals of parasitology, 65(2), 129–138.* <https://doi.org/10.17420/ap6502.192>
- [62] de Almeida, I., Alviano, D. S., Vieira, D. P., Alves, P. B., Blank, A. F., Lopes, A. H., Alviano, C. S., & Rosa, M.doS. (2007). *Antigiardial activity of Ocimum basilicum essential oil. Parasitology research, 101(2), 443–452.* <https://doi.org/10.1007/s00436-007-0502-2>
- [63] Alnomasy, S., Al-Awsi, G. R. L., Raziani, Y., Albalawi, A. E., Alanazi, A. D., Niazi, M., & Mahmoudvand, H. (2021). *Systematic review on medicinal plants used for the treatment of Giardia infection. Saudi journal of biological sciences, 28(9), 5391–5402.* <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.05.069>
- [64] Fallahi, S., Rostami, A., Delfan, B., Pournia, Y., & Rashidipour, M. (2016). *Effect of olive leaf, Satureja khuzestanica, and Allium sativum extracts on Giardia lamblia cysts compared with metronidazole in vitro. Journal of parasitic diseases : official organ of the Indian Society for Parasitology, 40(4), 1204–1209.* <https://doi.org/10.1007/s12639-015-0650-8>
- [65] Harris, J. C., Cottrell, S. L., Plummer, S., & Lloyd, D. (2001). *Antimicrobial properties of Allium sativum (garlic). Applied microbiology and biotechnology, 57(3), 282–286.* <https://doi.org/10.1007/s002530100722>
- [66] Harris, J. C., Plummer, S., Turner, M. P., & Lloyd, D. (2000). *The microaerophilic flagellate Giardia intestinalis: Allium sativum (garlic) is an effective anti-giardial. Microbiology (Reading, England), 146 Pt 12, 3119–3127.* <https://doi.org/10.1099/00221287-146-12-3119>
- [67] El-Saber Batiha, G., Magdy Beshbishy, A., G Wasef, L., Elewa, Y. H. A., A Al-Sagan, A., Abd El-Hack, M. E., Taha, A. E., M Abd-Elhakim, Y., & Prasad Devkota, H. (2020). *Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (Allium sativum L.): A Review. Nutrients, 12(3), 872.* <https://doi.org/10.3390/nu12030872>
- [68] Borlinghaus, J., Albrecht, F., Gruhlke, M. C., Nwachukwu, I. D., & Slusarenko, A. J. (2014). *Allicin: chemistry and biological properties. Molecules (Basel, Switzerland), 19(8), 12591–12618.* <https://doi.org/10.3390/molecules190812591>
- [69] Argüello-García, R., de la Vega-Arnau, M., Loredó-Rodríguez, I. J., Mejía-Corona, A. M., Melgarejo-Trejo, E., Espinoza-Contreras, E. A., Fonseca-Liñán, R., González-Robles, A., Pérez-Hernández, N., & Ortega-Pierres, M. G. (2018). *Activity of Thioallyl Compounds From Garlic*

Against *Giardia duodenalis* Trophozoites and in Experimental Giardiasis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 353. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00353>

[70] Salih, A. M., Qahtan, A. A., & Al-Qurainy, F. (2023). *Phytochemicals Identification and Bioactive Compounds Estimation of Artemisia Species Grown in Saudia Arabia*. *Metabolites*, 13, 443. <https://doi.org/10.3390/metabo13030443>

[71] Loo, C. S., Lam, N. S., Yu, D., Su, X. Z., & Lu, F. (2017). *Artemisinin and its derivatives in treating protozoan infections beyond malaria*. *Pharmacological research*, 117, 192–217. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.11.012>

[72] Tian, X. F., Shen, H. E., Li, J., Chen, Y., Yang, Z. H., & Lu, S. Q. (2010). The effects of dihydroartemisinin on *Giardia lamblia* morphology and cell cycle in vitro. *Parasitology research*, 107(2), 369–375. <https://doi.org/10.1007/s00436-010-1872-4>

[73] Al-Otibi, F., Alshammry, N. A., Alharbi, R. I., Bin-Jumah, M. N., & AlSubaie, M. M. (2023). *Silver Nanoparticles of Artemisia sieberi Extracts: Chemical Composition and Antimicrobial Activities*. *Plants*, 12, 2093. <https://doi.org/10.3390/plants12112093>

[74] Golami, S., Rahimi-Esboei, B., Mousavi, P., Marhaba, Z., Youssefi, M. R., & Rahimi, M. T. (2016). *Survey on efficacy of chloroformic extract of Artemisia annua against Giardia lamblia trophozoite and cyst in vitro*. *Journal of parasitic diseases: official organ of the Indian Society for Parasitology*, 40(1), 88–92. <https://doi.org/10.1007/s12639-014-0453-3>

[75] Abd-Elhamid, T. H., Abdel-Rahman, I. A. M., Mahmoud, A. R., Allemailem, K. S., Almatroudi, A., Fouad, S. S., Abdella, O. H., Elshabrawy, H. A., & El-Kady, A. M. (2021). *A Complementary Herbal Product for Controlling Giardiasis*. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 10(5), 477. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10050477>

[76] Gholami, S. H., Azadbakht, M., Ziaei Hezarjaribi, H., & Rahimi-Esboei, B. (2014). *Anti-Giardial Activity of Chloroformic Extract of Tanacetum parthenium and Artemisia annua in vitro*. *Research in Molecular Medicine*, 2(1), 46-51.

[77] Said Fernández, S., Ramos Guerra, M. C., Mata Cárdenas, B. D., Vargas Villarreal, J., & Villarreal Treviño, L. (2005). *In vitro antiprotozoal activity of the leaves of Artemisia ludoviciana*. *Fitoterapia*, 76(5), 466–468. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2005.04.009>

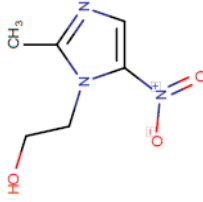
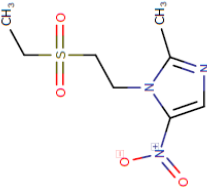
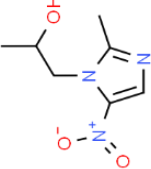
[78] Bojilov, D., Manolov, S., Nacheva, A., Dagnon, S., & Ivanov, I. (2023). *Characterization of Polyphenols from Chenopodium botrys after Fractionation with Different Solvents and Study of Their In Vitro Biological Activity*. *Molecules*, 28, 4816. <https://doi.org/10.3390/molecules28124816>

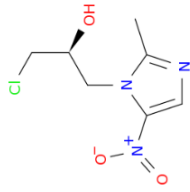
- [79] Maksimović, Z. A., Dordević, S., & Mraović, M. (2005). *Antimicrobial activity of Chenopodium botrys essential oil*. *Fitoterapia*, 76(1), 112–114. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2004.10.005>
- [80] Rezaieseresht, H., Shobeiri, S. S., & Kaskani, A. (2020). *Chenopodium Botrys Essential Oil as A Source of Sesquiterpenes to Induce Apoptosis and GI Cell Cycle Arrest in Cervical Cancer Cells*. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 19(2), 341–351. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.1100671>
- [81] Azadbakht, M., Chabra, A., Saeedi Akbarabadi, A., Motazedian, M. H., Monadi, T., & Akbari, F. (2020). *Anti-parasitic activity of some medicinal plants essential oils on Giardia lamblia and Entamoeba histolytica, in vitro*. *Research Journal of Pharmacognosy*, 7(1), 41-47.
- [82] Domínguez-Vigil, I. G., Mata-Cárdenas, B. D., Esquivel-Ferriño, P. C., Avalos-Alanís, F. G., Vargas-Villarreal, J., & Camacho-Corona, M. D. R. (2022). *Antigiardial Activity of Foeniculum vulgare Hexane Extract and Some of Its Constituents*. *Plants (Basel, Switzerland)*, 11(17), 2212. <https://doi.org/10.3390/plants11172212>
- [83] Cock, I. E., & Rayan, P. (2020). *Ascorbic acid potentiates the Giardia duodenalis growth inhibitory activity of pure Terminalia ferdinandiana Exell compounds*. *Parasitology research*, 119(3), 1125–1137. <https://doi.org/10.1007/s00436-019-06579-1>
- [84] Davoodi, J., & Abbasi-Maleki, S. (2018). *Effect of Origanum vulgare Hydroalcoholic Extract on Giardia lamblia Cysts Compared with Metronidazole in Vitro*. *Iranian journal of parasitology*, 13(3), 486–492.
- [85] Chabra A et al (2019). *Effects of some natural products from fungal and herbal sources on Giardia lamblia in vivo*. *Parasitology* 1–11. <https://doi.org/10.1017/S0031182019000325>
- [86] Quintal-Novelo, C., Valencia-Chan, L., Chávez-González, A., Rangel-Méndez, J., & Moo-Puc, R. (2022). *A Morinda royoc Root Extract and Fractions Exhibit Antigiardial Activity without Affecting Cell Viability*. *Iranian journal of parasitology*, 17(2), 259–267. <https://doi.org/10.18502/ijpa.v17i2.9544>
- [87] Drinić, M., Raninger, A., Zraunig, A., Astelbauer, F., Leitsch, D., Obwaller, A., Walochnik, J., Greger, H., & Duchene, M. (2019). *Activity of methylgerambullin from Glycosmis species (Rutaceae) against Entamoeba histolytica and Giardia duodenalis in vitro*. *International journal for parasitology. Drugs and drug resistance*, 10, 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2019.08.001>

[88] World Health Organization. (2005). *Programme on Traditional Medicine. National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines: report of a WHO global survey*. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43229>

7. Anexos

Tabela 1. Fármacos usados para a Giardíase

Grupo	Compostos	Dose recomendada	Mecanismo de Ação	Eficácia	Efeitos Adversos	Observações
5- Nitroimidazóis	 <p>Metronidazol</p>	<p><u>Crianças:</u> 15 mg/Kg de 8 em 8 horas durante 5 a 10 dias</p> <p><u>Adultos:</u> 250 mg de 8 em 8 horas durante 5 a 10 dias [1,12]</p>	<p>Inibição da síntese de DNA provocando a morte do trofozoíto. [12]</p>	<p>40-100% [13,29]</p>	<p>Sabor metálico, Náuseas, Tonturas, Irritabilidade, Prurido, Leucopenia, etc. [1]</p>	<p>Mutagénico, Teratogénico, Carcinogénico [3,12]</p>
	 <p>Tinidazol</p>	<p><u>Crianças:</u> 50 mg/Kg dose única</p> <p><u>Adultos:</u> 2 g dose única [1,12]</p>	<p>Inibição da síntese de DNA provocando a morte do trofozoíto. [12]</p>	<p>72 – 100% [12]</p>	<p>Sabor metálico, Náuseas, Dor de cabeça, etc. [1]</p>	<p>Mutagénico, Teratogénico, Carcinogénico. [3,12]</p>
	 <p>Secnidazol</p>	<p><u>Crianças:</u> 30 mg/Kg dose única</p> <p><u>Adultos:</u> 2 g dose única [1,12]</p>	<p>Inibição da síntese de DNA provocando a morte do trofozoíto. [12]</p>	<p>80-98 % [12]</p>	<p>Sabor amargo, Náuseas, Vômitos, Dor abdominal, Estomatite, etc. [1]</p>	<p>Mutagénico, carcinogénico, Contraindicado em crianças com menos de 2 anos. [3,12]</p>



Ornidazol

Inibição da síntese de DNA provocando a morte do trofozoíto. [12]

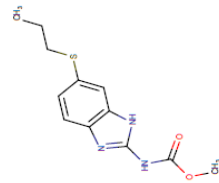
Crianças: 20 – 40 mg/Kg dose única
Adultos: 2g adultos dose única [1,12]

90-100% [12]

Náuseas, Vômitos, Dor abdominal, Dor de cabeça, Fadiga, Descoloração da pele, etc. [1]

Mutagénico e possivelmente carcinogénico. [3]

Benzimidazóis



Albendazol

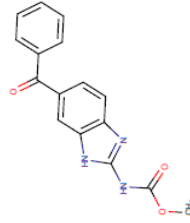
Ligação à tubulina e interferência no citoesqueleto. [12, 13]

Crianças: 10 – 15 mg/Kg por dia durante 5 dias
Adultos: 400 mg por dia durante 5 dias [1,12]

25-90% [12]

Náuseas, Vômitos, Dor epigástrica, Diarreia, Anorexia, Alopecia, etc. [1]

Teratogénico
Não é recomendado a crianças com menos de 6 anos. [3, 12]



Mebendazol

Ligação à tubulina e interferência no citoesqueleto. [12, 13]

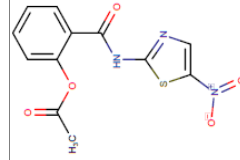
100 mg de 12 em 12 horas durante 3 dias [1,12]

42-86% [13]

Náuseas, Vômitos, Dor epigástrica, Diarreia, Alopecia, etc. [1]

Teratogénico [3,12]

Outros compostos



Nitazoxanida

Inibição da enzima ferredoxina oxidoreductora inibindo o crescimento do trofozoíto. [12, 13]

Crianças: 7,5 mg/Kg 12 em 12 horas durante 3 dias
Adultos: 500 mg durante 3 dias [1,12]

70-80% [12,13,29]

Anorexia, Náuseas, Vômitos, Flatulência, Dor abdominal, Dor de cabeça, Disúria, Olhos amarelos, etc. [1]

Nenhuma evidência de ser mutagénico ou teratogénico. [29]



Paromomicina

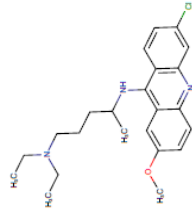
Crianças: 10 mg/Kg de 8 em 8 horas durante 10 dias
Adultos: 500 mg de 8 em 8 horas durante 10 dias [1,12]

Ligação às subunidades ribossomais, originando um erro na leitura do mRNA provocando a inibição da síntese proteica. [13]

55-90% [12, 13, 35]

Náuseas, Vômitos, Dor abdominal, Diarreia, Azia, Ototoxicidade, Nefrotoxicidade etc. [1, 12]

Pode ser administrado no segundo ou terceiro semestre da gravidez. [1, 12]



Quinacrina

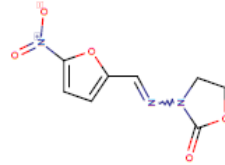
Crianças: 2 mg/Kg de 8 em 8 horas durante 5 dias
Adultos: 100 mg durante 5 dias [1,12]

Possivelmente, ligação a componentes de flavina do parasita, originando um decréscimo de oxigênio ou inibição da síntese de DNA. [12]

53 –92% [13]

Náuseas, Sabor amargo, Vômitos, Dor abdominal, Dor de cabeça, Icterícia, Urticária, Perturbação psicológica, etc. [1]

Teratogénico, Atividade contra cistos [12, 13]



Furazolidona

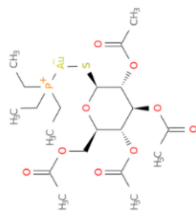
Crianças: 2 mg/Kg de 6 em 6 horas durante 7 dias
Adultos: 400 mg de 8 em 8 horas durante 7-10 dias [1,12]

Inibição da síntese de DNA provocando a morte do trofozoíto (difere dos 5-nitroimidazóis pois a redução do fármaco é pelo NADH). [12]

80-92% [12,13]

Náuseas, Vômitos, Dor abdominal, Dor de cabeça, Neuropatia, etc. [1]

Mutagénico, Teratogénico, Contraindicado em mulheres amamentar. [3]



Auranofina

6 mg dose única ou
3mg duas vezes por
dia [12]

Inibição da enzima
tiorredoxina
oxiredutase (TrxR).
[12]

Diarreia, Problemas
gástricos, etc. [12]

Tabela 2. Tabela resumo dos fitoquímicos com atividade anti-giardia. (ND- não determinado)

Planta	Parte da planta	Composto ativo maioritário	Resultados	Atividade	Referências
Amaranthaceae					
<i>Chenopodium botrys</i>	Óleo essencial	ND	Na concentração de 0,2 µg/mL inibiu 77,7% de cistos e 68,3% de trofozoítos após 30 min.	<i>In vitro</i>	[81]
Amaryllidaceae					
<i>Allium sativum</i>	Óleo essencial	ND	Na concentração de 0,2 µg/mL matou 67,46% de cistos e 83,6% de trofozoítos após 30 min.	<i>In vitro</i>	[81]
Apiaceae					
<i>Pimpinella anisum</i>	Óleo essencial	trans-Anetol	LD50: 136 µg/mL	<i>In vitro</i>	[54]
<i>Cuminum cyminum</i>	Óleo essencial	Cuminaldeído	LD50: 175 µg/mL	<i>In vitro</i>	[54]
<i>Foeniculum vulgare</i>	Extrato de hexano	trans, trans-2,4-undecadienal	O extrato testado com uma concentração de 300 g/mL demonstrou inibir 94% dos trofozoítos.	<i>In vitro</i>	[82]
Asteraceae					
<i>Ageratum conyzoides</i>	Óleo essencial da flor branca e roxa (LW-P); Óleo essencial da flor roxa (FP)	Precoceno I	IC50 : 35,00 µg/mL (LW-P) IC50 : 89,33 µg/mL (FP)	<i>In vitro</i>	[58]
<i>Artemisia annua</i>	Extrato etanólico	ND	Reduziu o número de trofozoítos, aliviou a inflamação e reverteu os danos nas vilosidades intestinais.	<i>In vivo</i>	[75]

<i>Artesimia sieberi</i>	Óleo essencial	ND	Na concentração de 0,2 µg/mL matou 75,2% de cistos e 66,3% de trofozoítos após 30 min.	<i>In vitro</i>	[81]
Cistaceae					
<i>Helianthemum glomeratum</i>	Extrato etanólico	Tilirosíde	IC50: 17,4 µg/mL	<i>In vitro</i>	[46]
Combretaceae					
<i>Terminalia ferdinandiana</i>	Extrato metanólico da fruta	Compostos polifenólicos e flavonóides	IC50 : 740 µg/mL	<i>In vitro</i>	[83]
Lamiaceae					
<i>Lavandula angustifolia</i>	Óleo essencial	ND	IC50 ≤ 1%	<i>In vitro</i>	[59]
<i>Lavandula x intermedia</i>	Óleo essencial	ND	IC50 ≤ 1%	<i>In vitro</i>	[59]
<i>Ocimum basilicum</i>	Óleo essencial	Linalool	IC50 : 2 mg/mL	<i>In vitro</i>	[62]
<i>Origanum virens</i>	Óleo essencial	Carcacrol	IC50: 85 µg/mL	<i>In vitro</i>	[55]
<i>Origanum vulgare</i>	Extrato hidroalcoólico das partes aéreas	Luteolina 7-O-glicosídeo	Diminuição do número de cistos, por interação com a membrana.	<i>In vitro</i>	[84]
<i>Thymbra capitata</i>	Óleo essencial	Carcacrol	IC50: 71 µg/mL	<i>In vitro</i>	[55]
<i>Thymus zygis subsp. sylvestris</i>	Óleo essencial	p-cymene	IC50: 185 µg/mL	<i>In vitro</i>	[55]
<i>Zatrarria multiflora</i>	Óleo essencial	ND	Na concentração de 0,2 µg/mL matou 68,4% de cistos e 84,7% de trofozoítos após 30 min.	<i>In vitro</i>	[81]
Lauraceae					
<i>Cinnamomum verum</i>	Óleo essencial	Cinamaldeído	LD50: 108 µg/mL	<i>In vitro</i>	[54]

<i>Laurus nobilis</i>	Óleo essencial	Eucaliptol	LD50: 193 µg/mL	<i>In vitro</i>	[54]
Malvaceae					
<i>Chiranthodendron pentadactylon</i>	Extrato metanólico das flores	Epicatequina	IC50: 351 µg/mL	<i>In vitro</i>	[47]
Myrtaceae					
<i>Eucalyptus globulus</i>	Óleo essencial	1,8-eucaliptol	Atividade anti-giardia (73,55%) após a exposição a 1000 µL/mL durante 480 min.	<i>In vitro</i>	[61]
<i>Syzygium aromaticum</i>	Óleo essencial	Eugenol	LD50: 139 µg/mL	<i>In vitro</i>	[54]
Punicaceae					
<i>Punica granatum L.</i>	Extrato etanólico	Ácido elálgico	IC50: 179 µg/mL	<i>In vitro</i>	[42]
Rhamnaceae					
<i>Rhamnus cathartica</i>	Extrato metanólico da casca	Compostos fenólicos e flavonoides	Na concentração de 200 µg/mL inibiu 98% de cistos e 96% de trofozoítos após 180 min (<i>in vitro</i>). Na concentração de 200 mg/Kg foram excretados 53% de cistos antes do tratamento e após 72h foram excretados 5,3% (<i>in vivo</i>).	<i>In vitro</i> e <i>in vivo</i>	[85]
Rubiaceae					
<i>Morinda royoc</i>	Extrato metanólico da raiz	Antraquinona	IC50: 0,08 µg/mL	<i>In vitro</i>	[86]
Rutaceae					
<i>Citrus aurantifolia</i>	Óleo essencial	Limoneno	LD50: 112 µg/mL	<i>In vitro</i>	[54]
<i>Glycomis species</i>	Extração metanólica de folhas	Metilgerambulina	EC50: 6,05 µg/mL	<i>In vitro</i>	[87]

Verbenaceae				
<i>Lippia berlandieri</i>	Óleo essencial	Timol	LD50: 60 µg/mL	In vitro [54]
<i>Lippia graveolens</i>	Óleo essencial	Timol	IC50: 257 µg/mL	In vitro [55]
Zingiberaceae				
<i>Zingiber officinalis</i>	Óleo essencial	Geraniol	Redução de (61,15%) de cistos em 1000 µL/mL aos 480 min.	In vitro [61]