



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

LUIZ FELIPE DE OLIVEIRA SANTOS

**ESTUDO DA ATIVIDADE ANTIPROTOZOÁRIA DE PLANTAS DO GÊNERO
Mentha L. COMO FITOTERÁPICO NO TRATAMENTO DA GIARDÍASE: Uma
revisão sistemática**

Barreiras – BA

2023

LUIZ FELIPE DE OLIVEIRA SANTOS

**ESTUDO DA ATIVIDADE ANTIPROTOZOÁRIA DE PLANTAS DO GÊNERO
Mentha L. COMO FITOTERÁPICO NO TRATAMENTO DA GIARDÍASE: Uma
revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade
Federal do Oeste da Bahia, como
requisito parcial para obtenção de
diploma de Graduação no curso de
Farmácia.

Orientador (a): Prof. Dayane Otero Rodrigues

Barreiras - BA

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

S231 Santos, Luiz Felipe de Oliveira.

ESTUDO DA ATIVIDADE ANTIPROTOZOÁRIA DE PLANTAS DO GÊNERO *Mentha* L.
COMO FITOTERÁPICO NO TRATAMENTO DA GIARDÍASE: Uma revisão sistemática. / Luiz
Felipe de Oliveira Santos. – 2023.

40f.: il.

Orientador: Profa Dra Dayane Otero Rodrigues.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) –. Universidade Federal do
Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2023.

1. Microbiologia médica. 2. Giardíase. 3. *Mentha* L. 4. Tratamento. I. Rodrigues, Dayane Otero. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 616.01

LUIZ FELIPE DE OLIVEIRA SANTOS

**ESTUDO DA ATIVIDADE ANTIPROTOZOÁRIA DE PLANTAS DO GÊNERO
Mentha L. COMO FITOTERÁPICO NO TRATAMENTO DA GIARDÍASE: Uma
revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade
Federal do Oeste da Bahia, como
requisito parcial para obtenção de
diploma de Graduação no curso de
Farmácia.

Aprovado em 20 de Outubro de 2023

BANCA EXAMINADORA:

Documento assinado digitalmente
 **DAYANE OTERO RODRIGUES**
Data: 23/02/2024 15:33:22-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^(a) Dr.^(a) Dayane Otero Rodrigues
(Orientador(a))

Documento assinado digitalmente
 **JAMILLE SOUZA FERNANDES**
Data: 23/02/2024 17:30:03-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^(a) Dr.^(a) Jamile Souza Fernandes
(Membro)

Documento assinado digitalmente
 **LUIZ GUSTAVO RODRIGUES OLIVEIRA**
Data: 29/02/2024 17:33:32-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^(a) Dr.^(a) Luiz Gustavo Rodrigues Oliveira
(Membro)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os amigos, professores, familiares e entes queridos que me deram suporte para não desistir dos meus objetivos e que ajudaram de alguma forma a me manter de pé em momentos difíceis durante essa jornada. A todos, muito obrigado!

RESUMO

A giardíase é uma protozoose que afeta tantos países desenvolvidos quanto subdesenvolvidos, sendo a doença parasitária com maior prevalência no mundo todo. Essa doença é causada por um protozoário flagelado unicelular chamado de *Giardia lamblia*. A sua transmissão ocorre devido a ingestão de cistos do parasito provenientes de fezes que podem contaminar água de poços, açudes, rios, piscinas e lagos, além de outros materiais, superfícies e solo. O tratamento dessa doença pode ser feito mediado por diversas classes de drogas como o caso do nitroimidazóis como metronidazol, secnidazol, tinidazol; nitrofuranos como a furazolidona além dos benzimidazóis como albendazol e fenbendazol. Entretanto, cepas de *Giardia* desenvolveram resistências a alguns desses medicamentos. Ademais, alguns desses medicamentos apresenta propriedades carcinogênicas, teratogênicas e embriotóxicas, além de efeitos colaterais mais brandos como náusea, perda de apetite, vômitos, diarreia, letargia e fraqueza. Sendo assim, a procura de novas drogas para driblar a resistência do parasito além de buscar efetividade de forma mais segura e com menos eventos adversos se torna necessária. Uma terapia alternativa para o tratamento da giardíase se dá pelo uso de plantas do gênero *Mentha* L. como fitoterápico para essa protozoose. Já existem drogas que se dispõem de plantas desse gênero como princípio ativo no mercado, além do uso popular das mesmas para essa parasitose. O presente trabalho se trata de uma revisão da literatura com o objetivo de investigar a atividade de plantas do gênero *Mentha* L. no tratamento da giardíase. O material bibliográfico foi levantado das seguintes bases de dados: PubMed, LILACS e Google Acadêmico. Foram incluídos todos os artigos que abordaram o estudo da atividade de partes de plantas, extratos, frações, óleos essenciais ou formulações de plantas do gênero *Mentha* L. contra a *Giardia lamblia*. A busca nas bases de dados gerou um total de 653 artigos encontrados, contudo apenas 7 se enquadraram na proposta do trabalho de revisão. Desses artigos, 2 deles se trataram de estudos *in vivo* e abordaram a mesma espécie de menta (*Mentha crispa*) os demais realizaram ensaios *in vitro*, abordando as seguintes espécies: 3 deles a *Mentha x piperita*, 1 a *Mentha spicata* e 1 a *Mentha longifolia*. Como resultado, os estudos demonstraram diferentes atividades para as várias espécies de *Mentha* spp. abordadas. Contudo, em grande parte dos estudos pelo menos uma formulação das plantas testadas apresenta atividade baixa, moderada ou alta contra as espécies de *Giardia* sp. Dessa forma, concluiu-se que o uso de espécies do gênero *Mentha* L. no tratamento da giardíase é promissor, servindo de terapia alternativa às drogas sintéticas já existentes no mercado.

Palavras-chave: Giardíase; *Giardia lamblia*; *Mentha* L.; Tratamento.

ABSTRACT

Giardiasis is a protozoosis that affects both developed and underdeveloped countries, making it the most prevalent parasitic disease worldwide. This disease is caused by a single-celled flagellated protozoan called *Giardia lamblia*. Its transmission occurs due to the ingestion of parasite cysts from feces that can contaminate water from wells, dams, rivers, swimming pools and lakes, as well as other materials, surfaces and soil. The treatment of this disease can be carried out using different classes of drugs, such as nitroimidazoles such as metronidazole, secnidazole, tinidazole; nitrofurans such as furazolidone in addition to benzimidazoles such as albendazole and fenbendazole. However, strains of *Giardia* have developed resistance to some of these medications. Furthermore, some of these medications have carcinogenic, teratogenic and embryotoxic properties, in addition to milder side effects such as nausea, loss of appetite, vomiting, diarrhea, lethargy and weakness. Therefore, the search for new drugs to overcome the parasite's resistance, in addition to seeking effectiveness in a safer way and with fewer adverse events, becomes necessary. An alternative therapy for the treatment of giardiasis is the use of plants of the genus *Mentha* L. as herbal medicine for this protozoosis. There are already drugs available using plants of this genus as an active ingredient on the market, in addition to their popular use for this parasitic disease. The present work is a literature review with the objective of investigating the activity of plants of the genus *Mentha* L. in the treatment of giardiasis. The bibliographic material was collected from the following databases: PubMed, LILACS and Google Scholar. All articles that addressed the study of the activity of plant parts, extracts, fractions, essential oils or formulations of plants of the genus *Mentha* L. against *Giardia lamblia* were included. The search in the databases generated a total of 653 articles found, however only 7 fit the proposal of the review work. Of these articles, 2 of them were in vivo studies and addressed the same species of mint (*Mentha crispa*), the others carried out in vitro tests, covering the following species: 3 of them *Mentha x piperita*, 1 *Mentha spicata* and 1 *Mentha longifolia*. As a result, studies have demonstrated different activities for the various species of *Mentha* spp. addressed. However, in most studies, at least one formulation of the tested plants shows low, moderate or high activity against species of *Giardia* sp. Therefore, it was concluded that the use of species of the genus *Mentha* L. in the treatment of giardiasis is promising, serving as an alternative therapy to synthetic drugs already on the market.

Keywords: Giardiasis; *Giardia lamblia*; *Mentha* L.; Treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetil sulfoxzida
G.	<i>Giardia</i>
IC₅₀	Concentração Inibitória Média
M.	<i>Mentha</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
TM	Taxa de mortalidade de trofozoítos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ciclo biológico da <i>Giardia lamblia</i>	14
Figura 2 – Imagem da espécie <i>Mentha cervina</i>	17
Figura 3 – Imagem da espécie <i>Mentha crista</i>	18
Figura 4 – Imagem da espécie <i>Mentha longifolia</i>	19
Figura 5 – Imagem da espécie <i>Mentha spicata</i>	20
Figura 6 – Imagem da espécie <i>Mentha x piperita</i>	21
Figura 7 – Fluxograma de inclusão e exclusão dos artigos científicos nesta revisão de literatura.....	25
Figura 8 – Trofozoítos de controle de <i>Giardia lamblia</i> comparados com células tratadas com fração de diclorometano (DCM) durante 48 h.....	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Avaliação da atividade da <i>Mentha crispa</i> nos estudos <i>in vivo</i>	28
Tabela 2- Suscetibilidade da <i>Giardia</i> spp. as espécies de <i>Mentha</i> spp. nos ensaios <i>in vitro</i>	34

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo geral.....	11
2.2 Objetivos específicos	11
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	12
3.1 - Histórico e epidemiologia da giardíase	12
3.2 - Manifestações clínicas e ciclo biológico da <i>Giardia lamblia</i>	13
3.3 - Tratamento e fármacos utilizados na giardíase.	15
3.4 - Espécies do gênero <i>Mentha</i> L.	16
3.4.1 - <i>Mentha cervina</i>	17
3.4.2 - <i>Mentha crispa</i>	18
3.4.3 - <i>Mentha longifolia</i>	19
3.4.4 - <i>Mentha spicata</i>	20
3.4.5 - <i>Mentha x piperita</i>	21
4 METODOLOGIA.....	23
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
5.1 Avaliação da atividade <i>in vivo</i> das espécies de <i>Mentha</i> spp. no tratamento da <i>Giardia</i> spp.	25
5.2 Avaliação da atividade <i>in vitro</i> das espécies de <i>Mentha</i> spp. no tratamento da <i>Giardia</i> spp.	29
5.3 Limitações da pesquisa.	36
6 CONCLUSÃO.....	37
REFERÊNCIAS.....	38

1 INTRODUÇÃO

A giardíase é uma doença parasitária causada pelo protozoário *Giardia lamblia*, sendo a parasitose mais diagnosticada no mundo todo, chegando a atingir prevalência de 5% em países desenvolvidos e até 30% em países subdesenvolvidos. Já no Brasil, a sua incidência varia de forma regional, tendo o Nordeste 56% de todas as vítimas de doenças infecciosas intestinais no país. Muitos dos indivíduos infectados são assintomáticos, contudo, alguns apresentam manifestações clínicas como distúrbios digestivos transitórios, diarreia crônica e má absorção intestinal (TELES *et al.*, 2011).

Existe um leque muito grande de possíveis drogas utilizadas no tratamento da giardíase, dentre elas o metronidazol, furazolidona, paromomicina além dos benzimidazóis. Entretanto, alguns protozoários patogênicos desenvolveram resistências a alguns desses medicamentos (GUERRANT *et al.*, 1999). Além disso, algumas dessas drogas apresentaram propriedades carcinogênicas, teratogênicas e embriotóxicas, além de efeitos colaterais mais brandos como náusea, perda de apetite, vômitos, diarreia, letargia e fraqueza (EL-BADRY *et al.*, 2010; NAJUMUDIN *et al.*, 2018). Devido a esses fatores supracitados, a busca por novas drogas no tratamento da giardíase aumentou (VIDAL *et al.*, 2007).

Sabe-se que há séculos, a humanidade vive associada ao meio ambiente, utilizando de sua fauna e flora como alimentos e até remédios (NAJUMUDIN *et al.*, 2018). Nesse sentido, as plantas medicinais podem apresentar uma linha terapêutica alternativa para as parasitoses intestinais, apresentando menos efeitos adversos e sendo mais seguras que drogas sintéticas (EL-BADRY *et al.*, 2010).

As plantas do gênero *Mentha* L. pertencem a família *Lamiaceae*, sendo amplamente utilizadas na medicina popular mundialmente. A *Mentha x vilosa*, por exemplo é bastante aplicada na medicina popular brasileira, principalmente no Nordeste, por conta das suas atividades carminativas e estomáticas (TELES *et al.*, 2011). Já a *Mentha x piperita*, também é conhecida pelas suas propriedades carminativas, estimulante, antiespasmódico, antisséptico, anti-inflamatório, antibacteriano e antifúngico (VIDAL *et al.*, 2007).

Devido à presença de diversos metabólitos secundários ativos como terpenos, taninos, flavonóides e ácidos fenólicos, as diferentes espécies de *Mentha* spp. desempenham papel relevante no tratamento de diversas enfermidades em todo

mundo (VIDAL *et al.*, 2007). Atualmente, vem se estudando o desempenho dessas plantas no tratamento de doenças parasitárias como a giardíase, podendo ser uma terapia alternativa para a parasitose em questão.

Levando-se em consideração a alta prevalência dessa doença, inclusive no Brasil, além da resistência parasitária às drogas sintéticas aplicadas no tratamento e seus efeitos adversos, idealizou-se uma pesquisa que aborda o uso das espécies de *Mentha* spp. como fitoterápicos no tratamento da giardíase. Espera-se proporcionar uma perspectiva sobre a atividade, segurança, toxicidade e efetividade dessas plantas, buscando nesse estudo a avaliação do potencial terapêutico das espécies de *Mentha* spp. como precursor de medicamentos e formulações farmacêuticas contra a giardíase.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a atividade das espécies do gênero *Mentha* L. no tratamento da giardíase por meio de uma revisão sistemática.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar se as espécies do gênero *Mentha* L. expressam atividades contra a giardíase;
- Comparar a eficácia do tratamento utilizando *Mentha* spp. e outras drogas utilizadas convencionalmente;
- Averiguar a segurança do tratamento contra a giardíase utilizando *Mentha* spp. e seu perfil toxicológico.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 - Histórico e epidemiologia da giardíase

A primeira descrição do protozoário *Giardia* sp. ocorreu em 1681, quando Antonie van Leeuwenhoek a observou nas suas próprias fezes diarreicas utilizando um microscópio ótico. Entretanto, apenas em 1859 que o organismo foi desenhado mais detalhadamente por Vilém Dušan Lambl, ao analisar as fezes de uma criança. Lambl nomeou os microrganismos observados de *Cercomonas intestinalis*. Portanto, essa nomenclatura sofreu alteração ao longo do tempo. Em 1888, Raphael Anatole Émile Blanchard o apelidou de *Lamblia intestinalis*, e por fim, em 1915 a espécie foi renomeada para *Giardia lamblia* por Charles Wardel Stiles em comemoração ao trabalho de Alfred Giard e Vilém Dušan Lambl, sendo o nome mais aceito na comunidade científica até os dias de hoje (LIPOLDOVÁ, 2014).

Nesse período, a *Giardia* spp. ainda não era associada diretamente a doenças. Durante muitas décadas, foi questionado se a mesma era um agente patogênico ou comensal. No ano de 1981, a Organização Mundial da Saúde (OMS) inseriu a *Giardia lamblia* na lista de patógenos parasitários, contudo, somente em 1987 os postulados de Koch foram considerados graças a uma pesquisa realizada por Nash e colaboradores, onde se inocularam trofozoítos em voluntários saudáveis para demonstrar a patogenicidade do parasito. É provável que a giardíase é a parasitose mais comum na espécie humana, entretanto, ainda não há vacinas disponíveis em humanos para essa condição (LIPOLDOVÁ, 2014; NASH *et al.*, 1987).

Considerando-se a epidemiologia, é estimado que 400 milhões de pessoas no mundo são acometidas pela giardíase todos os anos (OMS, 2009). Essa parasitose é mais comum em crianças e pacientes imunocomprometidos, sendo prevalente tanto em países desenvolvidos quanto em subdesenvolvidos. Mundialmente, a prevalência dessa doença é de 11 a 30%, com uma maior prevalência em crianças em idade escolar (CARVALHO *et al.*, 2009; FERNANDES, 2014; MANDELL *et al.*, 2010).

A giardíase é a doença parasitária mais detectada em diversas regiões industrializadas no mundo. Em países mais desenvolvidos em regiões como a Europa e América do Norte, estimasse que a giardíase apresenta taxa de prevalência de 2 a 7%, acreditando-se que a população é mais comumente infectada pela veiculação hídrica, não apresentando baixas de incidência nos últimos anos. Estima-se que a

prevalência da giardíase em crianças em creches e idade escolar no Brasil varia de 14,6 a 78,3%, esses altos números são justificados pelo fato desse grupo colocar frequentemente a mão na boca, favorecendo a sua contaminação, além do compartilhamento de brinquedos e troca de fraldas que possibilitam a contaminação de outros indivíduos e o ambiente. (FERNANDES, 2014; MACHADO *et al.*, 1999; THOMPSON, 2004; YODER *et al.*, 2010).

3.2 - Manifestações clínicas e ciclo biológico da *Giardia lamblia*.

As manifestações clínicas da giardíase podem variar muito entre os hospedeiros. Grande parte dos infectados são assintomáticos, contudo, alguns podem desenvolver a sintomatologia, principalmente em casos de infecções agudas e crônicas. Apenas uma pequena faixa de amostras positivas é de pacientes sintomáticos, apresentando sintomas entre 6 a 15 dias depois da infecção, a fase aguda da doença pode durar de 2 a 4 dias enquanto a fase crônica pode permanecer por semanas (FONESCA, 2019).

Os principais sintomas de uma pessoa infectada com *Giardia lamblia* são dor abdominal, náusea, vômito, perda de peso, inchaço, diarreia com presença ou ausência da síndrome de má absorção, desidratação, má digestão, flatulência, esteatorréia e urticária. Já em casos mais graves da doença, o paciente pode desenvolver retardo no desenvolvimento físico e cognitivo, além de déficit nutricional (FONESCA, 2019).

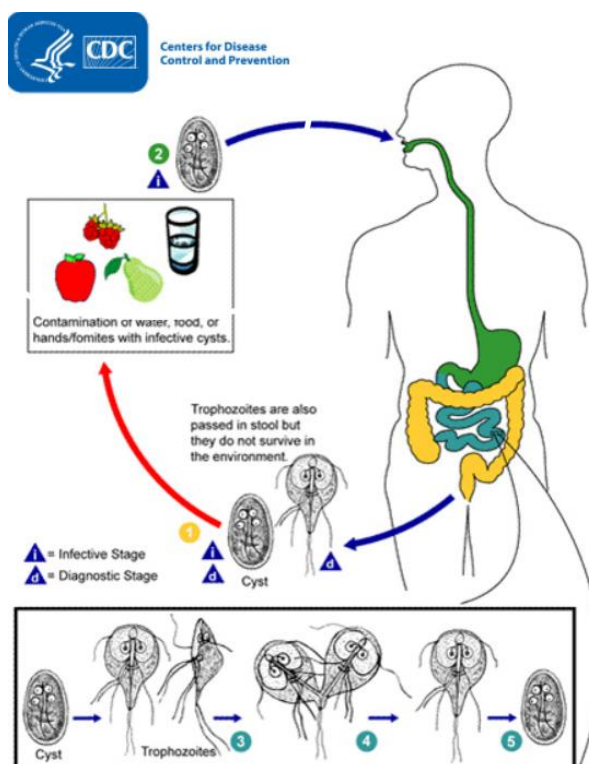
A *Giardia lamblia* não é transmitida ao contato com sangue, e sim, ao contato fecal-oral, transmitido através da exposição a materiais com contaminação fecal ou ingestão de água contaminada com o parasita em piscinas, rios, lagos, fontes ou reservatórios que podem ter tido contato com fezes de animais ou humanos (TELES *et al.*, 2011). O que torna a *Giardia lamblia* um resistente agente infeccioso é sua capacidade de formar uma camada externa ao redor de si apresentando-se como cisto, isso permite a sua sobrevivência fora do corpo por um período prolongado de tempo, além de torna-se tolerante a desinfecção por cloro em águas de consumo humano (CDC, 2021).

Os cistos de *Giardia lamblia* têm a capacidade de contaminar alimentos, água e superfícies, podendo causar a giardíase quando ingeridos. Desse modo, o ciclo

biológico da *Giardia*, evidenciado na figura 1, começa quando o hospedeiro ingere os cistos em contato com materiais contaminados como alimentos, mãos, superfícies, água ou objetos. Quando esses cistos são deglutidos, eles passam pela boca, esôfago e estômago até alcançarem o intestino delgado. Chegando nesse local, cada cisto vai liberar dois trofozoítos através de um processo denominado de excistação, onde esses trofozoítos vão se alimentar dos nutrientes do seu hospedeiro no canal digestivo (CDC, 2021).

A forma evolutiva trofozoíto tem a capacidade de se multiplicar por um processo chamado de fissão binária longitudinal, dessa forma cada unidade de trofozoíto da origem a duas novas cópias. Dentro do intestino, eles podem viver de forma livre ou ligadas no revestimento interno do intestino delgado. O parasita se move em direção ao cólon, se transformando novamente em cisto através de outro processo chamado de encistação. Tanto a forma evolutiva cisto como a trofozoíto podem ser encontradas nas fezes, sendo os cistos os mais comumente encontradas em pessoas infectadas a fim de diagnóstico da giardíase. Esses cistos são infecciosos assim que liberados pelas fezes, ou logo depois, podendo sobreviver a dias ou até meses em água fria ou solo, favorecendo a sua disseminação (CDC, 2021).

Figura 1 – Ciclo biológico da *Giardia lamblia*.



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (2021).

3.3 - Tratamento e fármacos utilizados na giardíase.

Grande parte dos fármacos utilizados em doenças parasitárias foram inicialmente desenvolvidos para uso veterinário e só posteriormente foram adaptados para uso humano. Para uma droga antiparasitária ser utilizada, devem ser considerados os parasitos a serem tratados, o tipo de hospedeiro, além de fatores ambientais para seleção da droga e posologia a serem implementadas. Com o intuito de atingir os melhores resultados, a farmacoterapia deve ser associada a outras precauções em saúde levando-se em consideração o agente infeccioso, o ambiente e a população de hospedeiros em tratamento (TELES, 2008).

Existem muitos agentes antiparasitários utilizados no tratamento da giardíase, dentre eles se inclui as seguintes classes: nitroimidazóis como metronidazol, secnidazol, tinidazol; nitrofuranos como a furazolidona, além dos benzimidazóis como albendazol e fenbendazol. Entretanto, alguns protozoários patogênicos desenvolveram resistências a alguns desses medicamentos (GUERRANT *et al.*, 1999; TELES, 2008).

Dentro da classe dos nitroimidazóis, se destaca o metronidazol. O seu mecanismo de ação antiparasitário se dá pela transferência de elétrons ao grupo nitro da sua molécula pela proteína ferredoxina do parasita, dessa maneira, o metronidazol é reduzido se tornando um aceptor de elétrons que se liga ao DNA do parasita provocando a quebra dos seus filamentos e ocasionando morte celular do parasita (FRASSON *et al.*, 2010). O secnidazol apresenta mecanismo de ação semelhante, este também consiste em um pró-fármaco o qual o seu grupo nitro é reduzido pelo parasita ocasionando o mesmo processo, entretanto apresenta meia vida mais longa, permitindo o seu uso em doses únicas no tratamento completo da giardíase (TELES, 2008).

Já dentre as classes dos benzimidazóis, se destaca o albendazol, este, tem a capacidade de inibir a polimerização de beta tubulina, prejudicando a absorção de glicose pelo parasita. Estudos *in vitro* demonstram que o albendazol inibe o crescimento da forma trofozoítio da *Giardia lamblia* e seu processo de adesão nas células epiteliais no intestino (TELES, 2008). O fenbendazol também tem ação antiparasitária através do impedimento da formação dos microtúbulos devido a inibição da formação de beta tubulina (CARLOS *et al.*, 2011).

Contudo, algumas dessas drogas apresentaram propriedades carcinogênicas,

teratogênicas e embriotóxicas, além de efeitos colaterais mais brandos como náusea, perda de apetite, vômitos, diarreia, letargia e fraqueza (EL-BADRY *et al.*, 2010; NAJUMUDIN *et al.*, 2018). Devido a esses fatores supracitados, a busca por novas drogas no tratamento da giardíase aumentou (VIDAL *et al.*, 2007).

Uma amplitude de doenças parasitárias, incluindo a giardíase, podem ser tratadas com o uso de produtos naturais de forma eficiente e com menor toxicidade que drogas sintéticas presentes no mercado. Um bom exemplo de vegetal utilizado pela medicina popular é o uso da hortelã da folha miúda para doenças intestinais (TELES, 2008).

3.4 - Espécies do gênero *Mentha* L.

O gênero *Mentha* L. compreende plantas e ervas aromáticas muito utilizadas para finalidades culinárias e medicinais. A determinação do número de espécies de menta vem sido especulado devido a alto grau de polimorfismo da sua morfologia e pela alta variação na composição dos seus óleos essenciais. Muitos estudos realizados por diversos pesquisadores admitiram 5 seções para o gênero, dentre elas a *Audibertia*, *Eriodontes*, *Pulegium*, *Preslia* e *Mentha*. Dentre essas denominações, as 4 primeiras não apresentam dificuldades na sua identificação, contudo, a quinta seção compreende 5 espécies: *M. suaveolens*, *M. longifolia*, *M. spicata*, *M. arvensis* e *M. aquática*. Essas espécies possuem um número básico de 12 cromossomos, variando de diploide a octoploide, além de apresentar características fenotípicas como rizoma vigoroso, auto-compatibilidade e multiplicação garantida, graças a ginodioicia (ADJUTO, 2008; GOBERT *et al.*, 2002).

A grande questão do gênero é que ocorre frequentemente hibridização interespecífica tanto em plantas silvestres quanto nas cultivadas, gerando diversas espécies híbridas. Mesmo que os híbridos acabem sendo estéreis ou sub-férteis, essas plantas encontram mecanismos para se disseminar por meio de uma propagação vegetativa. As espécies sub-férteis conseguem se multiplicar com espécies genitoras, gerando alta variedade a nível de cromossomos. Um dos híbridos mais conhecidos é a *M. x piperita*, amplamente cultivada para extração do seu óleo essencial, rico em mentol, classificado como um monoterpeno natural que possui alto valor comercial. Resumidamente, o gênero *Mentha* L. apresenta alta complexidade dentro do reino vegetal devido a sua hibridização espontânea entre suas espécies

(ADJUTO, 2008; GOBERT *et al.*, 2002).

3.4.1 - *Mentha cervina*

Nome científico: *Mentha cervina* L.

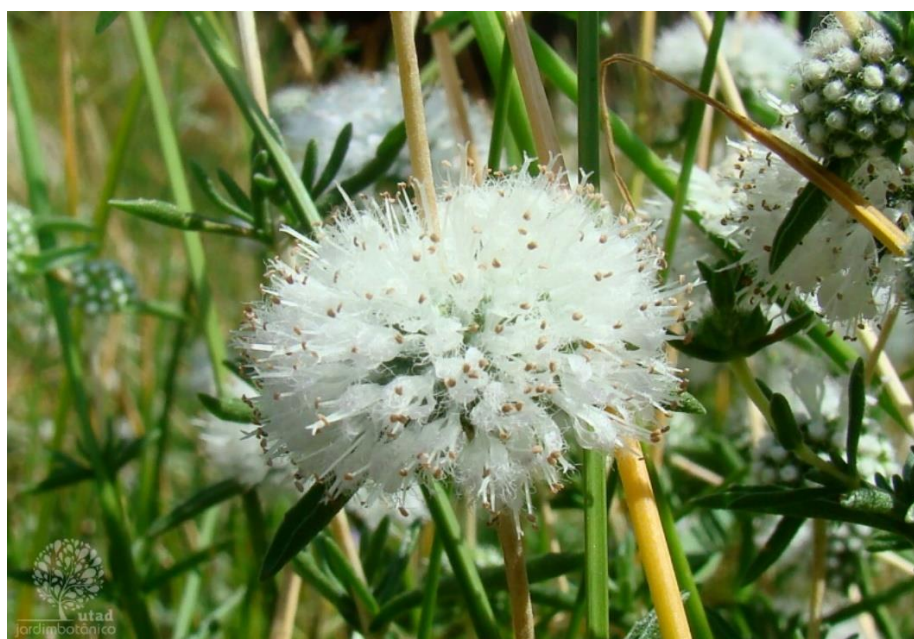
Família: *Lamiaceae*

Nomes populares: Hortelã-da-ribeira

Hábito: Herbácea

Sobre: Representada pela Figura 2, se trata de um proto-hemicriptófito de 10-40 cm, de caules prostrados e radicantes inferiormente, eretos acima. Possui folhas linearmente oblanceoladas, atenuadas na base, sésseis, glabras, inteiras ou sinuado-dentadas; brácteas mais largas que as folhas; cálice de dentes triangulares prolongados num espinho esbranquiçado; corola lilacínea ou branca; mericarpos ovóide-oblongos, lisos (BELCHIOR, 2009).

Figura 2 – Imagem da espécie *Mentha cervina*.



Fonte: Jardim Botânico UTAD, Flora Digital de Portugal (2010).

Propriedades e Indicações populares: Possui características antioxidantes, antibacterianas e antifúngicas além de ser usada como repelentes de ratos, constipação, tosse e bronquite.

Principais metabólitos secundários: Seu óleo essencial é rico em pulegona, mentona,

isomentona e piperitona.

3.4.2 - *Mentha crispa*

Nome científico: *Mentha crispa*

Família: *Lamiaceae*

Nomes populares: Hortelã de cheiro, hortelã cheirosa, hortelã da horta, hortelã de tempero e hortelã da folha miúda

Hábito: Herbácea

Sobre: Representada pela Figura 3, essa planta é um híbrido oriundo do cruzamento da *Mentha spicata* L. e a *Mentha suaveolens*. Sendo uma herbácea rasteira em touceiras, de caules quadrangulares, folhas crespas, redondas, opostas e aromáticas. As suas flores são miúdas e se reúnem em forma de espiga (TELES, 2008).

Propriedades e Indicações populares: Eupépticas, carminativas, antiasmáticas, vermífugas e emenagogas.

Figura 3 – Imagem da espécie *Mentha crispa*.



Fonte: TELES (2008).

Principais metabólitos secundários: No seu extrato etanólico foram encontrados ácidos ursólicos, caféico, rosmarínico, luteonida e um glicosídeo de sosterol. Já no óleo essencial foram encontrados majoritariamente óxido de piperittenona, alfa-Pineno,

germacreno-D, mirceno, 1,8-cineol, limoneno, p-cimeneno, carvona, cariofileno e humuleno (PIANOWSKI, 2000; TELES, 2008).

3.4.3 - *Mentha longifolia*

Nome científico: *Mentha longifolia* (L.) Huds.

Família: *Lamiaceae*

Nomes populares: Hortelã-da-folha-comprida, hortelã-silvestre.

Hábito: Herbácea

Sobre: Representada pela Figura 4, é uma planta com altura de 25 a 117 cm, com raízes espalhadas, caules eretos, às vezes divididos geralmente felpudo, com pelos mais longos que se destacam dos demais. Folhas lanceolado, raramente oval, sentado, geralmente com dentes bem espaçados, de superfície lisa, com nervuras centrais e laterais marcadas, face inferior esbranquiçada e felpuda, superfície superior com cerdas verdes claras dispersas. Inflorescência em espigas densas e de contorno cilíndrico. Flores com pecíolo de 1-1,5 mm. Cálice verde, às vezes roxo na parte superior, com tubo peludo; dentes os inferiores um pouco mais longos que os superiores, ciliados. Corolla rosa, com lóbulos sendo o superior entalhado. Nozes, elipsóides a subtrigonais, com superfície de inserção ampla e esbranquiçada, papilosa, de cor marrom (SILVA *et al.*, 2023).

Figura 4 – Imagem da espécie *Mentha longifolia*.



Fonte: Andreas Rockstein, Jardim Botânico UTAD, Flora Digital de Portugal (2017).

Propriedades e Indicações populares: Utilizada na fitoterapia, no fortalecimento do sistema imunológico e no tratamento de tosses, resfriados, gripes, feridas e gânglios inchados (EL-BADRY *et al.*, 2010)

Principais metabólitos secundários: No estudo realizado por El-Badry e colaboradores (2010) a composição química dos diferentes extratos foi analisada por infravermelho. Nessa análise, o mentol foi o principal componente predominante do óleo essencial de *M. longifolia* extraído por etanol, enquanto a mentona foi o principal componente predominante do óleo essencial extraído por clorofórmio (EL-BADRY *et al.*, 2010).

3.4.4 - *Mentha spicata*

Nome científico: *Mentha spicata* L.

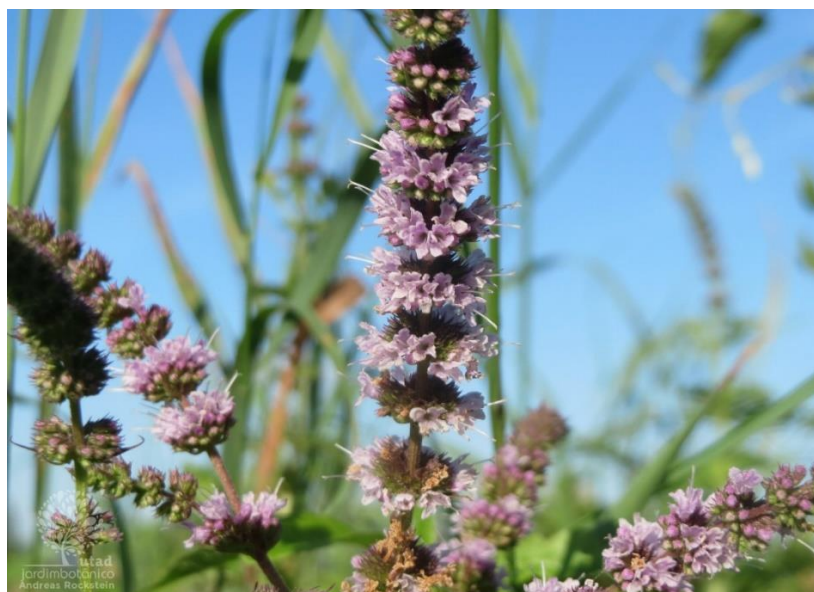
Família: *Lamiaceae*

Nomes populares: Hortelã de jardim

Hábito: Herbácea

Sobre: Representada pela Figura 5, essa planta é um híbrido oriundo da menta de folhas grandes (*M. longifolia*) e a menta de folhas circulares (*M. suaveolens*). Essa espécie cresce até os 30 a 45 cm de altura, possui folhas lanceoladas, quase sem pecíolo e de uma cor verde brilhante. As flores são lilases, dispostos em espiga terminal (ADJUNTO, 2008; PAGE, STEARN, 1985)

Figura 5 – Imagem da espécie *Mentha spicata*.



Fonte: Andreas Rockstein, Jardim Botânico UTAD, Flora Digital de Portugal (2017).

Propriedades e Indicações populares: anti-hemáticas, anti-sépticas, antiespasmódicas, diuréticas e estimulantes (GUERRA, 2005).

Principais metabólitos secundários: No óleo essencial possui mentol, neomentol, isomentol, mentona e ésteres de mentol, monopertenos e sequiterpenos, flavonóides, taninos, ácidos, fenóis e triterpenos (GUERRA, 2005).

3.4.5 - *Mentha x piperita*

Nome científico: *Mentha x piperita* L.

Família: *Lamiaceae*

Nomes populares: Hortelãzinho, hortelã de panela, hortelã de cheiro, hortelã da folha miúda, hortelã da horta, hortelã comum.

Hábito: Herbácea

Sobre: Representada pela Figura 6, essa planta é um híbrido de diversas espécies, provavelmente de *Mentha spicata* L., *M. aquática* L. *M. longifolia* Huds. e *M. rotundifolia* Huds. Essa espécie é uma herbácea estolonífera, aromática, anual, de 30 a 60 cm de altura. Possui folhas em formato oval-lanceoladas e serradas, cor verde-escura a roxa-purpúrea, ligeiramente aveludadas, haste quadrangular. A inflorescência se dá em espiga terminal de flores violáceas, numerosas, curtamente pedunculadas, reunidas em verticílios separados (EMBRAPA, 2001).

Figura 6 – Imagem da espécie *Mentha x piperita*.



Fonte: Isfugl, Jardim Botânico UTAD, Flora Digital de Portugal (2017).

Propriedades e Indicações populares: Distúrbios gastrintestinais, vermífugo (giardíase e amebíase), gases, analgésica, antisséptica, antiespasmódica, anti-inflamatória, tônica, problemas respiratórios.

Principais metabólitos secundários: No óleo essencial possui Mentol (30- 55%), cineol (6-8%), mentona (14-32%), mentofurano, pineno, limoneno e mentonapiperitona (EMBRAPA, 2001).

4 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura fundamentada em artigos científicos que apresentam informação a respeito de plantas do gênero *Mentha* L. e suas aplicações no tratamento da giardíase. Os materiais utilizados como referencial bibliográfico foram extraídos das bases de dados PUBMED, LILACS e Google Acadêmico. Os artigos incluídos na pesquisa foram aqueles que associassem o uso de espécies do gênero *Mentha* L. a atividade antiparasitária contra o protozoário causador da giardíase, tanto em estudos *in vitro* quanto em *in vivo*, utilizando partes das plantas, extratos, óleos essenciais ou metabólitos secundários das mesmas.

Todas as publicações dentro desses parâmetros que se encontravam de livre acesso, independente do ano de publicação, foram sujeitas a análise, tendo como critério de exclusão aquelas que não avaliassem a atividade das espécies botânicas de interesse ao tratamento da giardíase ou que se encontrassem no formato de artigo de revisão bibliográfica. Assim sendo, os descritores para essa pesquisa foram “*Mentha*” and *giardia* and *giardiasis*. Os artigos que atenderam a esses critérios foram avaliados e seus resultados tabulados e discutidos.

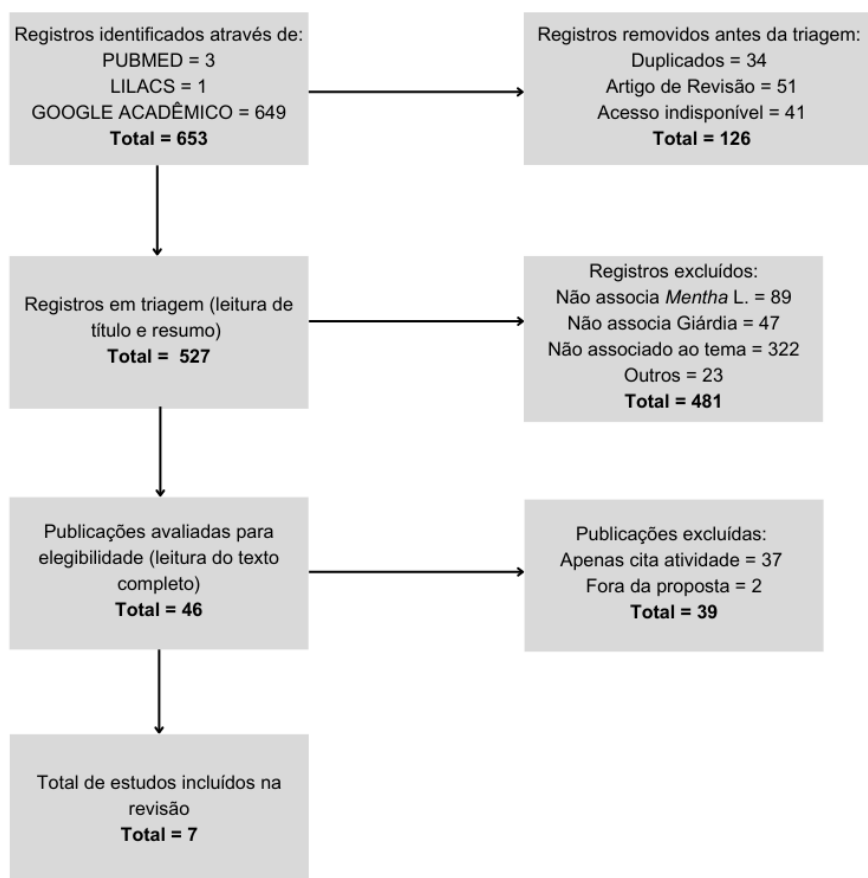
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final do levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed, LILACS e Google Acadêmico, foram identificados 653 artigos científicos ao todo. Contudo, antes da realização da triagem (leitura do título e resumo do artigo científico), foi realizada uma pré-seleção dos artigos, removendo os em duplicata (34), os artigos de revisão de literatura (51) e os que de algum modo não poderiam ser acessados de forma livre e gratuita (41), dessa maneira, 527 registros foram pré-selecionados para a triagem.

Na realização da leitura do título e resumo, a maioria dos trabalhos encontrados não se associavam ao tema principal do estudo (322), alguns, não retratavam as espécies do gênero *Mentha* L. (89) ou não citavam a giardíase no estudo (47), tendo ainda alguns excluídos por outros motivos (23) como acesso indisponível, inconsistência das informações descritas ou não se configuravam como artigos científicos, sobrando apenas 46 publicações avaliadas para elegibilidade (leitura do texto completo).

Após a realização da leitura do texto completo, foi constatado que grande parte dos artigos apenas citavam que as espécies botânicas de interesse possuíam atividade contra a *Giardia* spp. (37), assim sendo, foram removidos aqueles que não se tratavam de estudos *in vivo* ou *in vitro* que avaliassem a atividade de espécies do gênero *Mentha* L. contra o protozoário causador da giardíase, ou que estavam fora da proposta do estudo (2), sendo incluídos apenas 7 estudos na revisão. A figura 7 apresenta o fluxograma do processo de inclusão e exclusão dos artigos analisados.

Figura 7 – Fluxograma de inclusão e exclusão dos artigos científicos nesta revisão de literatura.



Fonte: Autoral.

Dos 7 artigos incluídos, 2 deles se tratavam de estudos *in vivo*, sendo que um deles apresentava um estudo randomizado, aberto, com controle ativo, com o objetivo de avaliar a eficácia da *Mentha crispa* no tratamento da giardíase em humanos, enquanto que o outro tratava-se de um ensaio com animais, avaliando o efeito da *Mentha crispa* em comparativo com o fenbendazol no tratamento de parasitoses em cães e gatos, incluindo a *Giardia* sp. Ambos os artigos *in vivo*, realizaram estudos utilizando a mesma espécie botânica. Os demais artigos abordavam estudos *in vitro*, sendo 3 analisando a atividade da *Mentha x piperita*, 1 deles a *Mentha spicata* e 1 deles a *Mentha longifolia* contra a giardíase.

5.1 Avaliação da atividade *in vivo* das espécies de *Mentha* spp. no tratamento da *Giardia* spp.

Sobre os estudos *in vivo*, um deles avaliou a eficácia da *Mentha crisper* no tratamento da giardíase em humanos. A pesquisa foi desenvolvida por Teles e colaboradores (2011) na Universidade Federal do Ceará. Nesse estudo, foram coletadas amostras coprológicas de 1622 pacientes no período entre maio de 2005 e maio de 2007 que foram submetidas a exames parasitológicos, sendo selecionados 96 pacientes que testaram positivos para *Giardia lamblia* para realização do ensaio. Se tratando de um estudo randomizado, aberto, em paralelo com controle ativo, a fim de verificar a eficácia terapêutica da *M. crisper* no tratamento da giardíase, os pacientes selecionados foram divididos em 2 grupos: o grupo Secnidazol, composto de 50 pacientes que foram tratados com 2 gramas de secnidazol, droga utilizada convencionalmente no tratamento da giardíase, e grupo *M. crisper*, contendo 46 pacientes tratados com 2 gramas de *Mentha crisper*.

Os pacientes que fizeram parte de ambos os grupos, após 7 dias, foram avaliados sua cicatrização por imunoensaio enzimático em amostra fecal fresca. Além disso, foram questionados sobre possíveis efeitos adversos referentes a sua farmacoterapia, além de responderem um questionário que continha questões socioeconômicas e sanitárias. Ao final do estudo, os pacientes do grupo Secnidazol alcançaram uma taxa de cura de 84%, sendo bem maior que o do grupo *M. crisper* com 47,83% (Tabela 1). O estudo concluiu que apesar da droga vegetal ter eficácia no tratamento da giardíase, essa eficácia é baixa em comparação com outras drogas presentes no mercado, tendo 1,7 mais chance de se obter cura utilizando-se secnidazol em comparativo à planta. Com relação à segurança, a *Mentha crisper* se mostrou menos segura que o secnidazol, uma vez que 50% dos pacientes tratados apresentaram eventos adversos oriundos da utilização da droga vegetal enquanto que 40% apresentaram efeitos adversos com o uso do secnidazol, portanto, o estudo concluiu que essa diferença não foi considerada estatisticamente importante (TELES *et al.*, 2011).

O outro estudo *in vivo* foi realizado por Carlos e colaboradores (2011) que comparou o uso da *Mentha crisper* com o fenbendazol para o tratamento em parasitoses presentes em cães e gatos. A amostra foi derivada 64 animais entre cães e gatos, sendo realizado o exame coproparasitológico de Willis, onde os animais testados positivos (32,81%) foram submetidos ao ensaio clínico. O estudo foi realizado com a separação de dois grupos distintos da amostra positiva: Grupo A, composto por 6 cães e 5 gatos tratados com *Mentha crisper* e o Grupo B, composto

por 4 cães e 6 gatos tratados com fembedazol (Pancur®). Todos os animais submetidos ao ensaio testaram positivos para *Giardia lamblia*, além de testar positivo para outras parasitoses também incluídas no estudo como *Isopora* sp, *Toxocara* sp e *Ancylostoma* sp (CARLOS *et al.*, 2011).

Os animais presentes no Grupo A foram tratados com Xarope de *Mentha crispera*, sendo administrado 10ml para cada cão e 5ml para cada gato, ambos em dose única diária durante 3 dias, sendo repetida o mesmo protocolo após 15 dias. Já os animais do Grupo B, receberam 50mg/kg de fenbendazol por dia, durante 3 dias, repetido o mesmo protocolo após 15 dias assim como o Grupo A. Para acompanhamento da evolução do quadro, foram realizados dois exames parasitológicos, um após o primeiro ciclo do tratamento e outro após o segundo. Os cães presentes no Grupo A, tiveram taxa de cura de 66,67% após primeiro protocolo de administração de *Mentha crispera*, chegando em 100% de cura após o segundo protocolo. Já os cães presentes no Grupo B, tiveram 50% de cura após a primeira administração e 75% após a segunda. Entretanto, um animal que testou positivo após o segundo ciclo tinha testado como negativo após o primeiro, tendo isso em vista, o estudo cita a probabilidade de reinfecção devido à falta de saneamento básico, pois esse animal tinha livre acesso a um açude, ingerindo água do mesmo (CARLOS *et al.*, 2011).

Contudo, todos os gatos presentes em ambos os grupos (A e B) tiveram os resultados positivos tanto após a primeira administração quanto após a segunda. Os autores discutiram que a *Mentha crispera* pode apresentar ineficiência de compostos e/ou da dosagem utilizadas em gatos. Para argumentar a falta de eficácia do fenbendazol em felinos, foi suposto que, a grande quantidade de animais presentes na mesma gaiola, com bebedouros e comedouros em comum, favoreceu a transmissão e reinfecção do parasita. O estudo aborda que tanto a *Mentha crispera*, quanto o fenbendazol foram eficientes contra as parasitoses presentes em animais após a primeira administração, sendo eficiente a partir da segunda administração para *Giardia* spp., concluindo que este, dentre os parasitas analisados, é o mais resistente e com maior taxa de reinfecção (CARLOS *et al.*, 2011).

Tabela 1. Avaliação da atividade da *Mentha crispa* nos estudos *in vivo*.

Autor/Ano	Amostra	Via de administração	Dose e tratamento	Tempo	Espécie de <i>Mentha L.</i>	Atividade anti-giardia	Eventos adversos
TELES <i>et al.</i> , 2011.	2 grupos de Humanos entre 6 e 65 anos de idade: M. crispa (46 pacientes);	Oral	M. crispa: 2000mg de <i>Mentha crispa</i> ou dois comprimidos de 1000mg em dose única	Dose única	<i>Mentha crispa</i>	M. crispa: 22 pacientes, taxa de cura de 47,83%	M. crispa: 23 pacientes ou 50% da amostra
	Secnidazol (50 pacientes).	Oral	Secnidazol: 2000mg ou 2 comprimidos de 1000mg em dose única	Dose única	-	Secnidazol: 42 pacientes, taxa de cura de 84%	Secnidazol: 20 pacientes ou 40% da amostra
CARLOS <i>et al.</i> , 2011.	2 grupos de cães e gatos: Grupo A (6 cães e 5 gatos)	Oral	Grupo A: 10ml de xarope de <i>Mentha crispa</i> para cães e 5ml para gatos	1 vez ao dia durante 3 dias, 15 dias após, repetir o protocolo	<i>Mentha crispa</i>	Grupo A: 4 cães (66,67%) curados após o primeiro protocolo e 6 cães (100%) após o segundo; Gatos todos positivos após primeiro e segundo protocolo, taxa de cura 0%	-
	Grupo B (4 cães e 6 gatos)	Oral	Grupo B: 50mg/kg de Fenbendazol para cães e gatos	1 vez ao dia durante 3 dias, 15 dias após, repetir o protocolo	-	Grupo B: 2 cães (50%) curados após o primeiro protocolo e 3 cães (75%) após o segundo; Gatos todos positivos após primeiro e segundo protocolo, taxa de cura 0.	-

Fonte: Autoral

Levando-se em consideração que os dois estudos *in vivo* apresentaram eficácias diferentes para a utilização da *Mentha crispa* no tratamento da giardíase, é interessante discutir como as abordagens descritas chegaram nesses resultados. A *Mentha crispa* em humanos, apresentou eficácia terapêutica limitada de 47,83% (TELES *et al.*, 2011) quando comparada a modelos animais, chegando a atingir até 100% de eficácia (CARLOS *et al.*, 2011). Entretanto, além de apresentarem modelos *in vivo* diferentes, a posologia aplicada é muito discrepante, principalmente levando-se em consideração a dose total utilizada.

Para que uma droga exerça atividade de maneira segura, é preciso que seja administrada uma quantidade entre a dose mínima eficaz e a dose máxima, durante um período específico, respeitando-se a sua janela terapêutica (PROOST, MEIJER, 1992). A posologia abordada por Teles e colaboradores (2011) foi de 2 comprimidos de *Mentha crispa* em dose única, contudo, a indicada na bula do Giamebil® é de 1 comprimido, 2 vezes ao dia durante 3 dias. Assim sendo, a ineficácia da droga

preconizada pelo estudo pode ser explicada pela posologia abordada pelos pesquisadores, não sendo a indicada normalmente no tratamento da giardíase.

Sobre a relação de toxicidade, no estudo descrito por Teles e colaboradores (2011), a *Mentha crispa* apresentou maior incidência de efeitos adversos (50%), comparados com o secnidazol (40%), portanto, essa diferença foi considerada sem significância pelos autores. O evento mais prevalente no uso de secnidazol foi o gosto metálico no paladar, atingindo cerca de 34% da amostra testada, enquanto no grupo *M. crispa* nenhum paciente relatou esse efeito. Entretanto, 30,34% dos pacientes desse grupo apresentaram dor abdominal enquanto o grupo secnidazol não apresentou nenhum paciente com esse efeito.

Um estudo feito por Dimech e colaboradores (2006) avaliou o extrato hidroalcoólico da *Mentha crispa* sobre a performance reprodutiva em ratos Wistar. Os seus resultados apontam que durante o período de tratamento, não foi observado toxicidade ou morte dos animais. Ademais, os índices reprodutivos, assim como a massa e as morfologias macro e microscópica dos órgãos não foram modificadas pela administração subcrônica do extrato hidroalcoólico de *Mentha crispa*. Dessa maneira, o estudo concluiu que a administração subcrônica do extrato hidroalcoólico de *Mentha crispa* (Giamebil plus®) não possui atividade contraceptiva sobre o sistema reprodutor de ratos Wistar.

Em contrapartida, já foi evidenciado que drogas sintéticas de uso comum no tratamento da giardíase apresentaram efeitos teratogênicos em modelo animal. Em uma revisão sobre a toxicidade não clínica e farmacocinética do albendazol e mebendazol, Dayan (2003) aborda que o albendazol apresentou toxicidade fetal e teratogenicidade em ovelhas, enquanto o mebendazol em ratas (MASSARA, 2006). Dessa maneira, devido ao fato de não apresentar efeitos embriotóxicos em animais, a *Mentha crispa* pode ser uma alternativa para pacientes em estado gestacional ou lactantes. Contudo, ainda não há estudos sobre o efeito dessa droga sobre a gestação em humanos.

5.2 Avaliação da atividade *in vitro* das espécies de *Mentha* spp. no tratamento da *Giardia* spp.

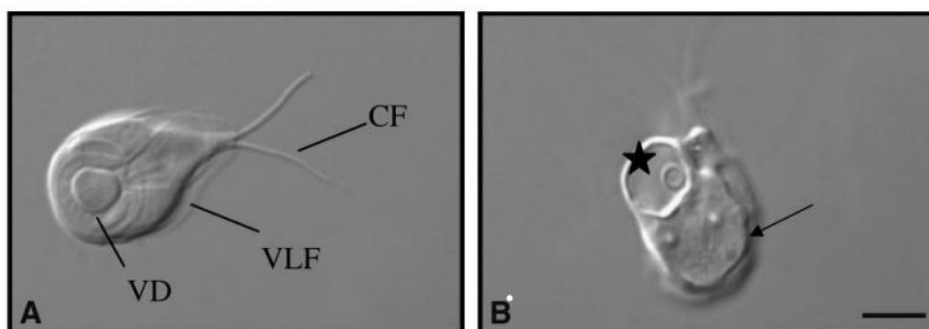
Um parâmetro bastante utilizado em estudos *in vitro* que avaliam citotoxicidade se dá pela determinação de uma medida quantitativa capaz de mensurar a potência

inibitória de componentes e formulações, denominada de IC50. O valor de IC50 corresponde a concentração necessária do objeto de estudo capaz de inibir em 50% a viabilidade do parasita. Contudo, é válido destacar-se que essa medida é inversamente proporcional à citotoxicidade, ou seja, quanto maior o valor de IC50, menos efetiva será essa substância contra o parasita (CUNHA, 2016).

Sobre os estudos *in vitro*, 3 deles avaliaram a atividade da espécie *Mentha x piperita*. O primeiro deles foi realizado por Vidal e colaboradores (2008), descrevendo os efeitos dos extratos e frações de *Mentha x piperita* em trofozoítos de *Giardia lamblia* através de estudos de crescimento, morfologia e aderência. O material empregado no estudo foram: cepas Portland-1 (ATCC 30888) de trofozoítos de *Giardia lamblia*, cultivados axenicamente em meio TYI-S-33; Monocamadas de células epiteliais intestinais IEC-6 (ATCC CRL-1592), cultivadas a 37 °C em Xasks de 25 cm² e cultivadas em meio Dulbecco modiWed Eagle's (DMEM, Sigma Chemical Co., MO, EUA); folhas secas de *Mentha x piperita* (Lin.), obtidas em uma loja especializada em plantas medicinais na cidade de Niterói, estado do Rio de Janeiro, Brasil, em dezembro de 2003 (VIDAL *et al.*, 2008).

O estudo produziu e aplicou extratos metanólico, diclorometano, hexânico e aquoso, apresentando valores de IC50 de 0,8, 2,5 e 9,0 µg/ml após 48 h de incubação, para os três primeiros, respectivamente. O extrato aquoso não apresentou efeitos contra os trofozoítos, tendo IC50 > 100 µg/ml. Levando em consideração as frações empregadas no estudo, a que apresentou melhor atividade foi a de diclorometano IC50 de 0,75 µg/ml após 48 h de incubação (Tabela 2). Os ensaios morfológicos e de adesão mostraram que esta fração causou diversas alterações na superfície da membrana plasmática do parasita (Figura 8) e inibiu a adesão de trofozoítos de *G. lamblia*. A fração aquosa apresentou atividade moderada com IC50 de 45,5 µg/ml. Ensaios citotóxicos mostraram que *Mentha x piperita* não apresentou efeitos tóxicos na linha celular intestinal IEC-6. Os resultados do estudo demonstraram atividade anti*giárdica* de *Mentha x piperita*, indicando seu potencial valor terapêutico contra infecções por *G. lamblia* (VIDAL *et al.*, 2008).

Figura 8 – Trofozoítos de controle de *Giardia lamblia* comparados com células tratadas com fração de diclorometano (DCM) durante 48 h.



Fonte: Vidal *et al.* (2008)

* (A) Trofozoítos de controle de *Giardia lamblia* (parasitas não tratados) vistos por videomicroscopia. VLF, Xange ventro-lateral; CF, Xagella caudal; VD, disco ventral. (B) Trofozoítos de *Giardia lamblia* tratados com 1 g/ml de fração de diclorometano (DCM) durante 48 h.

O segundo estudo foi realizado por Machado e colaboradores (2010), avaliando o efeito de diversos óleos essenciais no desenvolvimento de trofozoítos de *Giardia lamblia*. Neste trabalho, foram investigados os principais componentes de 18 óleos essenciais, dentre eles o óleo essencial de *Mentha cervina*, apresentando os seguintes compostos: Limonene (5.4%), isomenthone (10.6%), pulegone (74.8%), total 99,5% dos compostos identificados. Além do óleo essencial de *Mentha x piperita* com: 1,8-Cineole (5.8%), menthone (9.8%), menthofuran (10.9%), neo-menthol (4.0%), menthol (44.0%), neo-isomenthol (2.9%), pulegone (2.4%), menthyl acetate (7.8%), total de 98,6% (MACHADO *et al.*, 2010).

A pesquisa avaliou a atividade dos 18 óleos sobre a cultura de *G. lamblia* (estirpe WB [ATCC 30957], originalmente de um paciente com diarreia crônica), obtido da American Type Culture Collection, Rockville, MD. Os trofozoítos foram mantidos em cultura axênica a 37°C em 10 mL de meio Diamond TYI-S-33. Para o ensaio de suscetibilidade, os óleos essenciais foram diluídos em dimetilsulfóxido (DMSO) a 100 mg/mL e depois em meio TYI-S-33 para obter uma faixa de concentrações de 10 a 400 µg/mL. O resultado foi definido a partir de uma comparação com o grupo controle, determinando o IC₅₀ dos óleos essenciais em µg.mL⁻¹ com intervalos de confiança de 95% (MACHADO *et al.*, 2010).

Dentre as amostras testadas, a única espécie de *Mentha* L. que mostrou eficácia foi a *Mentha x piperita* com IC₅₀ de 254 µg.mL⁻¹. Levando-se em conta que os óleos essenciais são misturas complexas de compostos presentes em uma ampla

gama de concentrações, valores de IC50 abaixo de 200 µg/mL são indicadores da promissora eficácia dos óleos ou de alguns de seus constituintes como agentes anti-giardíase. Dessa maneira, o estudo afirma que a *Mentha x piperita* expressa atividade contra a *G. lamblia*, entretanto, essa atividade é um pouco limitada (MACHADO *et al.*, 2010).

O terceiro estudo avaliando a atividade da *Mentha x piperita* foi realizado por Najumudin e colaboradores (2018), abordando a atividade anti-giárdica de extratos etanólicos das plantas medicinais *Mentha x piperita*, *Trigonella foenum graecum* e *Solennostemma argel* usadas na medicina tradicional do Sudão em comparação com o metronidazol. As plantas foram compradas no mercado Souk Sinia Markaz no estado de Cartum em 03/01/2017 e a *G. lamblia* usada em todos os experimentos foi retirada de amostras fecais coletadas de pacientes apresentados ao Hospital Bashayir Khartoum-Sudão em janeiro de 2017. 5 mg de cada extrato e composto foram dissolvidos em 50 µl de dimetil sulfoxzida (DMSO) em tubo Eppendorf contendo 950 µl de água destilada estéril para atingir a concentração de 5 mg/ml (5000 ppm). O Metronidazol, foi usado como controle positivo na concentração de 312,5 µl/ml e células não tratadas como controle negativo (NAJUMUDIN *et al.*, 2018).

De acordo com Najumudin e colaboradores (2018), o extrato etanoico de *Mentha x piperita* exibiu atividade moderada contra os trofozoítos de *G. lamblia* com taxa de mortalidade de 79, 86, 88 e 92% para 24, 48, 72 e 96 h, respectivamente. O estudo considerou eficiência moderada devido a outra das espécies testadas (*Trigonella foenum graecum*) apresentar maior taxa de inibição que a *Mentha x piperita*. Entretanto, a planta apresentou eficácia não muito distante ao metronidazol, com taxa de mortalidade de 89, 91, 93 e 100% em tempo de exposição de 24, 48, 72 e 96 h, respectivamente (NAJUMUDIN *et al.*, 2018).

Um dos demais estudos *in vitro* foi realizada por Guerra (2005), avaliando a atividade da *Mentha spicata* além de outras espécies como *Artemisia ludoviciana*, *Chenopodium ambosioides*, *Flourensia cernua*, *Marrubium vulgare* como amebicida, giardicida e bactericida. O estudo computou a capacidade citotóxica dos extratos aquoso, hexânico, acetônico e metanólico das partes aéreas das plantas supracitas utilizando um modelo *in vitro* para protozoários e WBC para bactérias, sendo mensurado através do valor de IC50.

Para obtenção dos extratos, a planta foi submetida aos diferentes agentes extratores durante 7 dias a temperatura ambiente. As formulações foram filtradas e

evaporadas a temperatura ambiente até secar, sendo pesado 0,3 g de cada extrato residual e ressuspensos em 3 ml de etanol absoluto, armazenados em vidro âmbar a -20 °C até o uso. Todos os ensaios foram realizados em triplicata e os valores de IC₅₀ contra *G. lamblia* para os extratos: aquoso, hexânico, acetônico e metanólico foram de 982, 185, 110 e 380 µg.mL⁻¹, respectivamente. Dessa maneira, o estudo demonstrou atividade relativamente baixa dos extratos de *Mentha spicata* contra a giardíase, sendo o acetônico o mais eficaz e o extrato aquoso o de menor efetividade (GUERRA, 2005).

Já a atividade da espécie *Mentha longifolia* foi descrita por El-Badry e colaboradores (2010) na Universidade do Cairo, Egito. O estudo avaliou o efeito dos extratos aquoso, etanólico e clorofórmico de espécies da família *Lamiaceae*, *Mentha longifolia* e *Ocimum basilicum* contra *Entamoeba histolytica* e *Giardia duodenalis*. Os ensaios de suscetibilidade *in vitro* foram realizados utilizando um método de subcultura, onde 5 x 10⁴ trofozoítos de *G. duodenalis* foram incubados na presença dos extratos das plantas analisadas por 48h a 37°C em concentrações entre 5 e 200 µg.mL⁻¹ em DMSO. Cada teste incluiu o metronidazol como controle positivo, um teste controle (meio de cultura mais trofozoítos e DMSO) e um branco (meio de cultura). O estudo também quantificou os metabólitos secundários para cada extrato (EL-BADRY *et al.*, 2010).

A taxa de mortalidade dos trofozoítos (TM) foi descrita em porcentagem nas concentrações 5, 25, 50, 100 e 200 µg/ml para cada extrato de *M. longifolia* contra *G. duodenalis*. Para os extratos aquosos, a TM foi de 0 em todas as concentrações, sendo o valor de IC₅₀ nulo. Já para os extratos etanólicos, os valores encontrados foram de 21.7, 41.7, 58.6, 68.3, e 90%, respectivamente, com o IC₅₀ de 68.18 µg/ml. Já para os extratos clorofórmicos, a TM encontrada foi de 0, 0, 3.3, 8.3 e 11.7%, respectivamente, com IC de 558,3 µg/ml. Nos testes controle negativo, a taxa de mortalidade foi 0% e no metronidazol (controle positivo) de 100%. Dessa maneira, o estudo concluiu que o extrato etanólico de *M. longifolia* apresenta boa atividade contra *G. duodenalis*, já o extrato clorofórmico apresenta atividade relativamente baixa, enquanto o extrato aquoso não apresenta atividade contra o protozoário (EL-BADRY *et al.*, 2010).

Tabela 2. Suscetibilidade da *Giardia* spp. as espécies de *Mentha* spp. nos ensaios *in vitro*.

Autor/Ano	Espécie de <i>Mentha</i> L	Extrato/Fração	Concentração	Tempo	Valor de IC50	Atividade anti-giardia	Toxicidade
VIDAL <i>et al.</i> , 2008.	<i>Mentha x piperita</i>	Extrato Metanólico	-	48 h	0,8 µg/ml	Eficaz	Não apresenta toxicidade na linha celular intestinal IEC-6
		Extrato Diclorometano	-	48 h	2,5 µg/ml	Eficaz	
		Extrato Hexânico	-	48 h	9 µg/ml	Eficaz	
		Extrato Aquoso	-	48 h	<100 µg/ml	Sem eficácia	
		Fração Diclorometano	-	48 h	0,75 µg/ml	Maior eficácia	
		Fração Aquosa	-	48 h	45,5 µg/ml	Eficácia moderada	
MACHADO <i>et al.</i> , 2010	<i>Mentha x piperita</i>	Óleo essencial	10 a 400 µg/ml	48 h	254 µg.mL ⁻¹	Eficácia limitada	Não avaliada
	<i>Mentha cervina</i>	Óleo essencial	10 a 400 µg/ml	48 h	-	Não eficaz	Não avaliada
NAJUMUDIN <i>et al.</i> , 2008	<i>Mentha x piperita</i>	Extrato etanólico	5 mg/ml (5000 ppm)	24 h	-	TM 79% (considerada moderada pelos autores)	Não avaliada
				48 h	-	TM 86% (considerada moderada pelos autores)	
				72 h	-	TM 88% (considerada moderada pelos autores)	
				96 h	-	TM 92% (considerada moderada pelos autores)	
GUERRA <i>et al.</i> , 2005	<i>Mentha spicata</i>	Extrato aquoso	10 a 0,5 mg/mL	72 h	982 µg.mL ⁻¹	Ineficaz	Não avaliada
		Extrato hexânico	5,0 a 0,009 mg/mL	72h	185 µg.mL ⁻¹	Pouco eficaz	
		Extrato acetônico	5,0 a 0,009 mg/mL	72h	110 µg.mL ⁻¹	Moderadamente eficaz	
		Extrato metanólico	5,0 a 0,009 mg/mL	72 h	380 µg.mL ⁻¹	Pouco eficaz	
EL-BADRY <i>et al.</i> , 2010	<i>Mentha longifolia</i>	Extrato aquoso	5 µg/ml	48 h	Nulo	TM 0% em todas	Não avaliada
			25 µg/ml				
			50 µg/ml				
			100 µg/ml				
			200 µg/ml				
		Extrato etanólico	5 µg/ml	48 h	68,18 µg/ml	TM 21,7%	
			25 µg/ml			TM 41,7%	
			50 µg/ml			TM 58,6%	
			100 µg/ml			TM 68,3%	
			200 µg/ml			TM 90%	
		Extrato Clorofórmico	5 µg/ml	48 h	558,3 µg/ml	TM 0%	
			25 µg/ml			TM 0%	
			50 µg/ml			TM 3,3%	
			100 µg/ml			TM 8,3%	
			200 µg/ml			TM 11,7%	

Fonte: autoral.

* (TM) taxa de mortalidade de trofozoítos.

Considerando os resultados pertinentes dos estudos *in vitro*, dentre os extratos, frações e óleos essenciais estudados, as formulações que demonstram maior atividade contra protozoário causador da giardíase são a fração diclorometano da espécie *Mentha x piperita* com IC50 de 0,75 µg/ml, além do extrato metanólico com IC50 de 0,8 µg/ml, extrato diclorometano com IC50 de 2,5 µg/ml e extrato hexânico com IC50 de 9 µg/ml da mesma (VIDAL *et al.*, 2008). O extrato etanólico da *Mentha longifolia* também apresentou boa eficácia, com IC50 de 68,18 µg/ml (EL-BADRY *et al.*, 2010). Apresentaram eficácia moderada o extrato acetônico de *Mentha spicata* com IC50 de 110 µg.mL⁻¹ (GUERRA *et al.*, 2005) e extrato etanólico de *Mentha x piperita* (NAJUMUDIN *et al.*, 2008).

Sobre a comparação entre os diferentes tipos de *Mentha* L., é muito difícil definir qual das espécies botânicas apresentam maior eficácia. Cada estudo se dispões de uma abordagem diferente, com cepas distintas, formulações e exposições diferentes, tornando inviável essa descrição. Entretanto, o trabalho realizado por Machado e colaboradores (2010) avaliou as espécies *Mentha cervina* e *Mentha x piperita* nas mesmas condições. Dessa maneira, dentre as espécies testadas, o óleo essencial da *Mentha x piperita* é considerado mais efetivo contra a *G. lamblia*, com IC50 de 254 µg.mL⁻¹, enquanto o óleo essencial de *Mentha cervina* não apresentou nenhuma inibição do crescimento nas concentrações testadas (MACHADO *et al.*, 2010).

Outra comparação interessante de ser abordada é a interferência dos metabólicos secundários sobre atividade anti-giardia. No estudo realizado por El-Badry e colaboradores (2010), a atividade apresentada por dois extratos diferentes de *M. longifolia* é notória. O extrato com etanol apresentou IC50 de 68,18 µg/ml, enquanto o extrato com clorofórmio apresentou IC50 de 558,3 µg/ml. Nesse mesmo estudo, os dois extratos foram submetidos a análise por infravermelho para identificação dos principais componentes do extrato. Nessa análise, o etanoico teve o seu componente majoritário o mentol, enquanto o clorofórmico, com maior valor de IC50, a mentona. Por esse parâmetro, extratos ricos em mentol apresentam maior atividade anti-giardia que extratos com altos índices de mentona (EL-BADRY *et al.*, 2010).

No estudo realizado por Machado e colaboradores (2010), também é possível avaliar a interferência dos metabólitos secundários na atividade contra a *Giardia* spp. Apesar do estudo abordar espécies diferentes de menta como já foi supracitado, o estudo analisa a composição dos óleos essenciais de cada espécie. Desse modo, a planta que não apresentou atividade tinha o seu óleo essencial composto

majoritariamente de pulegona (74,8%), enquanto a planta que mesmo de forma branda, apresentou atividade contra *Giardia* spp. tinha em seu componente principal o mentol (44%). Ressalta-se então, que composições ricas em mentol apresentam maior atividade sobre a giardíase.

5.3 Limitações da pesquisa.

O estudo realizado apresentou limitações importantes a serem consideradas. Ao realizar o levantamento bibliográfico, foi visto que existem apenas 7 estudos que avaliam a atividade das espécies de *Mentha* spp. contra a giardíase, onde apenas 1 deles se trata de um estudo em humanos. Tendo isso em vista, pode-se concluir que a avaliação da efetividade das espécies de *Mentha* spp. para o tratamento da giardíase em humano ainda é muito limitada, havendo necessidade de mais estudos que validam a utilização destas plantas com à atividade giardicida.

Ademais, a formulação farmacêutica utilizada pelo único estudo realizado em humanos que avalia a atividade de uma espécie de *Mentha* spp. contra a giardíase não é mais comercializada. O medicamento usado em questão era uma formulação a base de *Mentha crisper* e tinha nome de Giamebil®, sendo produzido pela empresa Aspen Pharma. A mesma, emitiu uma nota no seu site www.asphempharma.com.br em uma página chamada “COMUNICADOS DE REATIVAÇÃO DE COMERCIALIZAÇÃO, DESABASTECIMENTO TEMPORÁRIO E DESCONTINUAÇÃO DE PRODUTOS”, nela, a empresa informa que na data 13 de janeiro de 2023 o registro do Giamebil® foi cancelado em todas as apresentações (xarope, solução oral e comprimidos), por decisão comercial da empresa.

Indubitavelmente, há necessidade de mais estudos que validem a utilização dessas espécies botânicas no tratamento da giardíase em humanos. Entretanto, como foi supracitado, o único medicamento a base de *Mentha* spp. existente para uso em humanos não é mais produzido. Deste modo, torna-se ainda mais difícil a realização de outros estudos que avaliam a atividade das espécies de *Mentha* spp. no tratamento da giardíase em humanos.

6 CONCLUSÃO

A giardíase é uma doença parasitária transmitida através da ingestão dos cistos de *Giardia lamblia*. Devido a sua capacidade de formar cistos, além da sua tolerância à cloração, a giardíase é a parasitose com maior taxa de prevalência no mundo todo. Apesar da grande quantidade de drogas que podem ser utilizadas para o seu tratamento, uma parcela desses medicamentos podem gerar efeitos adversos e reações graves, havendo necessidade de novas drogas para auxiliar na sua terapêutica. As plantas do gênero *Mentha* L. possuem um amplo espectro para o tratamento de diversas enfermidades, sendo amplamente utilizadas na medicina popular. Com relação as espécies botânicas do gênero *Mentha* L. testadas nos artigos científicos avaliados nesta revisão da literatura, várias delas apresentaram atividade anti-giárdia, tendo destaque aquelas que apresentaram concentrações elevadas de mentol na sua composição.

Portanto, há necessidade de mais investimentos para desenvolvimentos de novos fármacos utilizando plantas do gênero *Mentha* L., uma vez que essas espécies são promissoras para terapias alternativas no manejo da giardíase sem muitos efeitos colaterais graves quando comparadas com drogas convencionais como albendazol e mebendazol, tendo uma margem maior de segurança e apresentando menor toxicidade ao usuário. Entretanto, apesar da utilização de espécies de *Mentha* spp. serem promissoras no tratamento da giardíase, ainda há necessidade de mais estudos que comprovem essa atividade contra a giardíase, principalmente no desenvolvimento de mais ensaios clínicos em humanos que avaliem essa efetividade.

REFERÊNCIAS

- ADJUTO, E. N. P. Caracterização morfológica e do óleo essencial de seis acessos de hortelãzinho (*Mentha* spp). Tese (Mestrado) Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília. Brasília – DF, p. 79. 2008.
- BELCHIOR, S. *Mentha cervina* L. Insectos e fungos associados Propriedades inseticidas do óleo essencial. Tese (Mestrado) Faculdade de Engenharia Agrônômica, Universidade de Lisboa, Lisboa, p. 90. 2009.
- CARLOS, C.Z. et al. *Mentha crispa* e fembendazol no tratamento de parasitoses: um estudo clínico. **PUBVET**, Londrina, V. 5, N. 39, Ed. 186, Art. 1257, 2011.
- CARVALHO, T. T. R. Estado atual do conhecimento de *Cryptosporidium* e *Giardia*. **Rev. Patol. Trop.** v. 38, n. 1, p. 1-16, 2009.
- CUNHA, L. F. Plantas do cerrado brasileiro: triagem fitoquímica e de atividades biológicas de espécies nativas do município de Diamantina, região do Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais. Tese (Mestrado) Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal dos Vales de Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina. p. 317. 2016.
- DAYAN AD. Albendazol, mebendazol e praziquantel. Revisão da toxicidade não clínica e farmacocinética. **Acta Trop.** v. 86, p. 141-149, 2003.
- Division of Parasitic Diseases (DPD) – Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Giardia*. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/giardia/pathogen.html>>. Acesso em: 30 ago. 2023.
- EL-BADRY, A. A.; AL-ALI, K. H.; EL-BADRY, Y. A. Atividade de *Mentha longifolia* e *Ocimum basilicum* contra *Entamoeba histolytica* e *Giardia duodenalis*. **Sci Parasitol** v. 11, n. 3, p. 109-117, 2010.
- FERNANDES, T. Efeito da Ciclohexilamina Sobre Trofozoítos de *Giardia Lamblia*. Tese (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz. Salvador - BA, p. 78. 2014.
- FONSECA, J. Efeito do Probiótico de *Weissella paramesenteroides* (WpK4) na Infecção Experimental com *Giardia lamblia* (Syn. *G. duodenalis*, *G. intestinalis*) em Gerbils (*Meriones unguiculatus*). Tese (Doutorado em Parasitologia) – Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte - MG, p. 90. 2019.
- FRASON, P. A.; VIEIRA, P. B.; CARLI, G. A.; TASCA, T. *Giardia lamblia*: distribuição de microtúbulos no citoesqueleto de trofozoítos e cistos utilizando taxóide fluorescente. **Revista De Patologia Tropical.** v. 39, n. 1, p. 21-32, 2010.
- GUERRA, M. C. R. Caracterización Parcial De Los Extractos De *Artemisia Ludoviciana*, *Chenopodium Ambosioides*, *Flourensia Cernua*, *Marrubium Vulgare*, *Mentha Spicata* Y Su Determinación Como Actividad Amebicida, Giardicida Y

Bactericida. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Biológicas, Universidad Autonoma de Nuevo Leon, p. 85. 2005.

GUERRANT R.L., WALKER D.H., WELLER P.F. 1999. Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens & Practice. Volume 1. Churchill Livingstone, Philadelphia, p. 685-697.

LIPOLDOVÁ M. Giardia and Vilém Dušan Lambl. **PLoS Negl Trop Dis**. 2014 May 8;8(5):e2686. doi: 10.1371/journal.pntd.0002686. PMID: 24810153; PMCID: PMC4014406.

MACHADO, M *et al*. Effects of Essential Oils on the Growth of Giardia lamblia Trophozoites. **NPC**. v. 5, n. 1, p. 137-141. 2009.

MANDELL, G. L., BENNETT, J. E., DOLIN R. M. Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010.

MASSARA, C. Modernos Conceitos No Controle Da Ascaridíase Com Enfoque No Tratamento. Colección Trabajos Distinguidos, Serie Infectología, v. 9, n. 3, p. 88-105, 2006.

NAJUMUDIN, K.; AYUBU, J.; ELNAZEER AM. Antigiardial activity of some plant extracts used in traditional medicine in Sudan in comparison with metronidazole. **Microbiol Curr Res**. v. 2, l. 4, p. 75-82. 2018.

NASH, T.E.; HERRINGTON, D.A.; LOSONSKY, G.A.; Levine; M. M. Experimental human infections with *Giardia lamblia* . **J Infect Dis** v. 156, p. 974–984, 1987.

PAGE, M.; STEARN, W. T. Hierbas para cocinar. Manuale Jardín Blume. BLUME. The Royal Horticultural Society. Barcelona, Espanha. P.62, 1992.

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

PROOST, Johannes H.; MEIJER, Dirk K. F. MW/Pharm, an integrated software package for drug dosage regimen calculation and therapeutic drug monitoring. **Computers in Biology and Medicine**, v. 22, n. 3, p. 155-163, 1992.

TELES, N. Avaliação da eficácia terapêutica da *Mentha crispera* no tratamento da giardíase. Tese (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará. Fortaleza - CE, p. 161, 2008.

TELES, N.S.B.; FECHINE, F.V.; VIANA, F.A.; VIANA, I.O.; NASCIMENTO, D.F.; LEITE, A.L.; BEZERRA, F.A.; MORAES, M.O.; MORAES, M.E. Evaluation of the therapeutic efficacy of *Mentha crispera* in the treatment of giardiasis. **Contemporary Clinical Trials**, n. 32, p. 809–813, 2011.

THOMPSON, R.C.; MONIS, P.T. Variation in Giardia: implications for taxonomy and epidemiology. **Adv. Parasitol.**, v. 58, p. 69-137, 2004.

VIDAL, F.; VIDAL, J.C.; GADELHA, A.P.R.; LOPES, C.S.; COELHO, M.G.P.; MONTEIROLEAL, L.H. Giardia lamblia: The effects of extracts and fractions from Mentha x piperita Lin. (Lamiaceae) on trophozoites. **Experimental Parasitology**. n. 115, p. 25–31, 2007.

YODER, J.S.; HARRAL, C.; BEACH, M.J. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2010. Giardiasis Surveillance – United States, 2006–2008. MMWR Surveill Sum, v. 59, p. 15–25, 2010.