

INFECÇÃO POR *Giardia intestinalis*: AVALIAÇÃO DOS SINAIS CLÍNICOS E RESISTÊNCIA MEDICAMENTOSA EM CAMUNDONGOS SWISS

INFECTION BY *Giardia intestinalis*: EVALUATION OF THE CLINICAL SIGNS AND DRUG RESISTANCE IN SWISS MICE

Suellen Fernanda Franco⁽¹⁾, Ana Marlla Guilherme Silva⁽¹⁾, Tatiane Izaura Garcia⁽¹⁾, Andressa Chitolina Ramos⁽¹⁾, Cristiane Maria Colli⁽²⁾, Mariana Felgueira Pavanelli^(1,2)

¹Curso de Farmácia, Faculdade Integrado de Campo Mourão.

²Laboratório de Parasitologia Ambiental e de Alimentos, Universidade Estadual de Maringá.

RESUMO

Anualmente, cerca de um bilhão de pessoas desenvolve infecção por *Giardia intestinalis*. Os estudos existentes ainda são inconclusivos quanto à gravidade da infecção e resistência medicamentosa. Este estudo teve como objetivo avaliar os sinais clínicos e estimar a resistência medicamentosa de *Giardia intestinalis* em camundongos Swiss oralmente infectados. Os animais foram infectados com cistos de *Giardia intestinalis* e posteriormente tratados com metronidazol, nitazoxanida, albendazol e secnidazol. Após o início do tratamento, os animais foram avaliados quanto aos sinais clínicos, foi realizado o hemograma e amostras de fezes foram coletadas para contagem de leucócitos. Após a terapia, foram coletadas amostras de fezes para análise parasitológica e extração do DNA com amplificação do gene glutamato desidrogenase (GDH), pela reação em cadeia da polimerase (PCR), em caso negativo este fator foi considerado como controle de cura. O metronidazol curou 100% dos animais, enquanto a nitazoxanida e o secnidazol, 87,5% e o albendazol curou 62,5% dos animais. Observaram-se diferenças nos sinais clínicos entre os grupos quanto à ingestão de ração, água, ganho de peso, ereção de pêlos, fezes diarreicas bem como sangue nas fezes de alguns animais. Não foi observada presença de leucócitos fecais, nem diferenças quanto aos aspectos sanguíneos. *Giardia intestinalis* é infectante para camundongos Swiss e não apresenta características patogênicas. O metronidazol é a melhor opção terapêutica para o tratamento desta parasitose.

Palavras-chave: *Giardia intestinalis*; resistência medicamentosa; sinais clínicos.

ABSTRACT

Annually, around one billion people develops infection by *Giardia intestinalis*. The existing studies have been inconclusive as to the severity of the infection and medicament resistance. This study aimed to value the clinical signs and to appreciate the medicament resistance of *Giardia intestinalis* in Swiss mice in front of antiparasitic. The animals were infected by cysts of *Giardia intestinalis* and subsequently treated with metronidazole, nitazoxanide, albendazole and secnidazole. After the beginning of the treatment, the animals were evaluated as for clinical signs, was performed CBC and stool samples were collected for leukocyte count. After therapy, samples of feces were collected for parasitological analysis and DNA extraction and amplification of the gene glutamate dehydrogenase (GDH), by polymerase chain reaction (PCR), in negative cases this factor was considered as control healing. The metronidazole cured 100 % of the animals, while nitazoxanide and secnidazole, 87.5% and the albendazole has cured 62.5% of animals. Differences were observed in clinical signs between groups regarding the intake of feed, water, weight profit, hairs erection, diarrheal feces and bloody feces in some animals. There was no presence of fecal leukocytes, or differences in the aspects of blood. The *Giardia intestinalis* is infective to Swiss mice and it has not characteristics pathogenic. Metronidazole is the best therapeutic option for the treatment of this parasitosis.

Key Words: *Giardia intestinalis*; drug resistance; clinical signs.

INTRODUÇÃO

Estima-se que anualmente cerca de 1 bilhão de pessoas desenvolva infecção por *Giardia intestinalis*, um protozoário parasito entérico. A prevalência desta enteroparasitose varia entre 20 e 30% nos países em desenvolvimento, acometendo 14,6 até 78,3% das crianças brasileiras (1). A grande incidência nos países em desenvolvimento está diretamente relacionada à falta de condições de higiene e qualidade dos serviços públicos, como rede de água e esgoto, além da elevada densidade populacional, já que a doença é transmitida por meio da via fecal oral (2,3).

Após ingestão dos cistos de *Giardia intestinalis*, estes se dirigem à porção superior do intestino delgado onde permanecem incubados por uma a duas semanas, até o aparecimento ou não de sintomas. Estes quando se manifestam se resumem a perturbações gastrointestinais, como diarreia, síndrome da má absorção e dores abdominais, os quais perduram normalmente por 3 a 4 dias (2,4). O quadro pode evoluir para uma infecção crônica, no qual as fezes adquirem aspecto gorduroso e o paciente pode apresentar flatulência, anemia e anorexia, em virtude da má absorção causada pela presença do parasito aderido às vilosidades intestinais. Nas crianças pode-se observar atraso no desenvolvimento, em função tanto do déficit de absorção de nutrientes quanto pela perda destes na diarreia (5,6).

O tratamento da giardíase é realizado por meio da administração oral de agentes antiparasitários. Diversas classes podem ser utilizadas, como os nitroimidazóis, nitrotiazóis e benzimidazóis (7).

Os nitroimidazólicos são os mais empregados no tratamento da giardíase, com destaque para o secnidazol e metronidazol. Este último é considerado o fármaco de escolha, sendo a droga mais utilizada em todo o mundo em função do seu baixo custo, biodisponibilidade, tolerância e eficácia reconhecida (2,3,7-9) O secnidazol possui boa eficácia por apresentar concentrações plasmáticas elevadas e tempo de meia vida

prolongado, possibilitando sua administração em duas doses ou dose única, tornando-o

vantajoso quando comparado ao metronidazol (10,11).

O albendazol, da classe dos benzimidazólicos, vem sendo utilizado como alternativa de terapia em relação ao metronidazol, desenvolvendo menos efeitos secundários se utilizado em curto prazo (2,10). Pertencente à classe dos nitrotiazóis, a nitazoxanida é uma droga recente também utilizada no tratamento de parasitoses intestinais. Esta tem se mostrado tão eficaz quanto o metronidazol, porém é um medicamento de alto custo não disponível na rede pública de saúde, diferente do metronidazol e albendazol (12).

Existem poucos estudos que enfocam de modo sistemático e comparativo a eficiência destes quimioterápicos na infecção por *Giardia intestinalis*. Inclusive, as opções terapêuticas são limitadas, e, alguns estudos têm demonstrado, *in vitro*, isolados de *Giardia intestinalis* resistentes aos fármacos comumente utilizados (10,13,14). A resistência medicamentosa pode ser atribuída ao uso inadequado e/ou indiscriminado dos antiparasitários e tem sido observada principalmente nos nitroimidazóis, destacando-se entre eles o metronidazol (10).

Levando em consideração a possibilidade de *Giardia intestinalis* ser resistente a estes e outros medicamentos, surge a necessidade de buscar novas alternativas terapêuticas. Já que uma das consequências do não tratamento da giardíase é a síndrome da má absorção, a qual em crianças desnutridas pode contribuir substancialmente para o desenvolvimento de deficiência física e mental (5). Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar os sinais clínicos e estimar a resistência medicamentosa de *Giardia intestinalis* em camundongos Swiss oralmente infectados.

MATERIAL E MÉTODOS

Amostra

Os cistos de *Giardia intestinalis* utilizados neste estudo foram isolados de amostras de fezes de humanos analisadas no Laboratório de Parasitologia Ambiental e de Alimentos da Universidade Estadual de Maringá (UEM).

Animais

Neste estudo foram utilizados 32 camundongos Swiss machos, imunocompetentes, de 21 dias de idade, pesando cerca de 20 g, provenientes do Biotério Central da UEM. Estes animais foram mantidos no biotério da Faculdade Integrado de Campo Mourão - PR em gaiolas com grade zincada, com depósito para ração e garrafa de água (disponibilizados à vontade), e fundo telado para evitar o contato dos animais com suas fezes e uma possível reinfecção durante o experimento. Tais caixas permaneceram em ambiente climatizado (temperatura entre 21 e 23°C), com ciclo claro/escuro de 12 horas e condições de umidade controladas. Após uma semana de adaptação no biotério da Faculdade Integrado se iniciou o experimento.

Infecção dos animais

Previamente à infecção, todos os animais foram submetidos à exame parasitológico de fezes por meio da técnica

de Faust et al. (15) para confirmação da ausência de parasitoses intestinais.

Com exceção do grupo controle negativo, os camundongos dos demais grupos foram infectados com 1.000 cistos de *Giardia intestinalis*. A infecção ocorreu por via intragástrica com auxílio de uma cânula para gavage. Dez dias após a infecção os animais foram acondicionados em gaiolas individuais durante duas horas para a coleta das fezes, as quais foram utilizadas para pesquisa parasitológica por meio da técnica de Faust et al. (15). Este procedimento foi realizado em todos os animais, em dias alternados, até a confirmação da infecção.

Grupos experimentais

Os camundongos foram distribuídos em seis grupos de 8 animais cada e, aqueles animais infectados, com exceção dos pertencentes ao grupo Controle Positivo (CP), foram submetidos à terapia antiparasitária para avaliação da eficácia dos medicamentos. O grupo Controle Negativo (CN) não foi infectado e nem submetido à terapia medicamentosa. Os grupos experimentais, as drogas testadas e os esquemas terapêuticos utilizados encontram-se na Tabela 1. A dosagem das drogas foi estabelecida de acordo com o peso dos animais.

Tabela 1. Grupos experimentais, drogas testadas e esquemas terapêuticos de acordo com a literatura.

Grupo	Nº animais	Tratamento	Esquema terapêutico
CN	8	NaCl 0,85%	0,5 ml/cdgo
CP	8	NaCl 0,85%	0,5 ml/cdgo
Metronidazol	8	Metronidazol	500 mg/kg – 1x ao dia por 7 dias (16)
Nitazoxanida	8	Nitazoxanida	10 mg/kg – 2x ao dia por 3 dias (3)
Albendazol	8	Albendazol	4 mg/cdgo/dia por 5 dias (17)
Secnidazol	8	Secnidazol	200 mg/kg – dose única (16)

CN: Controle Negativo; CP: Controle Positivo

Análise dos sinais clínicos/fisiológicos e achados laboratoriais

Os animais pertencentes aos seis grupos começaram a ser acompanhados uma semana antes do início da terapia antiparasitária quanto à alguns sinais clínicos como: consumo de água e ração, ereção do pêlo, presença de diarreia, peso corporal (com auxílio de uma balança de semi analítica) e temperatura retal, utilizando termômetro digital (18). Este acompanhamento perdurou por 21 dias.

Foi coletado sangue da veia caudal com anticoagulante EDTA para hemograma realizado em contador hematológico (KX-21N – Sysmex). Também fora realizada contagem de leucócitos fecais por meio da coloração de May-Grunwald e Giemsa.

Controle de cura e eutanásia dos animais

Na semana antecedente a eutanásia foi coletada amostras de fezes de todos os animais individualmente e realizada extração do DNA, feita com a utilização do Kit comercial “*PureLink PCR Purification®*” (Invitrogen), conforme as recomendações do fabricante. O DNA extraído foi amplificado em reação de seminested PCR (19), utilizando iniciadores que amplificam o gene de Glutamato Dehidrogenase (GDH) gerando um fragmento de aproximadamente 432 pare de base, o qual foi detectado por meio de eletroforese em gel de poliacrilamida a 5%. Estes testes foram realizados no Laboratório de Parasitologia Ambiental e de Alimentos da Universidade Estadual de Maringá. Adotou-se como critério de cura PCR negativo para o gene (GDH).

Para a eutanásia, todos os animais foram anestesiados/sedados com uma dose de 50mg/kg de cetamina e xilazina 2% por via intramuscular. Após obtenção do plano anestésico, os mesmos foram submetidos à eutanásia por deslocamento crânio-cervical.

Análise dos dados

Os dados foram analisados por ANOVA associado ao Teste de Tukey, com auxílio do *software GraphPad Prism*, versão 5.00.

Aspectos Éticos

Este trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da Faculdade Integrado de Campo Mourão - PR sob o protocolo nº 364.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste trabalho comparou-se, *in vivo*, a ação de quatro drogas frequentemente utilizadas no tratamento da giardíase, além de avaliar os sinais clínicos e achados laboratoriais apresentados pelos animais infectados.

O inóculo utilizado na infecção experimental foi suficiente para a indução da giardíase em todos os animais do estudo. A taxa de cura dos antiparasitários testados encontra-se na Figura 1.

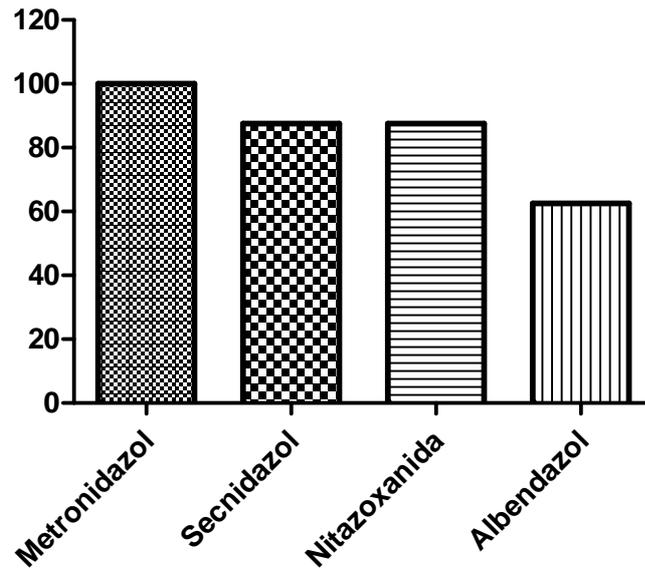


Figura 1. Taxa de cura dos fármacos antiparasitários frente à *Giardia intestinalis*.

A eficácia do metronidazol foi relatada por diversos autores, com taxas entre 60 e 98% para humanos (20,21,22,23,24). Os resultados obtidos por Misra et al. (24) foram os únicos números idênticos aos encontrados em nossa pesquisa com camundongos. Avaliando a eficácia deste fármaco contra *G. muris* em modelos animais, estudos encontraram taxas de cura de 58,3% (16), 63,6% (13) e 97,05% (23). Os valores próximos para os estudos em humanos e animais mostram que os resultados deste estudo podem ser extrapolados para a infecção em humanos.

Trabalhos referentes à eficácia do tratamento da nitazoxanida ainda são bastante escassos, principalmente por se tratar de um medicamento relativamente novo. Em estudo anterior foram encontrado 87% de taxa de cura por nitazoxanida em crianças acometidas por giardíase no Peru (20). Estes dados se assemelham aos encontrados em nosso estudo. Os mesmos autores ainda afirmam que o uso deste fármaco poderia resultar em melhores resultados no tratamento de pacientes com possível resistência ao metronidazol, já que em suas pesquisas, a taxa de cura foi maior para o nitazoxanida do que para o metronidazol. Este protocolo foi implantado na França (26), onde doentes infectados com

SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) e com *Giardia intestinalis* resistente ao metronidazol e albendazol foram tratados com sucesso com a nitazoxanida.

Ao contrário do obtido, estudos em humanos encontraram uma eficácia de 94% para o albendazol (27) e 78,1% para o secnidazol (28). Segundo as diretrizes elaboradas pela Sociedade Brasileira de Medicina da Família e Comunidade (21), o fármaco secnidazol apresenta taxa de cura de 79,4% sete dias após o tratamento e para o albendazol, a taxa é de 90,4% após 14 dias do tratamento, destacando que estes índices foram mensurados sob as mesmas dosagens utilizadas neste estudo.

Os derivados nitroimidazólicos, como o secnidazol, têm se mostrado mais eficazes por apresentarem tempo de meia-vida de 20 horas, possibilitando a utilização de esquemas em dose única (29). O grupo secnidazol deste estudo apresentou cura em 7 dos 8 animais tratados (87,5%), porém essa porcentagem poderia ter sido superior, já que o medicamento foi administrado em dose única e pode não ter sido totalmente ingerido por este animal que permaneceu infectado.

No entanto, ao analisar que o metronidazol mostrou um perfil de 100% de cura, pode-se afirmar que este medicamento continua sendo a melhor opção terapêutica para o tratamento de *Giardia intestinalis*, principalmente quando se considera que as populações mais acometidas são aquelas que vivem em precárias condições de higiene e saneamento básico, e que irão realizar seu tratamento com os medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS).

Alguns sinais clínicos/fisiológicos foram avaliados para investigar a patogenicidade de *Giardia intestinalis* como, consumo de ração, ingestão de água, temperatura, peso corporal e ereção do pêlo.

O consumo de ração dos animais durante o experimento está representado na Figura 2. O grupo secnidazol apresentou uma queda global de 22,5% no consumo de ração. Para esta mesma variável o grupo controle positivo (CP) obteve uma redução de 12% na ingestão de ração, enquanto o grupo controle negativo (CN) aumentou este consumo em apenas 2,5%, estas diferenças não foram significativas ($p > 0,05$). A giardíase pode levar à redução no apetite, principalmente no início da infecção, o que justificaria a redução da ingestão de ração por parte do grupo controle positivo (30).

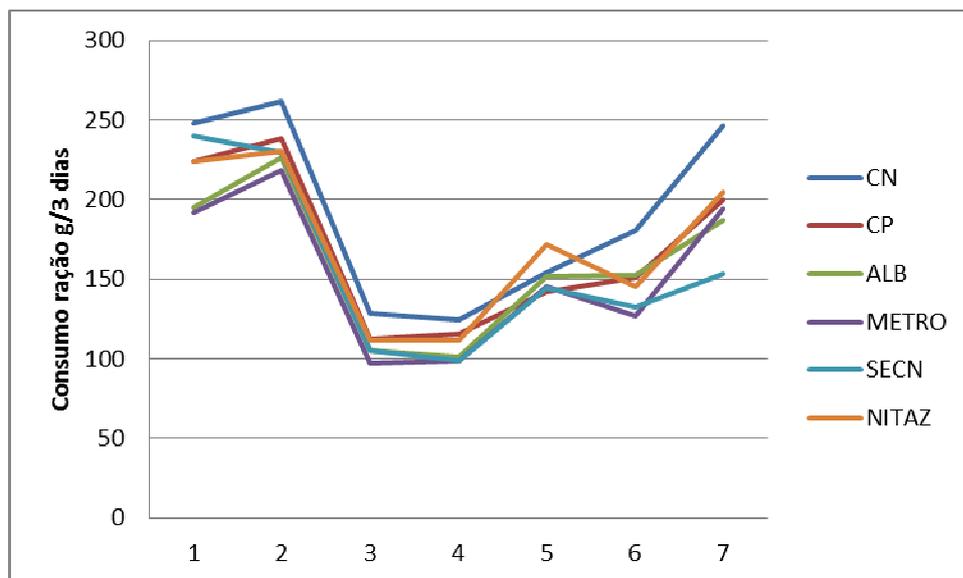


Figura 2. Consumo de ração entre os animais dos diferentes grupos avaliados.

CN: Controle negativo, CP: Controle positivo, ALB: Albendazol, METRO: Metronidazol, SECN: Secnidazol, NITAZ: Nitazoxanida.

Houve diferença no ganho de peso entre os grupos avaliados, entretanto, sem diferenças estatisticamente significativas (Figura 3). O grupo CN teve 35,15% de ganho

de peso, contra 22,95% do grupo CP, corroborando com outros estudos (8,11).

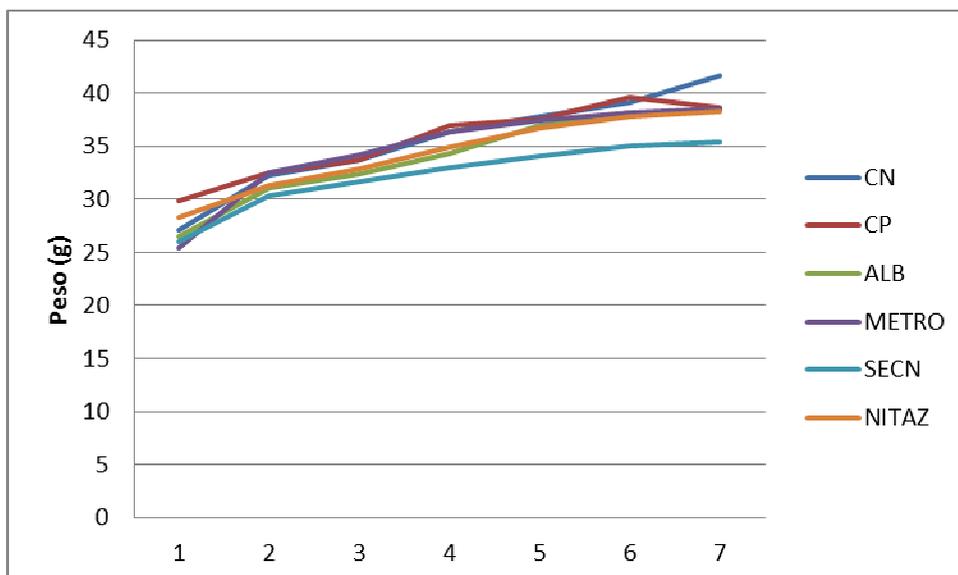


Figura 3. Ganho de peso entre os animais dos diferentes grupos avaliados.

CN: Controle negativo, CP: Controle positivo, ALB: Albendazol, METRO: Metronidazol, SECN: Secnidazol, NITAZ: Nitazoxanida.

É normal que os animais ganhem peso com o decorrer do experimento, visto que estes estão crescendo e se desenvolvendo. No entanto, o menor ganho de peso apresentado pelo grupo controle positivo, quando comparado ao negativo, está diretamente relacionado ao consumo de ração dos diferentes grupos além do fato de os animais apresentarem fezes diarreicas e ocasionalmente melena durante o experimento.

A diarreia, sintoma característico da giardíase em humanos, é causada pela presença do parasito em sua forma de trofozoítio aderido à mucosa intestinal do duodeno e jejuno. A presença do parasito promove um efeito conhecido como “atapetamento”, no qual há um déficit na absorção de água e minerais, contribuindo

para o amolecimento das fezes (30-32). Associada à redução do apetite, há perda de peso corporal nos pacientes acometidos por giardíase, em função dos sintomas gastrointestinais presentes principalmente no início da infecção (30).

Quanto à ingestão de água, o consumo no grupo CP foi crescente no decorrer dos dias, chegando a um aumento de 25% ao final do experimento, assim como o grupo Nitazoxanida que obteve um acréscimo de 20%. O grupo Metronidazol mostrou um perfil de diminuição da ingestão de água de 7%, enquanto que o grupo CN não houve alteração, permanecendo estável durante o experimento (Figura 4). Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada.

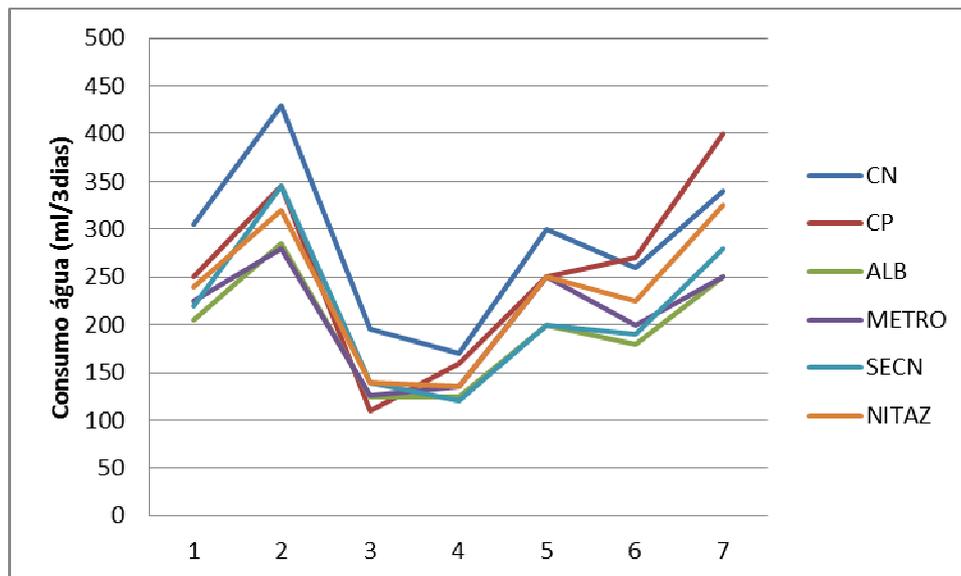


Figura 4. Consumo de água entre os animais dos diferentes grupos avaliados.

CN: Controle negativo, CP: Controle positivo, ALB: Albendazol, METRO: Metronidazol, SECN: Secnidazol, NITAZ: Nitazoxanida.

A literatura não estabelece uma relação entre a alteração na ingestão de água e a doença. No entanto, há relatos de que em raros casos, a giardíase possa levar à desidratação (33). Ao analisar que o grupo CP teve crescimento no consumo de água quando comparado aos outros grupos, acredita-se que em função da desidratação, os animais deste grupo possam ter apresentado polidipsia. Também foi este grupo que apresentou diarreia, manifestação que pode levar à desidratação.

Não foram encontradas diferenças significativas quanto à temperatura retal entre os grupos analisados. Porém, sabe-se que ocasionalmente, a giardíase pode provocar febre (30). No decorrer do experimento, diversos animais do controle positivo apresentaram pêlos eriçados. Estes achados clínicos corroboram com os encontrados por outros autores (11).

Durante a eutanásia, foi possível observar um linfonodo hiperplásico na cavidade abdominal de um animal do grupo CP, sendo este um sinal de resposta inflamatória à alta carga parasitária deste grupo. A presença de hiperplasia linfóide pode ser comum em pacientes infectados e esta pode ou não desaparecer concomitante

a cura (30). Ainda não há uma relação direta entre a presença de linfonodo hiperplásico e infecção por *Giardia intestinalis*, embora estes eventos possam ocorrer ou não em combinação (32).

Quanto à contagem de leucócitos fecais, estes não foram encontrados em nenhum dos grupos avaliados. Uma vez no intestino, o parasito pode levar à uma grande lesão na mucosa (32), o que desencadearia uma reação inflamatória podendo ser manifestada pelo encontro de leucócitos nas fezes. O não encontro dos leucócitos pode indicar que o parasito em questão possui baixa virulência em camundongos.

Na análise dos aspectos sanguíneos, observou-se que todos os animais, inclusive os do grupo CP, apresentaram valores de hemoglobina dentro dos padrões de referência, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Estes valores dentro da normalidade mostram que, apesar do déficit de absorção de nutrientes comum em infectados, não houve prejuízo na absorção dos componentes necessários à síntese de hemoglobina.

Um achado de grande relevância entre os grupos de animais analisados foi a contagem de leucócitos totais (Figura 5).

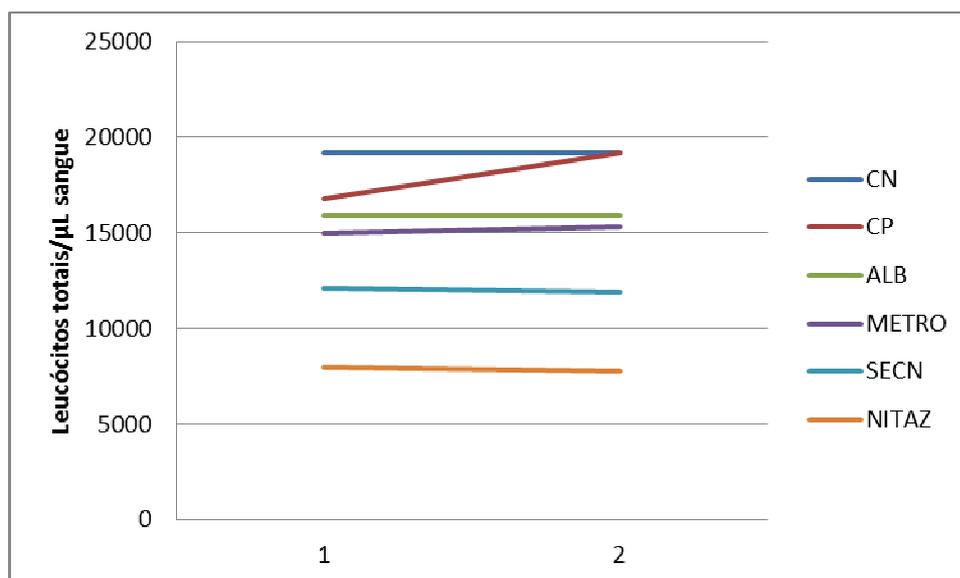


Figura 5. Contagem de leucócitos totais/ μ L de sangue entre os animais dos diferentes grupos avaliados.

CN: Controle negativo, CP: Controle positivo, ALB: Albendazol, METRO: Metronidazol, SECN: Secnidazol, NITAZ: Nitazoxanida.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os antiparasitários Metronidazol, Secnidazol e Nitazoxanida foram os que promoveram diminuição de leucócitos totais significativas quando comparado aos animais infectados e não tratados (p-valor <0,05, <0,01 e <0,001, respectivamente). A eliminação do parasito promove a redução na reação inflamatória, evidenciado pela diminuição dos leucócitos sanguíneos, corroborando outros estudos (25,34).

De acordo com os achados neste estudo, pode-se concluir que *Giardia intestinalis* é infectante para camundongos Swiss, entretanto, não apresenta características muito patogênicas. Além disso, afirma-se que o metronidazol é a melhor opção terapêutica para o tratamento desta parasitose, podendo também ser utilizado nos estudos de experimentação animal para erradicação do parasito em animais de biotério.

REFERÊNCIAS

(1) PEREIRA, M.G.C.; ATWILL, E.R.; BARBOSA, A.P. Prevalence and associated risk factors for *giardia lamblia* infection among children hospitalized for diarrhea in Goiânia, Goiás state, Brazil. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo.**, v.49, n.3, p.139-145, 2007.

(2) UPCROFT, P.; UPCROFT, J. A. Drug Targets and Mechanisms of Resistance in the Anaerobic Protozoa. **Clinical Microbiology Reviews.** v. 14, n. 1, p. 150-164, 2001.

(3) TEJMAN-YARDEN, N.; et al. Impaired Parasite Attachment as Fitness Cost of Metronidazole Resistance in *Giardia*

lamblia. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, v. 55, n. 10, p.4643-4651, 2011.

(4) ALMIRALL, P.; et al. Mebendazole Compared with Secnidazole in the Treatment of Adult Giardiasis: A Randomised, No-Inferiority, Open Clinical Trial. **Journal Of Parasitology Research**, v. 2011, p. 1-6, 2011.

(5) MONAJEMZADEH, S.M.; MONAJEMZADEH, M. Comparison of iron and hematological indices in *Giardia lamblia* infection before and after treatment in 102

children in Ahwaz, Iran. **Med Sci Monit.**, v.14, n.1, p.CR19-23, 2008.

(6) BRINKER, J. C. ; TEIXEIRA, M. C.; ARAUJO, F. A. P.. Ocorrência de *Giardia* sp. em cães e gatos no município de Caxias do Sul, RS. **Revista da FZVA**, Uruguaiana, v. 16, n. 1, p.113-119, 2009.

(7) GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2005.

(8) ARGUELLO-GARCÍA, R.; et al. Variability and variation in drug susceptibility among *Giardia duodenalis* isolates and clones exposed to 5-nitroimidazoles and benzimidazoles in vitro. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**. v.54, p. 711-721, 2004.

(9) MÜLLER, J.; HEMPHILL, A.; MÜLLER, N. Treatment of Giardiasis and Drug Resistance. **In vitro Springer**, v.10, n.4, p.10-21, 2011.

(10) GARDNER, T. B.; HILL, D.R. Treatment of Giardiasis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 14, n. 1, p.114-128, jan. 2001.

(11) SILVA, A. S.; et al. Secnidazole for the treatment of giardiasis in naturally infected cats. **Parasitology International**, v. 60, p.429-432, 2011.

(12) TELES, N. S. B. **Avaliação da eficácia terapêutica da *Mentha crisper* no tratamento da giardiase**. 2008. 163 p. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Curso de Farmacologia, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

(13) LEMÉE, V.; et al. Metronidazole and albendazole susceptibility of 11 clinical isolates of *Giardia duodenalis* from France. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**. v.46, p. 819-821, 2000.

(14) DOWNEY, A. S.; et al. In vitro Activity of pyrvinium pamoate against *Entamoeba histolytica* and *Giardia intestinalis* using radiolabelled thymidine incorporation and an SYBR Green I-based fluorescence assay. **Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 64, n. 4, p. 751-754, 2009.

(15) FAUST, E. C.; et al. A critical study of clinical laboratory technics for the diagnosis of protozoan cysts and helminth eggs in feces. I. Preliminary communication. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 18, p. 169-183, 1938

(16) CRUZ, C. C. P.; FERRARI, L.; SOGAYAR, R. Ensaio Terapêutico na Infecção por *Giardia muris* em Camundongo com Metronidazole, Tinidazole, Secnidazole e Furazolidone. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 30, n. 3, p. 223-228, 1997.

(17) REYNOLDSON, J. A.; THOMPSON, R. C. A.; MELONI, B. P. In Vivo Efficacy of Albendazole against *Giardia duodenalis* in mice. **Parasitology Research**, v. 77, p. 325-328, 1991.

(18) FALKOWSKI, G.J.S.; et al. Parameters for evaluation of clinical trial in mice infected with *Trypanosoma cruzi*. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.64, n.6, p.1539-1546, 2012.

(19) READ, C.M.; MONIS, P.T.; THOMPSON, R.C.A. Discrimination of all genotypes of *Giardia duodenalis* at the glutamate dehydrogenase locus using PCR-RFLP. **Science Direct**. v.4, p.125-130, 2004.

(20) ORTIZ, J. J.; et al. Randomized clinical study of nitazoxanide compared to metronidazole in the treatment of symptomatic giardiasis in children from Northern Peru. **Aliment Pharmacology & Therapeutics**, v.15, p. 1409-1415, 2001.

(21) MANFROI, A.; STEIN, A. T.; CASTRO FILHO, E. D. Abordagem das Parasitoses Intestinais mais Prevalentes na Infância. **Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**. v. 8, p. 1-26, 2009.

(22) ROCKWELL, R. L. *Giardia lamblia* and Giardiasis With Particular Attention to the Sierra Nevada. **Sierra Nature Notes May**, v. 2, n. 2, 2002.

(23) ALIZADEH, A.; et al. Albendazole versus metronidazole in the treatment of patients with giardiasis in the Islamic Republic of Iran. **La Revue de Santé de la Méditerranée orientale**, v. 12, n. 5, 2006.

(24) MISRA, P. K.; et al. A Comparative Clinical Trial Of Albendazole Versus

Metronidazole In Giardiasis. **Indian Pediatrics**, v. 32, 1995.

(25) SILVA, A. S.; et al. Efficacy of drugs against *Giardia muris* in mice *Mus musculus* naturally infected. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 29, n. 1, p. 175-178, 2008.

(26) ABOUD, P.; et al. Successful Treatment of Metronidazole and Albendazole-Resistant Giardiasis with Nitazoxanide in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Clinical Infectious Diseases**, v. 32, 2001.

(27) ROMERO-CABELLO, R.; et al. Random study for the assessment of safety and efficiency of albendazole and metronidazole in the treatment of giardiasis in children. **Revista Latino americana de Microbiologia.**, v.37, n.4, p.315-323, 1995

(28) ESCOBEDO, A. A.; et al. A randomized trial comparing mebendazole and secnidazol for the treatment of giardiasis. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**.v.97, n. 5, p.499-504, jul. 2003.

(29) CIMERMAN, B.; et al. Eficácia e tolerabilidade do secnidazol suspensão versus tinidazol suspensão no tratamento da

giardíase em crianças. **Pediatria Mod.**, v. 35, n. 5, p. 314-318, maio 1999.

(30) ADAM, R.D. The biology of *Giardia* spp. **Microbiology Review**, v.55, p.706-732, 1991.

(31) CARVALHO, M. D. J. S. **Imunodeficiência Comum Variável: Manifestações gastrintestinais a *Giardia lamblia***. 2011. 157 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia Clínica) - Curso de Medicina, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, 2011.

(32) FARTHING, M. J. The molecular pathogenesis of giardiasis. **Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, v. 24, n. 1, p. 79-88, 1997

(33) CAVALINI, P. P.; ZAPPA, V. Giardíase Felina: Revisão de Literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, n. 16, 2011.

(34) SANTOS, J. I.; VITURI, C. L. Some Hematimetric Findings in Human *Giardia lamblia* infection. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.38, n. 2, p. 91-95, 1996.

Enviado: 03/09/2013
Aceito: 11/09/2014
Publicado: 31/03/2015