



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

PACÍFICA PINHEIRO CAVALCANTI

ESTUDO COMPARATIVO, RANDOMIZADO PARA AVALIAR A  
EFICÁCIA TERAPÊUTICA DA *MENTHA CRISPA* E DO SECNIDAZOL  
NO TRATAMENTO DA TRICOMONÍASE

FORTALEZA

2010

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**PACÍFICA PINHEIRO CAVALCANTI**

**ESTUDO COMPARATIVO, RANDOMIZADO PARA AVALIAR A EFICÁCIA  
TERAPÊUTICA DA *MENTHA CRISPA* E DO SECNIDAZOL NO TRATAMENTO DA  
TRICOMONÍASE**

*Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Farmacologia.*

Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

**FORTALEZA**

**2010**

C367e Cavalcanti, Pacífica Pinheiro

Estudo comparativo, randomizado para avaliar a eficácia terapêutica da *Mentha crispera* e do secnidazol no tratamento da tricomoníase / Pacífica Pinheiro Cavalcanti. – Fortaleza, 2010.

157 f. : il.

Moraes Orientador: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza-Ce, 2010.

1. Tricomoníase 2. Ensaio Clínico 3. Eficácia 4. Medicamentos Fitoterápicos 5. Mentha I. Moraes, Maria Elisabete Amaral de (orient.) II. Título

**PACÍFICA PINHEIRO CAVALCANTI**

**ESTUDO COMPARATIVO, RANDOMIZADO PARA AVALIAR A EFICÁCIA  
TERAPÊUTICA DA *MENTHA CRISPA* E DO SECNIDAZOL NO TRATAMENTO DA  
TRICOMONÍASE**

Tese submetida à coordenação do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Farmacologia

Data de Aprovação: 25/01/2010

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)**

Universidade Federal do Ceará - UFC

---

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Gilmara Silva de Melo Santana**

Universidade de Fortaleza – UNIFOR

---

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Janaína Serra Azul Monteiro Evangelista**

Universidade Estadual do Ceará - UECE

---

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Mirna Marques Bezerra**

Universidade Federal do Ceará - UFC

---

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Sylvania Maria Mendes de Vasconcelos**

Universidade Federal do Ceará - UFC

Dedico esse trabalho à minha mãe, Joseli, que sempre acreditou no meu potencial e apoiou todas as minhas escolhas.

“Os sonhos são como uma bússula, indicando os caminhos que seguiremos e as metas que queremos alcançar. São eles que nos impulsionam, nos fortalecem e nos permitem crescer.”

(Augusto Cury)

## AGRADECIMENTOS

A **Deus e Nossa Senhora**, por me abençoarem com uma vida repleta de bênçãos e graças.

À minha mãe, **Joseli**, por todo o seu amor, carinho, dedicação e fortaleza, os quais jamais serão esquecidos.

**Aos meus familiares**, pelo carinho que têm por mim e por incluir-me em suas preces.

À Professora **Claudia dos Reis**, pela sua indescritível ajuda na revisão desse trabalho e por acreditar em mim até mesmo nos momentos em que eu não o fazia.

À Professora **Karenine Cavalcante**, pelo seu companheirismo e singularidade.

Aos meus **amigos-irmãos**, Adriana Sales de Oliveira e Francisco Moacir Pinheiro pela cumplicidade e pelo amor incondicional.

**Aos meus amigos**, pessoas maravilhosas que eu tenho o prazer de conviver, que tornam a minha vida mais plena e feliz.

À minha amiga, **Mariuza**, exemplo de profissional e de companheirismo, por ter começado essa pesquisa e pela extraordinária ajuda na condução desse trabalho.

À **Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes**, minha orientadora, pela confiança, apoio e incentivo a realizar este tão esperado sonho.

**Ao Dr. Manoel Odorico de Moraes**, por ter me apresentado ao mundo da Farmacologia Clínica, pelo incentivo e pelas palavras motivadoras.

**Ao Dr. Fernando Antônio Frota Bezerra**, por ser sempre tão solícito a nos ajudar a sermos melhores tanto no aspecto científico como pessoal.

Às colegas de Pós-graduação **Luciana**, em especial, **Gilmara** pela presteza e disponibilidade sempre muito entusiasmada na colaboração da coleta dos dados.



Ao **Dr.Vagnaldo Fechinni** pela sábia orientação e valiosa ajuda na análise estatística.

À **Dra Jonaína Costa** pelo auxílio na revisão desse trabalho e pela alegria contagiante.

Aos médicos da UNIFAC, **Dra Célia Regina Amaral, Dr. Rodrigo e Dra. Wanda Andrade** pelo subsídio no acompanhamento das voluntárias do estudo.

À **Dra. Mirna**, pelos momentos compartilhados sempre com muito bom humor pela honrosa presença na banca examinadora da defesa desta tese.

**Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará**, por terem transmitido seus conhecimentos com tanta sapiência e dedicação.

A todos que fazem a **Unidade de Farmacologia Clínica**, meu agradecimento por terem colaborado direta ou indiretamente no desenvolvimento desse trabalho e por terem propiciado muitos momentos de alegria e de aprendizado.

**Colegas de Pós-Graduação**, companheiros de tantas batalhas, pelos momentos singulares de aprendizado mútuo e de alegrias compartilhadas.

**As Professoras do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Ceará**, em especial, a Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Ana Fátima Fernandes, por ter cultivado em mim a paixão pela pesquisa pela docência.

À **Fábia, à Flávia e à Maria Teresa**, secretárias da Unidade de Farmacologia Clínica, pela destreza, profissionalismo e sensibilidade em ajudar na resolução das minhas dificuldades cotidianas.

À **Aura**, secretária do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, pelo seu constante sorriso e pela solicitude.

Às professoras **Gilmara Santana, Janaína Serra Azul e Silvania de Vasconcelos** por terem aceitado, tão prontamente, participar da banca de defesa de minha Tese de Doutorado.

A **todas as voluntárias**, que participaram desse estudo, pela confiança e por possibilitarem a concretização deste trabalho.

Aos profissionais da **Maternidade Escola Assis Chateaubriand** que direta ou indiretamente possibilitaram a realização dessa pesquisa.

À Professora **Maria José Paes Santos**, pela orientação, amizade e por sempre me apoiar na seara da vida cotidiana e acadêmica.

A **Universidade Federal de Mato Grosso**, *campus* de Sinop, em especial, os Professores Marco Antônio Araújo Pinto e Júlio Onésio de Melo, pelo incentivo e solicitude.

À **Secretaria de Saúde do Município de Sinop**, em especial, Dr. Walther Esteves de Lima, pela forma tão cativante e competente de compartilhar seus conhecimentos e pela colaboração imprescindível na condução dessa pesquisa.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, ao **Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq)** e ao **Instituto Claude Bernard (InCB)** pelo apoio financeiro.

Ao **Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará**, pelo aprimoramento deste trabalho científico através das críticas e das sugestões.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 01.</b>	Protozoário <i>Trichomonas vaginalis</i> .....	33
<b>Figura 02.</b>	Ciclo biológico do <i>Trichomonas vaginalis</i> .....	35
<b>Figura 03.</b>	Estrutura química do Metronidazol.....	46
<b>Figura 04.</b>	Estrutura química do Secnidazol.....	51
<b>Figura 05.</b>	Planta que constitui o fitoterápico Giamebil®.....	54
<b>Figura 06.</b>	Estrutura química do óxido de piperitenona (1,2-epoxi-pulegona)	56
<b>Figura 07.</b>	Foto do Produto TESTE – Fitoterápico contendo <i>Mentha crispera</i> (Giamebil®).....	71
<b>Figura 08.</b>	Foto do Controle Positivo – Secnidazol (Secnidal®).....	71
<b>Figura 09.</b>	Organograma representando o acompanhamento das voluntárias, quanto à avaliação inicial, randomização, tratamento, pós-tratamento e conclusão do ensaio clínico.....	81
<b>Figura 10.</b>	Proporção de pacientes dos grupos <i>Mentha crispera</i> e Secnidazol conforme o resultado da citologia para <i>Trichomonas vaginalis</i> .....	85
<b>Figura 11.</b>	Proporção de pacientes dos grupos <i>Mentha crispera</i> e Secnidazol conforme o relato de presença ou ausência de corrimento vaginal.....	87
<b>Figura 12.</b>	Proporção de pacientes dos grupos <i>Mentha crispera</i> e Secnidazol conforme o relato de presença ou ausência de odor fétido.....	88
<b>Figura 13.</b>	Proporção de pacientes dos grupos <i>Mentha crispera</i> e Secnidazol conforme o relato de presença ou ausência de dispareunia.....	89
<b>Figura 14.</b>	Proporção de pacientes dos grupos <i>Mentha crispera</i> e Secnidazol conforme o relato de presença ou ausência de disúria.....	90
<b>Figura 15.</b>	Proporção de pacientes dos grupos <i>Mentha crispera</i> e Secnidazol conforme o relato de presença ou ausência de ardor.....	91
<b>Figura 16.</b>	Proporção de pacientes dos grupos <i>Mentha crispera</i> e Secnidazol conforme o relato de presença ou ausência de prurido.....	92

<b>Figura 17.</b> Proporção de pacientes dos grupos <i>Mentha crisper</i> e Secnidazol conforme o relato de presença ou ausência de dor pélvica.....	93
<b>Figura 18.</b> Proporção de pacientes dos grupos <i>Mentha crisper</i> e Secnidazol conforme o relato de ocorrência de eventos adversos totais.....	94
<b>Figura 19.</b> Proporção de pacientes dos grupos <i>Mentha crisper</i> e Secnidazol conforme o relato de gosto metálico.....	98

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 01.** Caracterização sócio-demográfica das voluntárias participantes do ensaio clínico da avaliação da eficácia terapêutica da *Mentha crispa* no tratamento da tricomoníase vaginal.)..... 83
- Tabela 02.** Características das voluntárias participantes do estudo quanto à idade, IMC, pressão arterial sistólica (PAS), e pressão arterial diastólica (PAD) e número de gestações 84
- Tabela 03.** Avaliação da eficácia da *Mentha crispa versus* Secnidazol no tratamento da tricomoníase vaginal, conforme a citologia direta a fresco. Dados expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes nas quais o exame citológico foi negativo ( $P = 0,6120$ ). Diferença entre as proporções = 0,0667 (6,67%); intervalo de confiança de 95% (IC 95%): - 0,058 a 0,192. Risco relativo de 1,074 (intervalo de confiança de 95%: 0,937 a 1,231). 85
- Tabela 04.** Avaliação do efeito da *Mentha crispa versus* Secnidazol em relação à melhora do corrimento vaginal. Dados referentes às avaliações realizadas em 25 pacientes do grupo Secnidazol e 27 voluntárias do grupo *Mentha crispa*, sendo expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes que relataram ausência do corrimento vaginal ( $P = 0,4583$ ). 86
- Tabela 05.** Avaliação do efeito da *Mentha crispa versus* Secnidazol em relação à melhora do odor fétido. Dados referentes às avaliações realizadas em 21 pacientes do grupo Secnidazol e 23 voluntárias do grupo *Mentha crispa*, sendo expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes que relataram ausência do odor fétido ( $P = 1,0000$ )..... 87
- Tabela 06.** Avaliação do efeito da *Mentha crispa versus* Secnidazol em relação à melhora da dispareunia. Dados referentes às avaliações realizadas em 12 pacientes do grupo Secnidazol e 13 voluntárias do grupo *Mentha crispa*, sendo expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes que

	relataram ausência da dispareunia (P = 1,0000).....	88
<b>Tabela 07.</b>	Avaliação do efeito da <i>Mentha crisper</i> versus Secnidazol em relação à melhora da disúria. Dados referentes às avaliações realizadas em 7 pacientes do grupo Secnidazol e 11 voluntárias do grupo <i>Mentha crisper</i> , sendo expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes que relataram ausência da disúria (P = 1,0000).....	89
<b>Tabela 08.</b>	Avaliação do efeito da <i>Mentha crisper</i> versus Secnidazol em relação à melhora do ardor na genitália. Dados referentes às avaliações realizadas em 13 pacientes do grupo Secnidazol e 13 voluntárias do grupo <i>Mentha crisper</i> , sendo expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes que relataram ausência ardor genital (P = 1,0000).).....	90
<b>Tabela 09.</b>	Avaliação do efeito da <i>Mentha crisper</i> versus Secnidazol em relação à melhora do prurido. Dados referentes às avaliações realizadas em 20 pacientes do grupo Secnidazol e 21 voluntárias do grupo <i>Mentha crisper</i> , sendo expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes que relataram ausência do prurido (P = 0,4099).....	91
<b>Tabela 10.</b>	Avaliação do efeito da <i>Mentha crisper</i> versus Secnidazol em relação à melhora da dor pélvica. Dados referentes às avaliações realizadas em 14 pacientes do grupo Secnidazol e 18 voluntárias do grupo <i>Mentha crisper</i> , sendo expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes que relataram ausência da dor pélvica (P = 0,4765).....	92
<b>Tabela 11.</b>	Ocorrência de eventos adversos entre as voluntárias dos grupos teste e referência. Dados expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher, que evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos referência e teste em relação à proporção de voluntárias que referiu algum evento adverso (P = 0,0006).....	94
<b>Tabela 12.</b>	Ocorrência de epigastria entre as voluntárias dos grupos teste e referência. Dados expressos como frequência	95

absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos referência e teste em relação à proporção de voluntárias com queixa de epigastralgia ( $P = 1,0000$ ).....

- Tabela 13.** Ocorrência de náusea entre as voluntárias dos grupos teste e referência. Dados expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos referência e teste em relação à proporção de voluntárias com queixa de náusea ( $P = 0,1945$ )..... 95
- Tabela 14.** Ocorrência de vômito entre as voluntárias dos grupos teste e referência. Dados expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos referência e teste em relação à proporção de voluntárias com queixa de vômito ( $P = 1,0000$ )..... 96
- Tabela 15.** Ocorrência de cefaléia entre as voluntárias dos grupos teste e referência. Dados expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos referência e teste em relação à proporção de voluntárias com queixa de cefaléia ( $P = 1,0000$ )..... 96
- Tabela 16.** Ocorrência de odor desagradável na urina entre as voluntárias dos grupos teste e referência. Dados expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos referência e teste em relação à proporção de voluntárias com queixa de odor desagradável na urina ( $P = 1,0000$ )..... 97
- Tabela 17.** Ocorrência de gosto desagradável entre as voluntárias dos grupos teste e referência. Dados expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos referência e teste em relação à proporção de voluntárias com queixa de gosto desagradável ( $P = 0,4915$ ).. 97
- Tabela 18.** Ocorrência de gosto metálico entre as voluntárias dos grupos teste e referência. Dados expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos referência e teste em relação à proporção de voluntárias com queixa de gosto metálico ( $P < 0,001$ )..... 98

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 01.</b> Especificações das formulações do Produto Teste (Giamebil®) e do Controle Positivo (Secnidol®).....	70
---	----



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

%	Porcentagem
±	Mais ou Menos
β-HCG	Gonadotrofina Coriônica Humana Beta
<	Menor que
≤	Menor ou igual a
a.C.	Antes de Cristo
AIDS/SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cm	Centímetro
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COMEPE	Comitê de Ética em Pesquisa da UFC
CRF	Formulários para Relato de Caso
d.C.	Depois de Cristo
DP	Desvio Padrão
DST	Doença sexualmente transmissível
EA	Evento Adverso
G	Gramma
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IMC	Índice de Massa Corpórea
I.N.R	Índice Internacional Normalizado
I.M	Intramuscular
I.V	Intravenoso
Kg/m <sup>2</sup>	Kilograma por metro quadrado
L	Litro
mg	Miligramma
MEAC	Maternidade Escola Assis Chateaubriand
Min	Minuto
mL	Mililitro

mm	Milímetro
mm <sup>3</sup>	Milímetro Cúbico
mmHg	Milímetro de Mercúrio
MS	Ministério da Saúde
Nº	Número
OMS	Organização Mundial da Saúde
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
S.A	Sociedade Anônima
SAE	Serviço de Atendimento Especializado
SigProj	Sistema de Informação e Gestão de Projetos
TP	Tempo de Protrombina
TPTA	Tempo Parcial de Tromboplastina Ativada
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNIFAC	Unidade de Farmacologia Clínica
UV-VIS	Ultravioleta Visível
WHO	World Health Organization

## RESUMO

**Estudo comparativo, randomizado para avaliar a eficácia terapêutica da *Mentha crisper* e do secnidazol no tratamento da tricomoníase.** Pacífica Pinheiro Cavalcanti. Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará para obtenção do grau de Doutor em Farmacologia.

Tricomoníase é a doença sexualmente transmissível não-viral mais comum no mundo. O tratamento atual dessa patologia compreende o uso de vários fármacos, inclusive fitoterápicos formulados com *Mentha crisper* também têm sido empregados como antiprotozoários. O objetivo desse estudo foi avaliar a eficácia terapêutica e a segurança do fitoterápico contendo *Mentha crisper* (Giamebil®) em pacientes com tricomoníase vaginal. O estudo realizado foi um ensaio clínico do tipo randomizado, paralelo e aberto com 60 voluntárias do sexo feminino, sendo 35 procedentes de Fortaleza/Ceará e 25 da cidade de Sinop/Mato Grosso, que apresentaram exame parasitológico positivo da secreção vaginal para tricomoníase. As pacientes foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos de tratamento, o grupo *Mentha crisper* e o grupo Secnidazol, ambos compostos de 30 voluntárias, os quais foram administrados por via oral, respectivamente, 2 comprimidos de 12 mg de Giamebil® e 2 comprimidos de 1000 mg de Secnidal®, em dose única. O ensaio clínico foi constituído de três etapas: pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento. Ao nível de significância de 5%, não se constatou diferença estatística entre os grupos ( $P=0,6120$ ), pois a proporção de voluntárias com ausência de *T.vaginalis* no grupo Secnidazol foi de 96,67% e a verificada no grupo *Mentha crisper* foi de 90,00%. Os desfechos secundários para a avaliação da eficácia da *Mentha crisper* no tratamento da tricomoníase foram a melhora das queixas clínicas: corrimento vaginal, odor desagradável, ardor genital, disúria, dispareunia, prurido e dor pélvica. Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa ( $P=0,4583$ ) entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes que relataram ausência dessas queixas. Os medicamentos foram considerados bem tolerados, pois nenhuma voluntária necessitou intervenção farmacológica adicional no intuito de controlar ou debelar tal desconforto. Portanto, os eventos adversos foram avaliados como sendo de intensidade leve, manifestando-se uma única vez e com remissão espontânea. Entretanto, os efeitos adversos foram significativamente maiores ( $P = 0,0006$ ) no grupo Secnidazol (66,67%) do que os verificados no grupo *Mentha crisper* (20,00%). Os eventos adversos relatados pelas voluntárias do grupo Secnidazol foram: náusea (16,67%), odor desagradável na urina (3,33%) e gosto metálico, sendo que esse citado por 50% das pacientes evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento ( $P < 0,001$ ). Os eventos referidos pelas voluntárias do grupo *Mentha crisper* foram: epigastralgia, náusea, vômito e cefaléia referidos por 3,33%, enquanto gosto desagradável foi mencionado por 6,67%. Nenhum sinal de toxicidade clínica foi observado no período de tratamento. O presente ensaio clínico concluiu que o fitoterápico contendo *Mentha crisper* apresentou eficácia terapêutica e segurança quando empregado por via oral na dose única de 24mg, apresentando-se como uma alternativa terapêutica segura, eficaz, acessível e de qualidade para o tratamento de pacientes com tricomoníase.

**Palavras-chaves:** Tricomoníase – Ensaio Clínico – Eficácia – Fitoterápico – *Mentha crisper*.

## ABSTRACT

**A randomized comparative study to evaluating the therapeutic efficacy of *Mentha crispera* and secnidazole in the treatment of trichomoniasis.** Pacifica Pinheiro Cavalcanti. Advisor: Prof.. Dr. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Thesis presented to the Post-Graduate Studies in Pharmacology, Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, to obtain a Ph.D. in Pharmacology.

Trichomoniasis is a non-viral sexually transmitted disease most common in the world. The current treatment of this disease includes the use of several drugs, including herbal remedies formulated with *Mentha crispera* have also been used as protozoan. The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of herbal medicine containing *Mentha crispera* in patients with vaginal trichomoniasis. The study was a randomized clinical trial, parallel and opened. It included 60 female volunteers, 35 from Fortaleza - Ceara and 25 from Sinop - Mato Grosso, who had stool examination of vaginal discharge positive for trichomoniasis. Patients were randomly distributed in two treatment groups, the *Mentha crispera* group and the Secnidazole group. Both groups were composed of 30 volunteers, in which, respectively, 2 tablets of 12 mg of herbal Giamebil® and 2 tablets 1000mg Secnidal ® were orally administered in single dose. The clinical trial consisted of three steps: pretreatment, treatment and post-treatment. To significance level of 5%, no difference was found between the groups ( $P = 0.6120$ ), because the proportion of volunteers with no *T.vaginalis* in the Secnidazole group was 96.67% and the proportion found in the *Mentha crispera* group was 90.00%. Secondary endpoints for the evaluation of the effectiveness of *Mentha crispera* in the treatment of trichomoniasis were the improvement of clinical complaints: vaginal discharge, unpleasant odor, genital burning, dysuria, dyspareunia, pelvic pain and itching. It has not been demonstrated statistically significant difference ( $P = 0,4583$ ) between the treatments in the proportion of patients who reported no such complaints. The drugs were considered well tolerated, as no voluntary needed additional pharmacological intervention in order to control or eradicate such discomfort. Therefore, adverse events were assessed as being mild, manifesting itself only once and having spontaneous remission. However, adverse effects were significantly higher ( $P = 0.0006$ ) in the Secnidazole group (66.67%) than those found in the *Mentha crispera* group (20.00%). Adverse events reported by volunteers Secnidazole group were nausea (16.67%), the unpleasant odor in the urine (3.33%) and metallic taste, that was cited by 50% of patients and it showed a statistically significant difference between the treatment groups ( $P < 0.001$ ). The referred events by the volunteers of the *Mentha crispera* group were: epigastric pain, nausea, vomiting and headache reported 3.33%, while unpleasant taste was mentioned by 6.67%. No signs of clinical toxicity observed during treatment. This trial concluded that the herbal medicine containing *Mentha crispera* showed efficacy and safety when used orally at a dose of 24mg, presenting itself as an alternative therapy safe, effective, accessible and with quality for treatment in patients with trichomoniasis.

**Keywords:** Trichomoniasis - Clinical Trials - Efficacy – Drug phytoterapic - *Mentha crispera*.

## SUMÁRIO

<b>DEDICATÓRIA</b>	4
<b>EPIGRAFO</b>	5
<b>AGRADECIMENTOS</b>	6
<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES</b>	9
<b>LISTA DE TABELAS</b>	11
<b>LISTA DE QUADROS</b>	14
<b>LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS</b>	15
<b>RESUMO</b>	17
<b>ABSTRACT</b>	18
<b>SUMÁRIO</b>	19
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	22
<b>1.1 Fitoterápicos</b>	25
1.1.1 Fitoterápicos no Brasil	28
<b>1.2 Tricomoniase</b>	31
1.2.1 O parasito	32
1.2.2 Epidemiologia	33
1.2.3 Transmissão	34
1.2.4 Manifestações clínicas	35
1.2.5 Patogênese	37
1.2.6 Mecanismos de Patogênese	39
1.2.7 Diagnóstico	41
1.2.8 Profilaxia	43
1.2.9 Tratamento	44
1.2.9.1 <i>Metronidazol</i>	45
1.2.9.2 <i>Secnidazol</i>	51
1.2.9.3 <i>Mentha crisper</i>	53
<b>2 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA DO ESTUDO</b>	60
<b>3 OBJETIVOS</b>	63
<b>3.1 GERAIS</b>	63
<b>3.2 ESPECÍFICOS:</b>	63
<b>4 PROTOCOLO DE ESTUDO</b>	65
<b>4.1 Tipo de estudo</b>	65
<b>4.2 Local de realização da pesquisa</b>	65

<b>4.3 Voluntárias da pesquisa I</b>	67
<b>4.4 Seleção das voluntárias</b>	67
4.4.1 Critérios de Inclusão da Paciente	67
4.4.2 Critérios de Exclusão da Paciente	68
4.4.2 Critérios para retirada do estudo	69
<b>4.5 Especialidades farmacêuticas</b>	69
<b>4.6 Delineamento do estudo</b>	72
4.6.1. Primeira visita (Pré-tratamento)	73
4.6.2 Segunda visita (Tratamento – randomização e administração)	73
4.6.3 Terceira visita (Pós-tratamento)	74
<b>4.7 Avaliação da eficácia</b>	74
<b>4.8 Avaliação da segurança dos fármacos testados</b>	75
4.8.1 Eventos adversos	75
<b>4.9 Análise estatística</b>	76
<b>4.10 Aspectos Éticos</b>	77
<b>5 RESULTADOS</b>	80
<b>5.1 Caracterização das voluntárias que participaram do ensaio clínico</b>	80
<b>5.2 Valores basais</b>	83
<b>5.3 Avaliação da eficácia terapêutica</b>	84
<b>5.4 Avaliação da segurança</b>	93
5.4.1 Eventos adversos	93
<b>6 DISCUSSÃO</b>	100
<b>7 CONSIDERAÇÕES GERAIS</b>	115
<b>8 CONCLUSÃO</b>	118
<b>9 REFERÊNCIAS</b>	120
<b>APÊNDICES</b>	136
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	137
APÊNDICE 2 – Lista de randomização	142
APÊNDICE 3 – Formulário de Relato de Caso	144
<b>ANEXOS</b>	156
ANEXO A – Aprovação pelo CEP do projeto “Estudo comparativo, randomizado para avaliar a eficácia terapêutica da <i>Mentha crispa</i> e do secnidazol no tratamento da tricomoníase”.	157

---

## **INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

O mundo assiste hoje a uma reformulação de valores pessoais, valores naturais e ecológicos que retornam com grande força, na determinação de novos preceitos, em todas as áreas do conhecimento científico e da vida prática. Nesse sentido os produtos originários de plantas medicinais ocupam um espaço cada vez maior no mercado.

O Brasil apresenta grande potencial para o desenvolvimento dessa terapêutica, já que possui a maior diversidade vegetal do mundo e uma ampla diversidade étnica, estando o uso de plantas medicinais, vinculado não somente aos conhecimentos tradicionais, mas também aos conhecimentos técnico-científicos associados a este uso. Agrega-se a isto o fato de que a população brasileira deriva predominantemente de negros, índios e imigrantes europeus, que trouxeram, entre seus hábitos, o uso de remédios populares (SIMÕES *et al.*, 1986).

Em todos os continentes, ocorre a comercialização de medicamentos e/ou de preparações a base de plantas medicinais e, em todas as sociedades, existem pessoas que utilizam os medicamentos fitoterápicos para o tratamento das mais variadas enfermidades (DECHAMP, 1999). Estes pacientes recorrem a várias terapias, por diferentes razões, destacando-se a perspectiva da cura, a necessidade de melhorar a sua qualidade de vida, para enfrentar os efeitos antagônicos das terapias convencionais, e para aliviar os sintomas relacionados às suas doenças (POWER *et al.*, 2002).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 80% da população mundial depende ou faz uso de algum tipo de medicina tradicional para suas necessidades básicas de saúde e desta cerca de 85% utilizam alguma planta, seus extratos vegetais e seus princípios ativos na composição medicamentosa. No Brasil pesquisas demonstram que mais de 90% da população já fez uso de alguma planta medicinal (ABIFISA, 2007).



Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde) 65 a 80% da população mundial, especialmente em países em desenvolvimento, ainda confiam nos produtos à base de plantas medicinais no tratamento de suas doenças, ou utiliza a medicina tradicional (ou alternativa, não convencional, não ortodoxa ou medicina complementar) na atenção primária à saúde (RAHMA; SINGHAL, 2002).

Conforme Ferreira (1998), planta medicinal pode ser definida como plantas que possuem atividade biológica, com um ou mais princípios ativos úteis à saúde. E a utilização de medicamentos, suplementos e chás a base destas plantas é caracterizada como fitoterapia.

Corroboramos com Yunes, Pedrosa e Cechinel-Filho (2001) quando afirmam que a fitoterapia representa uma alternativa histórica ao uso de medicamentos sintéticos, pois estes geralmente são considerados de maior custo e apresentam mais eventos adversos. A principal justificativa para o uso desta categoria de produtos se refere ao menor custo do seu desenvolvimento e ao fato de que a grande maioria não se encontra sob proteção patentária, tornando-os uma alternativa terapêutica bastante promissora para países pobres ou em desenvolvimento como o Brasil em vista de possuir um terço da flora mundial.

As plantas medicinais desempenham, portanto, papel muito importante na medicina moderna. Primeiramente porque podem fornecer fármacos extremamente importantes, os quais dificilmente seriam obtidos via síntese química, como por exemplo, os alcalóides da *Papaver somniferum* e os glicosídeos cardiotônicos da *Digitalis* spp. Em segundo lugar, as fontes naturais fornecem compostos que podem ser levemente modificados, tornando-os mais eficazes ou menos tóxicos. Em terceiro lugar, os produtos naturais podem ser utilizados como protótipos para obtenção de fármacos com atividades terapêuticas semelhantes a dos compostos originais (ROBBERS, SPEEDIE, TYLER, 1996).

Estima-se que cerca de 60% dos fármacos com atividades antitumorais e antimicrobianas, já comercializados ou em fase de pesquisa clínica, sejam de origem natural (SHU, 1998).

O exercício da fitoterapia representa uma prática sociocultural da comunidade, que vem sendo aceita e utilizada por médicos do mundo todo, ainda que estes tenham sido formados em instituições pertencentes a um modelo biomédico-farmacológico de atenção à saúde (SILVA, 2003).

Os fitoterápicos são utilizados para várias finalidades, sob diversas combinações (com medicamentos alopáticos, homeopáticos, entre outros) baseados em evidências históricas ou pessoais, onde geralmente não são atribuídos nenhum evento adverso (CALIXTO, 2000; FUNARI; FERRO, 2005).

A segurança e a eficácia desses produtos dependem de diversos fatores, dentre estes se destaca a qualidade do produto comercializado. Segundo Farias (2001), a eficácia é dada pela comprovação, por meio de ensaios farmacológicos pré-clínicos e clínicos, dos efeitos biológicos preconizados para esses recursos terapêuticos, e a segurança é determinada pelos ensaios que comprovam a ausência de efeitos tóxicos.

A expansão da fitoterapia pode ser atribuída a diversos fatores tais como: aos efeitos adversos de fármacos sintéticos, a preferência dos consumidores por tratamentos “naturais”, a validação científica das propriedades farmacológicas de espécies vegetais, o desenvolvimento de novos métodos analíticos colocados à disposição do controle de qualidade, o desenvolvimento de novas formas de preparações e administrações de produtos fitoterápicos, um melhor conhecimento químico, farmacológico e clínico das substâncias e seus derivados, além também do menor custo se comparado com os fármacos sintéticos (CANIGUERAL *et al.*, 2003; VIEIRA, 2001).

Segundo Fuzér e Souza (2003), a utilização de plantas medicinais para produção de medicamentos apresenta uma melhor relação custo/benefício quando comparada aos produtos sintéticos, pois sua ação biológica é eficaz com baixa toxicidade e efeitos adversos, além de apresentar um custo de produção inferior e, conseqüentemente, um preço de venda menor.

Apesar de muitos dos fitoterápicos utilizados no nosso país se mostrarem eficazes ao longo de anos de utilização, uma boa parte dessas substâncias são isentas de estudos que comprovem sua segurança e eficácia. O registro desse tipo de medicamento no Ministério da Saúde deverá estar vinculado à comprovação científica em animais e em seres humanos de tais propriedades (NETTO *et al.*, 2006).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) através da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 48 de 16 de março de 2004 determina que todo medicamento fitoterápico deverá ter comprovado cientificamente a sua eficácia, segurança e qualidade, junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro, podendo servir de referência para o registro de similares (BRASIL, 2004a).

Dentre as inúmeras indicações terapêuticas das plantas medicinais, o uso como tricomonocida viabiliza uma alternativa fácil e acessível para reduzir a morbidade de uma afecção tão importante para a saúde pública. Pois a tricomoníase tem uma distribuição geográfica de amplitude mundial, podendo progredir para quadros patológicos graves.

## **1.1 Fitoterápicos**

De acordo com a Anvisa, considera-se como medicamento fitoterápico aquele obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais. Sua eficácia e segurança são validadas através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecno-científicas em publicações ou ensaios clínicos de eficácia terapêutica. Não é considerado medicamento fitoterápico aquele que, na sua composição, inclua substâncias ativas isoladas, de qualquer origem, nem as associações destas com extratos vegetais (BRASIL, 2004a).

O uso médico dos fitoterápicos na sua forma natural começou, quando os primeiros animais perceberam que certos alimentos vegetais modificavam determinadas funções, como, por exemplo, atividade intestinal e até humor. As culturas humanas organizaram essas observações, e o consumo de ervas passou a ser associado a importantes tradições culturais (DENNEHY; TSOUROUNIS, 2003).

Existem muitas informações sobre o uso histórico e a eficácia de medicamentos fitoterápicos, infelizmente a qualidade dessas informações é muito variável. O compêndio mais completo de recomendações clínicas sobre o uso de fitoterápicos é o da German Commission E (CALIXTO, 2000). No Brasil, o uso de plantas com finalidades medicinais é uma prática muito difundida, seja pelo aspecto econômico, já que geralmente são produtos mais baratos que os medicamentos alopáticos, a facilidade de acesso gerado pela biodiversidade brasileira, bem como a falta de registro de eventos adversos ou a errônea crença que “se é natural, não faz mal” (MATOS, 2000).

Desde os primórdios da civilização, o homem vem desenvolvendo e experimentando o tratamento de doenças através do uso de plantas. Numerosas etapas marcaram a evolução da arte de curar, porém, torna-se difícil delimitá-las com exatidão, já que a medicina esteve longamente associada a práticas mágicas, místicas e ritualísticas (PAGE *et al.*, 2004).

De acordo com Moussatché (1991), os curandeiros foram os primeiros a utilizar as plantas medicinais e observar os seus efeitos curativos. As receitas mais antigas registradas sobre o uso de plantas para fins medicinais datam de aproximadamente 3700 anos a.C. e foram encontradas na pirâmide do faraó Queops, no Egito.

Galeno (Claudius Galenus) nascido em Pérgamo, Ásia Menor, iniciou sua carreira como médico dos gladiadores em Alexandria e mais tarde foi o médico particular do Imperador Marco Aurélio (161 - 180 d.C) em Roma. Desenvolveu a ciência de preparação de medicamentos sendo por isso considerado o “pai das ciências farmacêuticas”. Até os nossos dias, preparações de origem natural são classificadas como “galênicas” (GUILLÉM, 1987; MARGOTA, 1998).

Paracelso preconizava que as plantas medicinais poderiam ser empregadas em medicina dentro de seus três estados: vivas, mortas ou ressuscitadas. A planta viva, principalmente se aromática, modificava o centro ou corpo interior, o seu perfume tonificava todas as inflamações das mucosas respiratórias. A planta colhida podia ser utilizada esotericamente em sumo, em pó,

em infusão, em decocção, em magistério (pela fórmula e preparação mágicas), em tinturas e em quintessência. Um medicamento vegetal seria tanto mais ativo se a pessoa que o manipulasse, além de sadia, tivesse a intenção sincera de curar (GUILLÉM, 1987).

No século XVI, Valérius Cordus escreveu vários tratados contendo inclusive plantas das Américas, sendo considerado o pai da Farmacognosia, termo idealizado por Seydler, em 1815, para designar um dos ramos da Farmacologia que se ocupa em examinar e caracterizar as drogas ou bases medicamentosas de origem natural utilizadas como matéria prima para preparação de medicamentos. (DI STASI, 1996). Ao final do século XIX, o desenvolvimento da química abriu caminho para a pesquisa dos princípios farmacológicos ativos obtidos de fontes naturais. Até 1828, quando Friedrich Wöhler produziu a síntese da uréia a partir de uma substância inorgânica, o cianato de amônio, o homem não concebia como fonte de matéria orgânica qualquer coisa que não fosse vegetal ou animal. Isto significa que, descontado praticamente o século XX, toda a história da medicina encontra-se intimamente ligada às plantas medicinais (GUILLÉM, 1987).

A utilização de plantas na prevenção e cura das doenças, condicionadas a um processo de experimentação empírica que vem se desenvolvendo desde os tempos mais remotos, constitui a base da medicina popular. Em maio de 1978, através de uma resolução de sua XXXI Assembléia Geral, a Organização Mundial de Saúde - OMS, órgão das Nações Unidas, determinou o início de um programa mundial com o fim de avaliar e utilizar estes métodos.

Os fitoterápicos são considerados uma modalidade de terapia complementar ou alternativa em saúde e seu uso tem sido crescente em todo o mundo (Carvalho *et al.*, 2008; Veiga-Junior, 2008; Tindle *et al.*, 2005), principalmente decorrente do amplo comércio em locais públicos e a venda de formas derivadas simples em farmácias, supermercados e outros estabelecimentos; aliado ao difícil acesso da população à assistência médica e farmacêutica, ao elevado custo dos medicamentos industrializados e uma tendência dos consumidores a utilizarem produtos de origem natural decorrente de uma “consciência ecológica” estabelecida nos últimos anos (SIMÕES *et al.*, 1998).

Contudo, é necessário investigar como esses produtos estão sendo oferecidos ao consumidor, de acordo com a legislação específica e critérios estabelecidos cientificamente.

Muitas obras já foram produzidas acerca do uso terapêutico das plantas medicinais do Brasil. Na Universidade Federal do Ceará, o grupo coordenado pelo professor Francisco José de Abreu Matos (*in memoriam*), o Departamento de Química Orgânica e o Departamento de Fisiologia e Farmacologia muito tem contribuído para o entendimento e melhor utilização das plantas de uso popular através de suas caracterizações farmacológicas. Apesar disso, o potencial terapêutico desses vegetais ainda é praticamente inexplorado e desconhecido (SOARES, 2009).

#### 1.1.1 Medicamentos Fitoterápicos no Brasil

Corroboramos com Dantas-Barros, Leite e Ribeiro (2005) ao afirmarem que nos últimos anos, tem-se observado um incremento na utilização de fitoterápicos pela população brasileira, fato este justificado pelo desenvolvimento de fitoterápicos mais seguros e eficazes, bem como pela busca de terapias menos agressivas destinadas ao atendimento primário de saúde.

O sistema público de saúde no Brasil não possui uma política de assistência farmacêutica capaz de suprir as necessidades medicamentosas da população, sobretudo no nordeste brasileiro, onde a população carente apresenta dificuldades para obter os medicamentos essenciais, bem como adoece muito mais (COSENDEY *et al.*, 2000).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, 80% da humanidade não tem acesso ao atendimento primário de saúde, por estarem muito distantes dos centro de saúde ou por não possuírem recursos para adquirir os medicamentos prescritos (ALKERELE, 1993). Para essa população, as terapias alternativas são as principais formas de tratamento, e as plantas medicinais os principais medicamentos (JUNIOR, 2007).

O Brasil possui a maior biodiversidade do planeta, incluindo plantas superiores. São mais de 60 mil espécies das 360 mil existentes em todo o mundo (MORS *et al.*, 2000). A utilização popular das plantas medicinais no Brasil, com fins terapêuticos e rituais religiosos, provém de diferentes origens e culturas, principalmente de índios brasileiros, seitas afro-brasileiras e da cultura africana e européia. O uso e o comércio destes recursos foram estimulados pelas necessidades de uma crescente população que busca alternativas terapêuticas para o cuidado de sua saúde e para seus cultos e tradições religiosas; pela facilidade de acesso devido aos custos elevados da medicina ocidental, aos efeitos colaterais provocados pelos fármacos sintéticos, além do crescente interesse nacional e internacional no potencial terapêutico e econômico que representam e a demanda de novos produtos pela indústria farmacêutica (SIMÕES *et al.*, 1999).

Em Países em desenvolvimento como o Brasil, o uso terapêutico de plantas medicinais e seus manufaturados ajudam a reduzir a importação de fármacos, e ainda incrementam o seu desenvolvimento econômico (FERREIRA, 1998). Além disso, medicamentos derivados de plantas conhecidas tendem a ser mais aceitos pela população, facilitando a adesão ao tratamento (WHO, 1999). No entanto, apesar da vasta flora brasileira e do alto consumo desses medicamentos, muito pouco tem sido feito para estudar novas fontes medicamentosas.

Para a obtenção do registro dos fitoterápicos na Anvisa, esta editou a Resolução RDC nº 48 de 16 de março de 2004, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos, e define como medicamento fitoterápico, (medicamento obtido empregando-se exclusivamente matérias-primas ativas vegetais, e a sua eficácia e segurança é validada através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, documentações tecnocientíficas em publicações ou ensaios clínicos fase III). Além disso, para atingir esta finalidade, necessita-se anteriormente, realizar ensaios pré-clínicos de toxicidade do produto, regido pela resolução RE nº90/2004 da Anvisa (BRASIL, 2004 a,b).

A garantia da qualidade de um fitomedicamento constitui a primeira etapa antes de se testá-lo em seres humanos, devendo-se padronizar a preparação e identificar marcadores para assegurar que é sempre a mesma substância que está

sendo testada. Nesta etapa são exigidas informações gerais da droga vegetal desde sua descrição botânica, parte da planta empregada, testes de identificação, pureza, presença de contaminantes e análise qualitativa e quantitativa do(s) princípio(s) ativo(s) (MORAES *et al.*, 2004).

A segurança deve ser o principal critério na escolha de um fitoterápico. A seleção criteriosa, as análises químicas, os ensaios clínicos e as medidas regulatórias restritivas devem ser seguidas e respeitadas em relação aos fitoterápicos (WHO, 1993). Ensaio clínicos controlados devem confirmar se esses medicamentos são realmente seguros para uso a curto, médio e longo prazo. Não é eticamente aceitável, nem moralmente justificável prescrever fitoterápicos sem a evidência científica de sua qualidade, eficácia e segurança. Portanto, a pesquisa clínica cientificamente conduzida é necessária para proporcionar informações adicionais aos pacientes (SPRIET, 1994).

Apesar de muitas plantas utilizadas com fins medicinais terem seu uso preconizado, existe pouco registro de trabalhos científicos a respeito dos seus princípios ativos, farmacodinâmicos ou eficácia clínica. Para que a eficácia de uma planta seja comprovada cientificamente, vários fatores específicos precisam ser levados em consideração como a falta de dados fitoquímicos, estudos pré-clínicos *in vivo* e *in vitro* e estudos clínicos com relevância, produtos formulados *versus* extrato bruto, entre outros (SOARES, 2009).

No entanto, o conhecimento de alguns preceitos básicos é fundamental para a condução adequada dos ensaios clínicos de eficácia terapêutica com fitoterápicos, como planejamento, randomização e controle (BULPITT, 1993). Recomenda-se que, no caso de fitoterápicos tradicionais, o ensaio clínico seja conduzido de forma a comparar seu efeito com uma terapêutica já estabelecida e reconhecida como eficaz no tratamento da doença avaliada (MORAES; MORAES, 2000). Nessas comparações nem sempre é possível utilizar grupos placebos, seja por questões éticas ou dificuldades técnicas na elaboração de um produto com características organolépticas semelhantes ao fitoterápico empregado.



Na elaboração dos protocolos de pesquisa deve-se ter em mente que os fitoterápicos não são utilizados somente para prevenir, diagnosticar e tratar doenças, mas também para manter a saúde e melhorar a qualidade de vida do paciente (HÖGEL; GAUS, 1995; KELLER, 1996; SPILKER, 1993).

## 1.2 Tricomoníase

*Trichomonas vaginalis* é o agente etiológico da tricomoníase, doença sexualmente transmissível (DST) não-viral mais comum no mundo. De fato a Organização Mundial de Saúde estima-se a ocorrência de 173 milhões de casos novos anualmente (WHO, 2001).

DST são as patologias que podem ser transmitidas por meio do ato sexual, e de acordo com Azulay e Azulay (1998), essas infecções se classificam como: essencialmente assim transmitidas (sífilis, gonorréia e HPV), frequentemente (uretrites não gonocócicas, candidíase, tricomoníase, herpes simples, hepatite B e o HIV) e eventualmente (escabiose, fitiríase).

Esse protozoário tem como habitat o trato genitourinário do homem e da mulher, onde acarreta infecção, não sobrevivendo por muito tempo fora desse sistema. As outras espécies de tricomonídeos encontradas no ser humano são: *Trichomonas tenax*, não patogênico que sobrevive na cavidade bucal humana e também na de chimpanzés e macacos; *Trichomonas homini*, também não-patogênico, habita o trato intestinal humano, e por fim, o *Trichomonas fecalis* foi encontrado em um único paciente, não tendo certeza se o homem seria seu hospedeiro primário (NETO *et al.*, 2008).

O *T. vaginalis* foi descrito pela primeira vez em 1836, quando Alfred Donné médico francês, isolou esse protozoário a partir da secreção vaginal de uma mulher com vaginite. Anos depois, Marchand (1894), Miura (1894) e Dock (1896), de maneiras independentes, observaram este flagelado na uretrite de um homem. (DE CARLI, 2005; ROJAS *et al.*, 2004). Posteriormente em 1916, Hoehne comprovou que esse protozoário era o agente etiológico de uma infecção vaginal específica (MACHADO *et al.*, 2005).

### 1.2.1 O parasito

Segundo Maciel, Tasca e De Carli (2004), o *Trichomonas vaginalis* é uma célula tipicamente elipsóide, piriforme ou oval em preparações fixadas e coradas. Os espécimes vivos são elipsóides ovais, podendo apresentar também formas esféricas. Contrariando o que ocorre na maioria dos protozoários, não há formação de cistos. Possui quatro flagelos anteriores, desiguais em tamanho, e uma membrana ondulante que se adere ao corpo pela costa (Figura 01).

É um organismo anaeróbio facultativo, que cresce perfeitamente bem na ausência de oxigênio, na faixa de pH compreendida entre 5 e 7,5 e em temperaturas entre 20°C e 40°C. Como fonte de energia, o flagelado utiliza a glicose, a maltose e a galactose, sendo capaz de manter o glicogênio em reserva como fonte de energia, fato este importante para o parasito, pois o ambiente vaginal é constantemente modificado por variações de pH e hormonais. Esse protozoário é desprovido de mitocôndrias, mas apresenta grânulos densos que podem ser vistos ao microscópio de luz, os hidrogenossomos, que possuem uma enzima piruvato:ferredoxina oxidorreductase, capaz de transformar o piruvato em acetato pela oxidação fermentativa e liberar adenosina 5'-trifosfato (ATP) e hidrogênio molecular (MACIEL; TASCA; DE CARLI, 2004).

Este protozoário flagelado possui a capacidade de formar pseudópodos que servem para a captura de alimentos e para se fixar em partículas sólidas; porém esses pseudópodos não realizam movimentos amebóides. Os *T. vaginalis* transitam da forma flagelada para amebóide/aderente dependendo da disponibilidade de suprimentos alimentares, que são ingeridos por fagocitose. Estudos mais aprofundados demonstraram que a mudança da forma flagelada para amebóide/aderente, causaria enfraquecimento do tecido epitelial, por consumo de glicogênio da mucosa vaginal, causando a tricomoníase. Essa citotoxicidade do *T. vaginalis* é atribuída ao seu citoesqueleto de actina, que se apresenta em grande quantidade na forma amebóide. Destituído desse citoesqueleto ele não pode formar pseudópodos e conseqüentemente não pode parasitar e se alimentar (GUIMARÃES *et al.*, 2001).



**FIGURA 01** – Protozoário *Trichomonas vaginalis*. (Disponível em: [http://www.trichomoniasis.org/gfx/t\\_vaginalis\\_trophozoites.jpg](http://www.trichomoniasis.org/gfx/t_vaginalis_trophozoites.jpg))

### 1.2.2 Epidemiologia

Verteramo *et al.*, (2008) sugerem que a infecção por *T. vaginalis* pode estar relacionada principalmente a fatores de risco, principalmente, o maior número de parceiros sexuais na vida e a idade avançada. Portanto, práticas preventivas, bem como o diagnóstico precoce e o tratamento adequado desta doença devem ser incentivados no atendimento ginecológico de rotina.

A OMS estimou em 170 milhões de casos de tricomoníase que incidem anualmente afetando pessoas com idades variando entre 15 e 49 anos e com a maioria dos casos (92%) acometendo indivíduos do sexo feminino (GERBASE, 1998). Segundo Hogniberg e Burgess (1994) a taxa de prevalência da infecção é pouco conhecida nos homens, mas é provavelmente é 50% a 60% inferior às mulheres. Essa infecção pode ser autolimitada no sexo masculino, possivelmente devido à uma ação tricomonocida da secreção prostática ou mesmo à eliminação mecânica dos protozoários localizados na uretra, durante o ato miccional.

### 1.2.3 Transmissão

A tricomoníase é a doença de transmissão sexual não-viral mais comum em todo o mundo, sendo que a incidência dessa infecção depende de fatores como idade, atividade sexual, número de parceiros sexuais, coexistência com outras DST, fase do ciclo menstrual, técnicas de diagnóstico e condições sócioeconômicas.

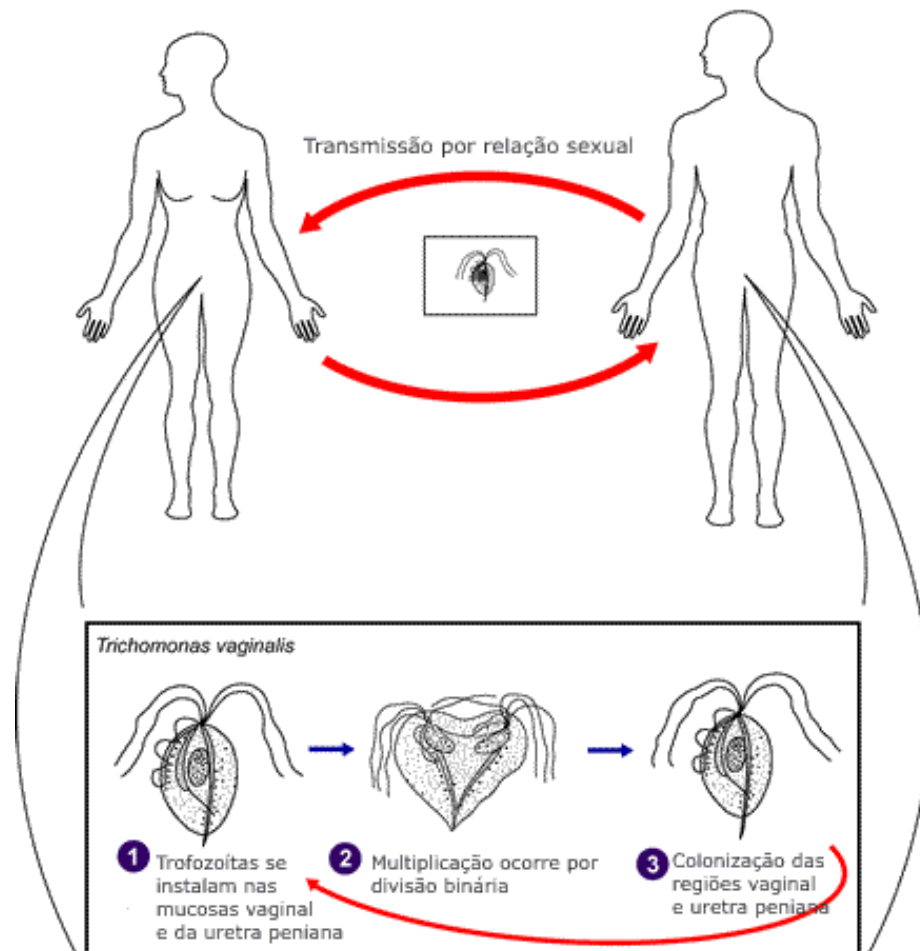
O *T. vaginalis* é transmitido através da relação sexual e pode sobreviver por mais de uma semana sob o prepúcio de um homem saudável, após relação sexual com uma mulher infectada, este se torna o vetor da doença, que ao ejacular os tricomonas presentes na mucosa são carregados à vagina pelo esperma (DE CARLI; TASCA, 2008).

Rein (1995) assegura que o parasita, não tendo a forma cística, é suscetível à dessecação e às altas temperaturas, mas pode viver, surpreendentemente, fora de seu hábitat por algumas horas, sob altas condições de umidade. Sugere-se que o microorganismo possa sobreviver 90 minutos em uma esponja úmida, um a dois dias em urina parada; várias horas em secreções genitais, instrumentos ginecológicos contaminados, em toalhas úmidas e roupas íntimas (MACHADO *et al.*, 2005).

Embora a tricomoníase seja de transmissão sexual, algumas evidências sugerem outras formas de contaminação, como é o caso de que 5% dos neonatos podem adquirir essa patologia verticalmente de suas mães infectadas, bem como essa transmissão pode ocorrer durante a passagem pelo canal de parto. Ressalta que essa parasitose é bem rara na infância, já que a acidez vaginal não favorece o desenvolvimento do agente etiológico. Todavia, quando verificada a presença desse flagelado, a criança deve ser cuidadosamente analisada, verificando possibilidade de abuso sexual (DE CARLI; TASCA, 2008).

Observa-se na adolescência várias alterações fisiológicas que promovem um ambiente suscetível ao desenvolvimento do *T. vaginalis*. Segundo Rey (2008), 80% de adolescentes virgens mostraram-se infectadas, quando as mães estavam

parasitadas pelo *T. vaginalis*, sugerindo uma transmissão não-sexual, mediada por água e fômites.



**FIGURA 02** – Ciclo biológico do *Trichomonas vaginalis* (Disponível em: [http://www.fcfrp.usp.br/dactb/Parasitologia/Arquivos/Genero\\_Trichomonas\\_arquivos/image004.gif](http://www.fcfrp.usp.br/dactb/Parasitologia/Arquivos/Genero_Trichomonas_arquivos/image004.gif))

#### 1.2.4 Manifestações clínicas

Segundo Lecker e Alderete (2000), no sexo feminino, o parasita infecta principalmente o epitélio escamoso do trato genital, apresentando grande variabilidade de manifestações patológicas, desde a apresentação assintomática até uma severa inflamação. Das mulheres infectadas, entre 25% e 50% são assintomáticas, têm pH vaginal normal (3,8 a 4,2) e flora vaginal normal. Ressaltando que um terço das pacientes torna-se sintomático dentro de seis meses.

É uma doença característica da idade reprodutiva e raramente as manifestações clínicas da infecção são observadas antes da menarca ou após a menopausa (PETRIN *et al.*, 1998).

As mulheres com vaginite aguda causada por *T. vaginalis* apresentam frequentemente corrimento devido a infiltração leucocitária. Sendo que a consistência dessa secreção tem uma variação de fino e escasso a espesso e abundante. Salientando que somente 20% dos casos diagnosticados apresentam a clássica leucorréia amarela, abundante, espumosa e mucopurulenta, com odor desagradável e prurido vulvar (LEHKER; ALDERETE, 2000).

Segundo Veronese (2004) as queixas mais comuns de pacientes com tricomoníase compreendem: ardor, disúria, corrimento vaginal amarelado com odor fétido e, eventualmente prurido vulvar com dispareunia. Ao exame especular é corriqueiro detectar hiperemia vulvovaginal, colpíte e conteúdo vaginal bolhoso e fétido (cheirando “a peixe”). Observa-se piora do quadro sintomatológico no período pré-menstrual e após o coito, tendo em vista o aumento do pH, que propicia o melhor desenvolvimento do *T. vaginalis*.

A vagina e a cérvix podem apresentar-se edematosas e eritematosas, com erosão e pontos hemorrágicos na parede cervical, conhecidos como *colpitis macularis* ou cérvix com aspecto de morango, característica essa altamente específica para tricomoníase, embora vista num pequeno percentual de 2% a 5%. A dor pélvica é uma queixa constante de mulheres acometidas com tricomoníase, podendo ser indicativa de doença inflamatória pélvica (GRAM *et al.*, 1992).

Conforme Grostein, Goldman e Cramer (1993), o *T. vaginalis* está relacionado com doença inflamatória pélvica, pois infecta o trato urinário superior, causando resposta inflamatória que destrói a estrutura tubária, e danifica as células ciliadas da mucosa tubária, inibindo a passagem de espermatozóides ou óvulos através da tuba uterina. Mulheres com mais de um episódio de infecção relatado têm maior risco de infertilidade do que aquelas que tiveram um único episódio. Para mulheres com o primeiro episódio antes dos 21 anos, esse risco é duas vezes maior do que para aquelas com o primeiro episódio depois dos 21 anos.

Segundo Gram *et al.* (1992), e Kharsany *et al.* (1993), 39% de mulheres com neoplasia intra-epitelial cervical apresentavam-se infectadas por *T. vaginalis*, sugerindo que a severidade dessa DST pode induzir estados citopatológicos de displasia e/ou metaplasia.

Cotch *et al.*, (1997) afirmam que o *T. vaginalis* pode atuar como vetor para outros patógenos, tendo em vista, que micoplasmas e *Neisseria gonorrhoeae* são fagocitados por esse protozoário, e segmentos de RNA viral tem sido encontrados em certas linhagens do parasito.

Conforme Petrin *et al.*, (1998) a tricomoníase em homens pode se classificar em: infecção assintomática; sintomática aguda, caracterizada por uretrite purulenta abundante; e doença assintomática leve, clinicamente indistinguível de outras causas de uretrite. Diferentemente da mulher, homens infectados com o parasita, por razão desconhecida podem ter infecção autolimitada (LEHKER, ALDERETE, 2000). O zinco é altamente tóxico para *T. vaginalis* e é possível que muitos homens refratários a essa infecção tenham quantidades consideráveis deste metal no fluido prostático (LOPES *et al.*, 2000).

Nos casos sintomáticos, observam-se escasso corrimento, disúria, prurido, ulceração peniana, sensação de queimação imediatamente após a relação sexual. Apesar de raras complicações, estas podem se manifestar como epididimite, infertilidade e prostatite (BOWDEN; GARNETT, 1999).

#### 1.2.5 Patogênese

Rughooputh e Greenwell (2005) afirmam que o *T. vaginalis* é uma das mais comuns DST no organismo feminino, mas é também uma das infecções pouco investigadas. Ao produzir uma ampla gama de enzimas glicosidases e cisteína proteinase, o parasita pode se adaptar facilmente ao ambiente, utilizando DNA e proteínas do hospedeiro para o metabolismo. Devido à capacidade de causar lesões, vaginite e doença inflamatória aguda da mucosa genital, o *Trichomonas vaginalis* pode predispor infecções secundárias, incluindo o HIV e o papilomavírus humano (HPV), o principal responsável pela patogênese do câncer cervical.

Grávidas infectadas por *T. vaginalis* têm alto risco de desenvolver complicações na gravidez. A resposta inflamatória gerada pela tricomoníase pode conduzir direta ou indiretamente a alterações na membrana fetal ou decídua, implicando em ruptura prematura de membrana, parto prematuro, recém-nascido de baixo peso, endometrite pós-parto, feto natimorto e morte neonatal (COTCH *et al.*, 1997).

Além de todas essas comorbidades, o risco de infertilidade é quase duas vezes maior em mulheres com história de tricomoníase comparado com aquelas que nunca tiveram tal infecção. Nos homens existe uma correlação positiva entre a presença desse parasito no trato urogenital e infertilidade, tendo em vista que 10% de homens estéreis são infectados por *T. vaginalis*. Adesão e oclusão tubária são estimadas como as causas de aproximadamente 20% dos casos de infertilidade em países desenvolvidos (GROSTEIN; GOLDMAN; CRAMER, 1993).

Além das complicações reprodutivas decorrentes da infecção por *Trichomonas vaginalis*, como doença inflamatória pélvica, partos prematuros e recém-nascido de baixo peso, a tricomoníase tem sido associada ao aumento na transmissão de outras doenças sexualmente transmissíveis (DST), incluindo a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VAN DER POL; KWOK; PIERRE-LOUIS, 2008). Segundo Kharsany *et al.*(1993), o *T. vaginalis* pode ter um papel crucial no aumento da transmissão do Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV), pois o risco de transmissão de HIV é claramente maior na presença de doença ulcerativa genital e de doença não-ulcerativa, como a tricomoníase.

Nos estudos realizados por Sorvillo *et al.* (2001), a infecção por *T. vaginalis* promove o surgimento de uma agressiva resposta imune celular local com inflamação do epitélio vaginal e da exocérvice em mulheres e da uretra em homens. Essa resposta inflamatória induz uma grande infiltração de leucócitos, incluindo células-alvo do HIV, como linfócitos TCD4+ e macrófagos, aos quais o HIV pode se ligar e ganhar acesso ao organismo. Além disso, esse parasita, frequentemente causa pontos hemorrágicos na mucosa, permitindo o acesso direto do vírus à corrente sangüínea. Desse modo, há um aumento na porta de entrada para o vírus em indivíduos HIV-negativos.



De maneira semelhante, em uma pessoa infectada pelo HIV, os pontos hemorrágicos e a inflamação podem aumentar os níveis de vírus nos fluidos corporais e o número de linfócitos e macrófagos infectados pelo HIV presentes na região genital. Isso resulta em aumento de vírus livres e ligados aos leucócitos, expandindo a porta de saída do HIV. Desse modo, há uma probabilidade oito vezes maior de exposição e transmissão em parceiro sexual não-infectado (SORVILLO *et al.*, 2001).

Lehker e Alderete (2000) evidenciaram um aumento na secreção de citocinas (interleucinas 1, 6, 8 e 10), conhecidas por ampliar a suscetibilidade ao HIV, em indivíduos com tricomoníase enquanto Sorvillo *et al.* (2001), demonstraram um aumento da carga viral na secreção uretral em pessoas infectadas pelo *T. vaginalis*. Ratifica-se que o *T. vaginalis* tem a capacidade de degradar o inibidor de protease leucocitária secretória, um produto conhecido por bloquear o ataque do HIV às células, e este fenômeno também pode promover a transmissão do vírus. Pode-se concluir que mesmo muitos pacientes sendo assintomáticos e, mantendo-se sexualmente ativos, propagam ainda mais a infecção.

Corroboramos com Bowden e Garnett (1999) quando afirmam que essas descobertas sugerem que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado para a infecção por *T. vaginalis* em homens e mulheres podem reduzir significativamente a transmissão do HIV.

### 1.2.6 Mecanismos de Patogênese

De acordo com Rey (2008), a vagina normal é notavelmente resistente às infecções, e a implantação do *T. vaginalis* estaria associado a certas modificações do meio vaginal, como: modificações da flora bacteriana vaginal, diminuição da acidez, diminuição do glicogênio e descamações epiteliais.

O *T. vaginalis* libera aminoácidos que rapidamente se degradam em aminas alcalinas, acarretando aumento do pH vaginal, que, por sua vez, inibe a proliferação de bacilos de Doderlëin, favorecendo a manutenção de um pH vaginal elevado, ideal para seu desenvolvimento (MARTINEZ, 2003).

A interação entre o *T. vaginalis* e o hospedeiro é um processo complexo, no qual estão envolvidos componentes associados à superfície celular do parasito, células epiteliais do hospedeiro e também componentes solúveis encontrados nas secreções vaginal e uretral.

De acordo com Leher e Alderete (2000), as respostas imunes celular e humoral são evidentes em pacientes com tricomoníase. Embora não seja encontrado em todos os pacientes com tricomoníase, o aumento no número de leucócitos polimorfonucleares pode ser detectado facilmente nas secreções. Um contato inicial entre o protozoário e os leucócitos resulta em formação de pseudópodes, em internalização e em degradação das células imunes nos vacúolos fagocitários do parasito.

A aderência e a citotoxicidade exercidas pelos parasitos sobre as células do hospedeiro podem ser ditadas pelos fatores de virulência, como adesinas, cisteína-proteinases, integrinas, *cell-detaching factor* (CDF) e glicosidases. O *T. vaginalis* necessita aderir às células hospedeiras para exercer seus efeitos patogênicos. Porém a possibilidade de exercer essa atividade em cultura de células epiteliais na ausência de citoaderência merece ser considerada, já que produtos secretados pelos parasitos, como glicosidases e CDF, em meios de cultura, têm se mostrado altamente tóxicos a células epiteliais (LÓPEZ *et al.*, 2000).

Alderete e Garza (1988) identificaram quatro proteínas (adesinas) como mediadoras da citoaderência do *T. vaginalis*: AP23, AP33, AP51 e AP65. Sendo posteriormente descoberto que a síntese dessas proteínas é regulada positivamente pela ligação a células epiteliais e pelo ferro (ALDERETE *et al.*, 1998; GARCIA *et al.*, 2003). Outra classe de moléculas implicadas na adesão de *T. vaginalis* é representada por cisteína-proteinases, que são citotóxicas e hemolíticas e apresentam capacidade de degradar IgG, IgM e IgA presentes na vagina (PETRIN *et al.*, 1998; LÓPEZ *et al.*, 2000). O funcionamento das proteinases de superfície também é modulado pelo ferro (LÓPEZ *et al.*, 2000).

Hemácias podem ser fagocitadas pelo *T. vaginalis* para a aquisição de ferro da hemoglobina e também como fonte de ácidos graxos, já que o parasito é

incapaz de sintetizar lipídeos (LEHKER, ALDERETE 1991). A hemólise pode ser mediada pela inserção de poros na membrana da hemácia, formados pela liberação de proteínas do tipo perforinas (possivelmente cisteína-proteinases) ou através da interação entre receptores eritrocitários e adesinas do parasito, o que provoca a aderência entre as células e a eritrofagocitose pelo protozoário (ROSSET *et al.*, 2002).

O *T. vaginalis* ativa a via alternativa do complemento. O muco cervical é deficiente em fatores de complemento e o sangue menstrual representa a única fonte desses na vagina. Enquanto o número de organismos na vagina diminui durante a menstruação, os fatores de virulência mediados pelo ferro contribuem para a exacerbação dos sintomas neste período. O ferro contribui para a resistência ao complemento por regular a expressão de cisteína-proteinases, que degradam a porção C3 do complemento depositada sobre a superfície do organismo. Além disso, o *T. vaginalis* pode se auto-revestir de proteínas plasmáticas do hospedeiro. Esse revestimento impede que o sistema imune reconheça o parasito como estranho (PETRIN *et al.*, 1998).

### 1.2.7 Diagnóstico

A investigação laboratorial é indispensável para o diagnóstico da tricomoníase, tendo em vista que o clássico achado de *colpitis macularis* é observado em somente 2% das pacientes infectadas e a leucorréia espumosa se apresenta em 20% (MACIEL; TASCA; DE CARLI, 2004). Portanto, a partir de um diagnóstico bem definido, planeja-se uma terapêutica adequada, promovendo assim o controle da infecção.

O exame microscópico convencional de preparações a fresco e o de esfregaços fixados e corados, bem como os métodos culturais, são os procedimentos laboratoriais mais empregados no diagnóstico da tricomoníase urogenital.

Um diagnóstico positivo da tricomoníase é geralmente estabelecido pelo exame da secreção genital e/ou ureteral a fresco, mas esse método apresenta uma sensibilidade em torno de 50% a 60% (KISSINGER *et al.*, 2005, SCHEE *et al.*, 1999).

O diagnóstico realizado pelo exame a fresco ou Papanicolaou resulta em baixo percentual de prevalência comparando-se com o diagnóstico por cultura. O método de Papanicolaou usado como ferramenta para diagnóstico de tricomoníase apresenta baixa sensibilidade (61%). Nos casos suspeitos, em populações de baixa prevalência, a cultura deve ser recomendada para confirmação (SWYGARD *et al.*, 2004).

Conforme De Carli e Tasca (2008), as preparações têm o objetivo de aumentar a sensibilidade do exame microscópio direto, empregando como corantes: alaranjado de acridina, Giemsa, Leishman, Diff-Quick, Fontana, ácido periódico de Schiff, imunoperoxidase hematoxilina férrica.

De acordo com Stary *et al.* (2002), o método de cultura é o padrão-ouro para o diagnóstico simples do *T. vaginalis*, pois é um método de interpretação simples, o qual requer somente 300 a 500 tricomonas/mL de inócuo para iniciar o crescimento. Entretanto, são necessários três a sete dias para identificação do parasita, de forma que os indivíduos infectados continuam transmitindo a infecção, além de ser mais cara do que o exame a fresco, sendo raramente utilizada na rotina laboratorial. Os principais meios de cultura usados são: Johnson & Trussel, 1943 (CPLM), o de Kupferberg, Johnson & Sprince, 1948 (STS) e o de Diamond, 1957 (TYM) (HEINE *et al.*, 1997). A cultura por Diamond identifica com sucesso 95% de infecções, possui sensibilidade entre 85% a 95% e especificidade maior que 95% (DE CARLI, 2005).

Corroboramos com Sorvillo *et al.* (2001), quando esses sugerem fazer uma triagem pelo exame a fresco, que se caracteriza por ser um método rápido e fácil, seguido pela cultura das amostras que forma negativas para tal exame. Quando o exame microscópio é positivo, a terapêutica apropriada poderá ser administrada imediatamente ao paciente, quebrando a cadeia de transmissão, e promovendo melhora do quadro clínico, quando esse se apresenta sintomático.

O método de cultura denominado *InPouch TV*™ tem se mostrado sensível, seletivo e específico para o diagnóstico da tricomoníase. Esse método funciona como um sistema de transporte e de cultivo do parasito (OHLEMEYER *et al.*, 1998).

O imunodiagnóstico, por meio de reações de aglutinação, métodos de imunofluorescência (direta e indireta) e técnicas imunoenzimáticas (ELISA), técnicas de hibridização, a reação em cadeia da polimerase e a análise da distribuição dos microtúbulos dos trofozoítos têm se tornado uma alternativa laboratorial para aumentar a precisão do resultado (LECKE *et al.*, 2003).

Recentemente, tem sido utilizado o teste imunocromático OSOM® (Genzyme Diagnostics, Cambridge, Mass., EUA) para o diagnóstico da tricomoníase, que é um sistema de cultura que mantém, transporta e detecta o *T. vaginalis* em espécimes clínicas, apresentando sensibilidade de 75% a 83% e especificidade de 97% a 99%, com resultado fornecido em dez minutos (BORCHADT; SMITH, 1991).

Todavia esses métodos imunológicos não substituem os exames parasitológicos, mas podem completá-los quando negativos, possibilitando uma triagem adequada, um tratamento precoce e conseqüentemente um decréscimo do risco de transmissão (DE CARLI; TASCA, 2008).

#### 1.2.8 Profilaxia

Indubitavelmente, o mecanismo de contágio da tricomoníase é a relação sexual, portanto o seu controle é constituído pelas mesmas medidas preventivas tomadas no combate às outras DST.

Na abordagem dos pacientes com DST, é essencial o conhecimento das informações sobre a data do último contato sexual, o número de parceiros, os hábitos e as preferências sexuais, o uso recente de antibióticos, os métodos anticoncepcionais e a história pregressa deste tipo de doença. Convém salientar que a presença de uma DST é fator de risco para outra (AZULAY; AZULAY, 1994).

Preconizam-se estratégias de prevenção às DST, tais como: prática de sexo seguro, que inclui aconselhamentos que auxiliam a população a fazer as escolhas sexuais mais apropriadas para a redução do risco de contaminação com agentes infecciosos; uso de preservativos; abstinência de contatos sexuais com pessoas infectadas; e limitação das complicações patológicas mediante a administração de tratamento imediato e eficaz, tanto para os casos sintomáticos como para os assintomáticos, ou seja, tratamento do casal, mesmo que a doença tenha sido diagnosticada em apenas um dos cônjuges (BRASIL, 2006b).

Sobngwi-Tambekou *et al.*, (2009) demonstraram pela primeira vez que a circuncisão masculina reduz infecção por *T. vaginalis* entre os homens. Esta descoberta explica porque as mulheres com parceiros circuncidados correm menos risco para a infecção por *T. vaginalis* que outras mulheres. O efeito protetor da circuncisão sobre a tricomoníase se estende para redução do risco de ulceração e vaginose bacteriana nas parceiras dos homens circuncidados (GRAY *et al.*, 2009).

#### 1.2.9 Tratamento

O tratamento da tricomoníase preconizado pelo Ministério da Saúde se baseia no uso de metronidazol via oral em doses única (2g) ou múltiplas (400-500 mg de 12 em 12 horas por 7 dias); ou no uso de secnidazol ou tinidazol, ambos de 2 g e em posologia única. Nos casos de pacientes grávidas, após o primeiro trimestre, e de lactantes a recomendação é de utilizar metronidazol via oral em dose única (2g) ou doses múltiplas (400 mg de 12 em 12 horas por 7 dias; ou 250 mg de 8 em 8 horas por 7 dias) (BRASIL, 2006a).

Embora até agora, nenhum estudo tenha demonstrado uma associação consistente entre o uso de metronidazol durante a gravidez e o desenvolvimento de efeitos teratogênicos ou mutagênicos em recém-nascidos (CARO-PATON, 1997; BURTIN *et al.*, 1995; PIPER; MITCHEL; RAY, 1993 ).

Okun, Gronau e Hannah (2005) não encontraram nenhuma evidência para justificar a utilização do tratamento antibiótico para vaginose bacteriana ou tricomoníase em gravidez para reduzir o risco de parto prematuro ou de suas

morbidades associadas em mulheres de baixo ou de alto risco, pois evidenciaram que em mulheres grávidas com vaginose bacteriana, o uso de antibióticos reduziu o risco de infecção persistente, mas não diminuiu o risco de parto prematuro e naquelas com *Trichomonas vaginalis*. De fato, o metronidazol reduziu o risco de infecção persistente, mas aumentou a incidência de parto prematuro.

Pacientes que têm tricomoníase e também estão infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) devem receber o mesmo esquema de tratamento como aqueles que são HIV negativos. A incidência, a persistência e a reincidência de tricomoníase em mulheres infectadas pelo HIV não são correlacionadas com o estado imunológico das mesmas (CDC, 2006).

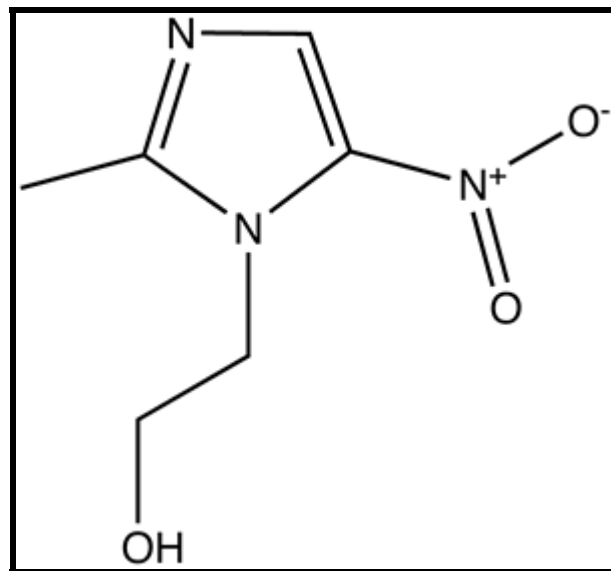
Acompanhando o histórico do *T. vaginalis* observa-se que esse foi descrito pela primeira vez em 1836, ficando conhecido como causa de vaginites em 1916 e, somente em 1954, foi sintetizada a azomicina, que após manipulações da estrutura química originou o metronidazol. Sendo então o primeiro fármaco efetivo contra as infecções pelo tricomonas do trato genitourinário.

#### 1.2.9.1 Metronidazol

O metronidazol é o protótipo dos antimicrobianos da classe dos nitroimidazólicos. A descoberta do 2-nitroimidazol (Azomicina) em 1955 levou a síntese química e ao teste biológico de muitos nitroimidazóis (GOODMAN; GILMAN, 2006). Em 1957, um laboratório farmacêutico francês do grupo Rhône-Poulence, sintetizou o fármaco 1-( $\beta$ -hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol (metronidazol) pela manipulação da estrutura química da azomicina (MAEDA; OSATO; UMEZAWA, 1953). Maciel, Tasca e de Carli (2004) afirmam que os 5- nitroimidazóis clinicamente eficazes contra as infecções pelos tricomas, sendo estreitamente relacionados com o metronidazol em estrutura e atividade são: tinidazol, secnidazol, nimorazol, carnidazol, ornidazol e flunidazol, que possuem como principal diferença com o metronidazol sua mais prolongada meia-vida. Além disso, podem ser considerados uma pró-droga porque requerem ativação metabólica pelo organismo sensível. Os nitroimidazólicos são bactericidas, através de seus metabólicos tóxicos, que causam

lesões no DNA, ácido ribonucléico (RNA) ou proteínas intracelulares microbianas, apenas em condições anaeróbicas (HAGER; RAPP, 1992).

O metronidazol continua sendo o fármaco de escolha para o tratamento da tricomoníase. Entretanto, Dunne *et al.*, (2003) atestam que as falhas de tratamento devidas a organismos resistentes ao metronidazol estão se tornando mais frequentes. Para esses casos, o tinidazol, outro nitroimidazol tem sido usado com sucesso em doses mais altas (SOBEL *et al.*, 2001).



**FIGURA 03** – Estrutura química do Metronidazol

Durel *et al.*, (1960) demonstraram que doses orais do fármaco conferiam atividade tricomonocida aos protozoários presentes no sêmen e na urina de homens e mulheres acometidos de tricomoníase, promovendo altas taxas de cura.

O metronidazol é ativo contra um amplo espectro de parasitas, protozoários anaeróbios (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* e *Giardia lamblia*) e bactérias anaeróbicas Gram-positivas e Gram-negativas (HOWLAND; MYCEK, 2007). Manifesta atividade antibacteriana contra todos os cocos anaeróbicos e bacilos aeróbicos gram-negativos e bacilos anaeróbicos gram-positivos formadores de esporos (GOODMAN; GILMAN, 2006).



Apesar da frequente utilização de outros nitroimidazólicos, o metronidazol permanece como o padrão-ouro de antimicrobiano na terapêutica de infecções anaeróbicas e por protozoários, sendo formalmente empregado em Ginecologia e Obstetrícia para o tratamento de infecções parasitárias, como a vaginite causada por *T. vaginalis* e outras infecções, como vaginose bacteriana e infecções pélvicas mistas aeróbicas/anaeróbicas (LAMP *et al.*, 1999).

Segundo Petrin *et al.* (1998), o metronidazol penetra na célula através de difusão e é ativado nos hidrogenossomos do *T. vaginalis*. Este é considerado um pró-fármaco que requer ativação redutiva do grupo nitro pelos microorganismos suscetíveis, que por serem anaeróbios, tem envolvidos no transporte de elétrons, elementos como as ferredoxinas, pequenas proteínas ferro-enxofre com potencial redox suficientemente negativo para doar elétrons ao metronidazol, ativando-o. A transferência de um único elétron origina um composto nitro-radical aniônico altamente reativo, que destrói os organismos suscetíveis mediante a ação do radical sobre o DNA e possivelmente sobre outras biomoléculas vitais (PHILLIPS; STANLEY, 2006).

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

Segundo Forna (2003), embora o índice de cura com o metronidazol seja excelente (90%-95% dos casos), frequentemente ocorrem falhas no tratamento devido à reinfeção ou não-adesão à terapia. Outras razões propostas são baixa concentração de zinco no soro (tendo em vista que o zinco é altamente tóxico para os tricomas, baixa absorção do fármaco, distribuição não-efetiva do fármaco na região genital ou inativação do fármaco por bactérias presentes na flora vaginal das pacientes (PETRIN *et al.*, 1998).

Nas duas últimas décadas foram descritas 20 linhagens de *T. vaginalis* resistentes ao metronidazol na Europa. O tratamento desses casos é problemático,

podendo necessitar de altas concentrações de fármaco, aumentando o risco de toxicidade (BOWDEN; GARNETT, 1999).

O mecanismo de resistência não está definitivamente esclarecido, mas ao analisar cepas resistentes de *T. vaginalis* obtidas de pacientes que não responderam ao tratamento exibem dois tipos de anormalidades foram observados. A primeira seria uma diminuição na capacidade de remover o oxigênio, o que acarretaria concentrações locais mais altas de oxigênio e conseqüentemente uma menor ativação do metronidazol (YARLETT *et al.*, 1986). A segunda relaciona-se a níveis inferiores das enzimas piruvato:ferredoxina oxidoredutas e de ferredoxina, que são responsáveis pela produção e transporte de elétrons que ativam o metronidazol (QUON *et al.*, 1992). O fato dessas enzimas não estarem completamente ausentes explica a eficácia terapêutica do metronidazol quando administrado em doses mais altas ou por um período mais prolongado de tempo (JOHNSON, 1993).

De acordo com Lamp *et al.*, (1999) o metronidazol é rápido e completamente absorvido após administração oral, com biodisponibilidade de 90% para os comprimidos, 67 para 82% para administração retal e 20 a 56% para absorção intravaginal; penetra nos tecidos e secreções corporais tais como: a saliva, leite materno, sêmen e secreção vaginal, atingindo cerca de 60 a 100% das concentrações plasmáticas na maioria dos tecidos estudados, incluindo o sistema nervoso central. Sendo metabolizado, principalmente, no fígado e excretado na urina e nas fezes (LAU *et al.*, 1992; TRACY; WEBSTER, 1996; BUSATTI, 2006). A meia-vida do metronidazol no plasma é de cerca de 8 horas e o seu volume de distribuição é aproximadamente o da água corporal total, sendo amplamente distribuído com baixa ligação às proteínas plasmáticas (<20%). O metronidazol atravessa a barreira placentária e, por isso, não é indicado para o tratamento de mulheres infectadas que estejam no primeiro trimestre de gravidez (PETRIN *et al.*, 1998).

De acordo com Rein (1995), muita atenção tem sido destinada aos relatos sobre um potencial carcinogênico devido ao fato de que o tratamento de longo prazo com altas doses de metronidazol poderia induzir tumores nos pulmões de animais.

Entretanto dados clínicos sobre câncer provocado pelo uso de metronidazol são raros, e suas vantagens no tratamento da tricomoníase sobrepõem-se aos seus riscos. O fármaco não deve ser administrado indiscriminadamente, e as doses devem ser as mais baixas possíveis.

Hager e Rapp (1992) comprovaram que quando administrado em altas doses e por períodos prolongados, o metronidazol é carcinogênico em roedores e mutagênico em bactérias, entretanto, não há registro de doses terapêuticas consideradas carcinogênicas em humanos. Descreveram ainda, uma possível associação do uso vaginal do metronidazol com hidrocefalia. Abrevaya, Craballo e Mudry (2007) demonstraram efeitos genotóxicos provocados pelo metronidazol em diferentes cepas de camundongos.

Segundo a FDA (2001) o metronidazol se enquadra na categoria B da classificação dos fármacos de acordo com o grau de riscos à gestação, tomando por base, predominantemente, o primeiro trimestre da gestação. Nessa categoria, os estudos realizados em animais não indicam que a substância oferece riscos para o feto, mas não há estudos controlados em humanos que mostrem efeitos adversos sobre o feto. Também se aplica aos medicamentos nos quais os estudos em animais mostraram efeitos adversos sobre o feto, mas os estudos controlados em humanos não demonstraram riscos para o feto. Considera-se que os medicamentos e substâncias incluídos nesse grupo devam ser prescritos com cautela.

Raether e Hanel (2003), afirmam que os efeitos colaterais mais comuns do metronidazol são: cefaléia, náuseas, xerostomia e um gosto metálico na boca. Vômitos, diarreia e desconforto abdominal são experimentados ocasionalmente. O fármaco deve ser interrompido caso ocorram: tonturas, vertigem, encefalopatia, convulsões, incoordenação, ataxia, assim como dormência e parestesias das extremidades. Urticária, rubores e prurido são comuns sinais de hipersensibilidade ao fármaco.

Os pacientes devem ser advertidos contra o consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento com o metronidazol, pois este exerce um efeito

similar ao do dissulfiram, onde os pacientes podem experimentar cólicas abdominais, náuseas, vômitos, rubores, hipotensão, vertigem e cefaléia (RANG; DALE, 2007).

O dissulfiram, um antioxidante utilizado na indústria de borracha, causa esses sintomas poucos minutos após a ingestão de bebidas alcoólicas, que podem durar de meia hora a 12 horas, em casos mais graves. Ele age a partir da inibição da enzima aldeído-desidrogenase, resultando em acúmulo de acetaldeído no organismo e consequente toxicidade. Portanto, não se aconselha a ingestão de álcool 24 horas antes de iniciar-se o medicamento e 48 horas após a última dose (HARDMAN *et al.*, 2001).

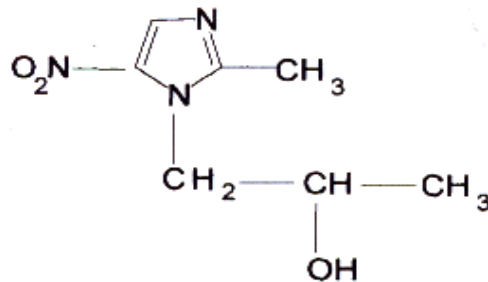
Conforme Katsung (2008), o regime de tratamento preferido em infecções por *Trichomonas vaginalis* é de 2g de metronidazol em dose única oral para homens e mulheres. Nos casos de pacientes que não toleram bem a dose única, pode-se utilizar de um esquema alternativo, no qual administra-se 250 mg três vezes ao dia ou 375 mg duas vezes ao dia, durante sete dias consecutivos.

Em casos de infecções não-curadas, recorrentes ou de cepas resistentes, preconiza-se a administração de uma segunda dose de 2g a paciente e ao parceiro sexual. Além do tratamento oral, o uso de fórmula tópica contendo 0,75% de metronidazol, ou de um supositório vaginal contendo 500 a 1000 mg de metronidazol, aumenta a concentração local do fármaco, sendo uma estratégia bastante benéfica em casos refratários (HEINE, MCGREGOR, 1993).

De acordo com o CDC (2006), em casos de falha no tratamento com metronidazol 2 g em dose única, sendo excluído o risco de reinfecção, o paciente pode ser tratado com metronidazol 500 mg por via oral, duas vezes ao dia durante 7 dias ou tinidazol 2 g dose única. Ou ainda, com tinidazol ou metronidazol, 2 g por via oral, durante 5 dias.

#### 1.2.9.2 Secnidazol

O secnidazol (hidroxi-2-propil)/metil 2 nitro-5 imidazol (Figura 04) é um derivado nitrosaturado do imidazol com a seguinte fórmula estrutural (CIMERMAN *et al.*, 1999).



**FIGURA 04** – Estrutura química do Secnidazol.

O secnidazol possui uma meia-vida entre 17 e 29 horas, característica que possibilita esquema terapêutico de dose única, sendo a mais prolongada se compararmos com os outros compostos do 5-nitroimidazoles como: o Metronidazol que varia de 7 a 8 horas; o tinidazol que está em torno de 12 a 13 horas e o Ornidazol que possui uma meia-vida de 13 horas. Depois de uma simples dose de 2g de Secnidazol a concentração plasmática máxima oscila ao redor de 43,6 mg./L na primeira hora, entre 20,8 a 17,8 mg./L depois de 24 horas, 9,4 a 8,7 mg/L depois de 48 horas e 4,8 a 3,9 mg./L depois de 72 horas (SIMÕES *et al.*, 2000). As altas concentrações no plasma, acompanhadas de uma meia vida alta, explicam a eficácia clínica e parasitológica deste medicamento (GILLIS; WISEMAN, 1996; MARTINS; TAVARES, 1998).

As características farmacocinéticas e os aspectos farmacodinâmicos do Secnidazol são semelhantes aos do metronidazol. 15% da droga se ligam às proteínas plasmáticas, sendo biotransformado pelo fígado, onde ocorrem as reações de oxidação e redução pelo citocromo P-450. Os metabólitos dessas reações são: RP-35843 e hidroxymethyl. A excreção da drogas e de seus metabólitos é principalmente por via renal, entre 10 e 50% (GILLIS; WISEMAN, 1996).

Após administração oral o Secnidazol é completamente absorvido, atingindo uma biodisponibilidade absoluta de 100% (FRYDMAN *et al.*, 1989).

Segundo estudo de Simões *et al.* (2000), foi observado que 50% dos pacientes tratados com Secnidazol não apresentaram reações adversas e os outros 50% apresentaram manifestações clínicas como: anorexia, cefaléia, dor abdominal e outras. Estas manifestações foram consideradas passageiras e não comprometem a utilização da medicação, porque esse medicamento representa uma boa alternativa no tratamento para erradicação dos portadores de protozoonoses.

O Secnidazol é indicado no tratamento de tricomoníase, de todas as formas de amebíase intestinal, amebíase hepática e giardíase. O estudo clínico realizado por Núñez e Gomes (2005) mostrou que uma única dose de um grama de Secnidazol administrado via oral é eficaz para curar a vaginose bacteriana associada a *Gardnerella vaginalis*.

Na terapêutica tricomonocida, a posologia do Secnidazol é dose única de 2g, sendo a mesma dose indicada para o (a) parceiro(a) (GILLIS; WISEMAN, 1996). É contra-indicado para indivíduos que apresentem hipersensibilidade aos derivados imidazólicos, em caso de suspeita de gravidez, principalmente no primeiro trimestre, fase de organogênese e durante a fase de aleitamento. Segundo a FDA (2001) o Secnidazol se enquadra na categoria B da classificação dos fármacos de acordo com o grau de riscos à gestação, devendo ser prescrito com cautela, nessa fase de vida.

Semelhante aos demais imidazólicos, deve ser evitado o consumo de bebidas alcólicas durante o tratamento e até quatro dias após a ingestão do Secnidazol, bem como não deve ser prescrito a sua utilização em pacientes com antecedentes de discrasia sanguínea e distúrbios neurológicos.

É desaconselhável o uso concomitante com dissulfiram devido ao risco de ocorrer estados confusionais e psicóticos, também devendo ser evitado a ingestão de bebidas alcoólicas e de medicamentos que contenham álcool em sua formulação, pois pode ocorrer efeito antabuse, que se caracteriza por vasodilatação, hiperemia, vômito, taquicardia, hipotensão arterial e cefaléia. Ressalta-se ainda, precaução no uso associado a anticoagulantes orais, pois é evidenciado o aumento dos efeitos anticoagulantes, conseqüentemente, um maior risco de hemorragias, devido a uma depleção na biotransformação hepática desses medicamentos.

O dissulfiram (dissulfeto de tetraetiltiuram) foi inicialmente utilizado como fármaco anti-helmíntico, embora hoje seja uma opção farmacológica no tratamento de etilistas, pois age inibindo a enzima aldeído desidrogenase, promovendo o acúmulo de acetaldeído, sendo um metabólito tóxico para o organismo. Os efeitos desencadeados por essa inibição enzimática denominam-se antabuse ou dissulfiram-símile (GOODMAN; GILMAN, 2006).

As principais reações adversas envolvem distúrbios digestivos: náuseas, gastralgia, alterações do paladar (gosto metálico), glossites e estomatites; erupções urticariformes; leucopenia moderada (reversível com a suspensão do tratamento). Mais raramente: vertigens, fenômenos de incoordenação e ataxia, parestesias e polineurites sensivo-motoras.


#### 1.2.9.3 *Mentha crispera*

A *Mentha crispera* L, princípio ativo do Giamebil®, é conhecida popularmente como Hortelã-do-Campo, Hortelã-de-Cheiro, Hortelã-Cheirosa, Hortelã-de-Tempero, Hortelã-de-Folha-miúda, Hortelã-do-Brasil, Hortelã-Pimenta-Rasteira, sendo, atualmente designada por *Mentha x villosa* Huds (MATOS e LORENZI, 2008). Pertence ao gênero *Mentha*, incluído na família Lamiaceae (Labiatae), sendo um dos mais complexos do reino vegetal devido às diversas espécies, variedades e híbridos resultantes do cruzamento espontâneo entre essas plantas. A menta, nativa do Mediterrâneo e oeste asiático, tem como origem de seu nome a mitologia grega, quando a ninfa Mintha, amante do deus Hades, foi transformada em erva por ciúmes da rainha Perséfone. Impossibilitado de desfazer o feitiço, Hades deu à Mintha o perfume que a caracterizaria como erva aromática.

*Mentha crispera* é uma variedade híbrida originada do cruzamento de *Mentha suaveolens* x *Mentha spicata*, cruzamento esse realizado na Europa. Atualmente, o híbrido é cultivado em vários países, inclusive no Brasil (MARTINS *et al.*, 2007; MOBOT *et al.*, 2008).

A hortelã (*Mentha crispera*) é uma planta herbácea, rizomatosa, originária da Europa e caracterizada como uma planta vivaz, com caule violáceo, muito ramificado;

folhas opostas, ovais, com bordas serrilhadas, cor verde-escura, ricas em glândulas olíferas de aroma característico (cheiro penetrante, fusco), que reúnem, no mais alto grau, as propriedades tônicas, estimulantes e antiespasmódicas da família das labiatáceas aromáticas. Os espécimes ativos são peciolados, com flores lilases ou azuladas dispostas em espigas terminais; o fruto, do tipo aquênio, apresenta indicação digestiva, estimulante e tônica em geral; além de carminativa, antiespasmódica, estomáquica, expectorante, anti-séptica, colerética, colagoga e vermífuga. É usada também na alimentação como condimento; industrialmente é extraída uma essência, geralmente empregada na perfumaria e na fabricação de bebidas e doces (MARTINS *et al.*, 2002). As espécies do gênero *Mentha* estão difundidas em quase todos os continentes e são conhecidas, principalmente na Europa e Ásia - centros de dispersão da maioria das espécies - pelas suas propriedades culinárias e farmacológicas (HARLEY, 1973; SIMÕES *et al.*, 1999; KOKKINI; KAROUSOU; LANARAS, 1995; PIANOWSKI, 2000).

<i>Painel</i>	<i>Informações sobre a substância vegetal</i>
	<p>Nome Científico: <i>Mentha x villosa</i> Huds.</p> <p>Sinonímia científica: <i>Mentha crispata</i> L.</p> <p>Nome popular: Hortelã miúda, hortelã de cheiro, hortelã de tempero, hortelã da horta, hortelã rasteira, hortelã de panela.</p> <p>Família: Lamiaceae</p> <p>Parte usada: caule e folhas</p> <p>Origem: originária da Europa e hoje cultivada em vários países</p>

**FIGURA 05** – Planta que constitui o fitoterápico Giamebil®.

Desde a mais remota antiguidade, esta e outras plantas congêneres, são utilizadas como condimentos de carnes e massas, bem como para fins medicinais. Nos registros etnobotânicos podemos observar como propriedades as ações espasmolítica, antivomitiva, carminativa, estomáquica e anti-helmíntica, por via oral, e por uso tópico, anti-séptica e antipruriginosa (MATOS e LORENZI, 2000).



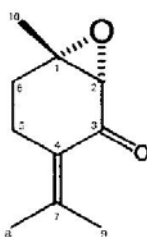
Ressalta-se, mais recentemente, o uso terapêutico no tratamento contra giardíase, amebíase, tricomoníase e esquistossomose, protozooses de grande importância na saúde pública (SOUSA *et al.*, 1997; MONTE; OLIVEIRA, 2001; LAHLOU *et al.*, 2002).

Segundo MATOS *et al.*, (1999), dados etnobotânicos relatam o uso de *Mentha crispata*, planta bem conhecida no nordeste do Brasil, para o tratamento popular de transtorno gástrico e diarreia sanguinolenta em crianças desta região.

Em 2005, Bieski realizou um levantamento de conhecimentos tradicionais de usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) da cidade de Cuiabá (Mato Grosso – Brasil) quanto à utilização das plantas medicinais. Dentre as mais citadas, a *Mentha crispata* foi referida como detentora de atividades vermífuga, estomáquica, analgésica, anti-séptica, antiinflamatória, antiemética, tônica, colagoga e anti-espasmódica.

O constituinte químico majoritário presente em 30 a 100% no óleo essencial dessa espécie (*Mentha x villosa*) é o 1,2-epoxi-pulegona, também denominado óxido de piperitenona ou roduntifolona (Figura 06). Entretanto, não foi possível afirmar que o mesmo atua como princípio ativo de efeito antiparasitário (RADÜNZ, 2004; ARRUDA *et al.*, 2006; MARTINS *et al.*, 2007). Por outro lado, Inneco *et al.*, (2003), asseguram que o óxido de piperitenona exerce eficiente efeito antiparasitário.

Segundo MARTINS *et al.*, (2007), outros constituintes como: mentol, mentofurona, pineno, limoneno e cânfora, tanino, ácidos orgânicos, flavonóides e heterosídeos também foram encontrados no óleo essencial de *Mentha x villosa*.



**FIGURA 06** – Estrutura química do óxido de piperitenona (1,2-epoxi-pulegona).

No estudo realizado como óxido de piperitenona, Sousa *et al.*, (1997) evidenciaram um efeito relaxante na musculatura lisa intestinal de cobaias. Em 1999, Sousa conclui que, *in vitro*, o óleo essencial de *Mentha crisper* e o óxido de piperitenona, exerceram efeitos relaxantes na musculatura gastrointestinal de forma independente do bloqueio da transmissão do impulso nervoso, de receptores nicotínicos ou muscarínicos, de alteração do potencial transmembrana e de influxo de cálcio para o meio intracelular em cobaias. Nesse mesmo estudo, o autor explica que o efeito miorelaxante é maior no esfíncter pilórico do que em outros músculos lisos intestinais, sendo que esse resultado tem a característica de apresentar uma maior potência sobre o tônus basal do que sobre a frequência da movimentação espontânea do esfíncter pilórico. Tais características são importantes para explicar o padrão de atuação do óleo essencial de *Mentha crisper*, *in vivo*, que, apesar de agente antiespasmódico, acelera o trânsito intestinal (SOUSA, 1999).

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

LAHLOU *et al.*, em 2001, avaliaram o efeito cardiovascular do tratamento intravenoso em ratos anestesiados, empregando o óleo essencial de *Mentha crisper* e o óxido de piperitenona. Nesta investigação, foram observados efeitos hipotensivos e bradicardizantes, atribuídos principalmente ao óxido de piperitenona (LAHLOU *et al.*, 2002).

Efeitos hipotensor e vasorrelaxantes foram também demonstrados por Guedes *et al.*, (2004a) e Guedes *et al.*, (2004b) quando avaliaram os efeitos do óxido de piperitenona em ratos *wistar*.

Freitas *et al.*, (2008) analisaram os efeitos do extrato aquoso de *Mentha crispera* na estabilidade osmótica de eritrócitos humanos e observaram uma menor incidência de hemólise (*in vitro*).

Sousa *et al.*, (2009), pesquisando os efeitos antinoceptivos do óleo essencial de *Mentha crispera* e do óxido de piperitenona em camundongos, sugerem que essa característica de analgesia pode estar relacionada indiretamente a uma atividade antiinflamatória.

A atividade antiparasitária contra *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica* exercida pelas folhas e caules da *Mentha crispera* proporcionou o desenvolvimento do fitoterápico Giamebil plus®, que contém como único princípio ativo o extrato hidroalcoólico das partes aéreas (PIANOWSKI, 2000).

O Giamebil® é o único giardicida e amebicida de origem fitoterápica que surgiu em 1991, o qual foi desenvolvido a partir do costume popular de tratar giardíase e amebíase com a mistura de mel de abelha e hortelã. Resultado de uma parceria de pesquisa entre o Laboratório Hebron® com o Instituto de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco.

Para assegurar a padronização da matéria-prima, bem como a reprodutibilidade e a grande quantidade requerida, a Hebron® possui uma fazenda na região agreste de Pernambuco, onde cultiva *Mentha crispera* em larga escala. Segundo um dos maiores especialistas mundiais em fitoterapia, Benjamin Gilbert, da Fiocruz, a propriedade é a maior plantação dessa espécie vegetal existente no mundo, sendo que o plantio é, exclusivamente, destinado à produção do Giamebil®.

Em um estudo clínico realizado com 122 pacientes, 93 portadores de *Entamoeba histolytica* e 29 de *Giardia lamblia* foram submetidos a um tratamento com *Mentha crispera*. Sendo observado ao final do experimento uma eficácia de 91% na negatificação da amebíase e 68% nos pacientes portadores de giardíase. Os pacientes apresentaram uma melhora acentuada das dores abdominais, meteorismo e diarreias. A avaliação hematológica e bioquímica realizada após conclusão do

tratamento não evidenciou anormalidades, e a posologia de três doses diárias por um período de cinco dias foi bem tolerada pelos pacientes (PIANOWSKI, 2000).

O Giamebil® é um medicamento fitoterápico simples, registrado na Anvisa (M.S. 1.1557.0050.003-1) que segundo o fabricante, o Giamebil® está indicado no tratamento das infestações intestinais causadas pela *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* e como antiespasmódico.

A administração subcrônica do extrato hidroalcoólico de *Mentha crispera* (Giamebil plus®) não demonstrou alteração na fertilidade nem na morfologia dos órgãos reprodutivos, logo conclui-se que este não apresenta atividade contraceptiva sobre o sistema reprodutor de ratos *Wistar* (DIMECH *et al.*, 2006).

Mesmo sendo um medicamento que não apresentou efeitos embriotóxicos ou teratogênicos em animais de laboratório, por motivo de precaução não deve ser utilizado durante a gravidez, e a formulação xarope por conter açúcar, deve ser usado com cautela em portadores de *diabetes mellitus*.

O antiparasitário Giamebil® está disponível comercialmente nas fórmulas de comprimidos, xarope e elixir. A formulação utilizada nesse estudo foi comprimido, sendo que cada um desse contém: *Mentha crispera* L.\* 8,00 ml (\* Extrato fluido contendo 12 mg de extrato seco de *Mentha crispera* após evaporação dos solventes); Excipientes (celulose microcristalina, talco micronizado, croscarmelose sódica, Nipagin, Nipazol) q.s.p. 1 comprimido.

---

---

## RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA

## 2 RELEVÂNCIA E JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

As parasitoses são causas relevantes de agravo à saúde em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, onde condições sócio-econômicas e culturais permitem a manutenção e disseminação de ciclos biológicos de vários parasitas.

O *Trichomonas vaginalis*, por exemplo, destaca-se como um dos principais patógenos do trato urogenital humano, estando relacionado a sérias complicações de saúde, tais como: promoção da transmissão do vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS), maior número de partos prematuros em mulheres infectadas, ruptura espontânea de membrana, endometrite pós-parto, recém-nascidos de baixo peso, natimorto e morte neonatal.

O fato do *T. vaginalis* não ser um grande causador de seqüelas, faz com que os clínicos o considerem mais um incômodo do que um problema de saúde pública. Entretanto, ele tem se destacado como um dos principais patógenos do homem e da mulher, estando associado a sérias complicações de saúde, como descrito anteriormente (BORBOREMA, 2005).

Associada a essa morbidade da tricomoníase, a problemática da toxicidade do metronidazol e o aparente desenvolvimento da resistência a esse fármaco justificam a necessidade de pesquisar alternativas terapêuticas aos 5-nitroimidazóis.

Atualmente, a utilização das plantas medicinais, e/ou seus derivados, têm sido cada vez mais valorizados como agentes terapêuticos naturais. O estímulo ao uso destes fitoterápicos tem como objetivo: prevenir, curar ou minimizar os sintomas das doenças, com um custo mais acessível à população e aos serviços públicos de saúde, comparativamente àqueles obtidos por síntese química, que são, em geral, mais caros, devido às patentes tecnológicas envolvidas.

Os medicamentos sintéticos industrializados que são, geralmente, de custo elevado e difícil acesso à população de baixa renda, os medicamentos

fitoterápicos apresentam-se como uma alternativa terapêutica. Mesmo assim, encontram uma forte resistência da classe médica, em função do desconhecimento científico das suas propriedades farmacológicas e da segurança do uso por períodos prolongados. Portanto, somente o estudo clínico sério e bem conduzido poderá contribuir para introduzir os fitoterápicos no arsenal terapêutico ético e no receituário de prescrição médica.

Uma problemática no uso de medicamentos fitoterápicos fabricados e comercializados no Brasil, é que esses, em sua maioria, não apresentam estudos científicos que comprovem sua eficácia e segurança. Numa tentativa de minimizar esse entrave, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), adotou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC), número 48, do ano de 2004, que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos.

Diante do exposto, a análise clínica dos efeitos farmacológicos do fitoterápico contendo *Mentha crispera* possibilitará a avaliação de sua eficácia terapêutica como tricomonocida, proporcionando uma importante contribuição para que o mesmo seja prescrito com respaldo científico, representando uma alternativa eficaz, segura e de qualidade para o tratamento de portadores de tricomoníase.

Convém ressaltar que esse estudo foi realizado respeitando as boas práticas clínicas, corroborando com a resolução acima citada e, conseqüentemente, disponibilizando para a população um produto fitoterápico que foi submetido a testes de eficácia terapêutica e segurança. Salienta-se que os resultados desse estudo serão repassados à população, o que permitirá o seu uso terapêutico com um baixo custo, além de estar dentro dos padrões de segurança farmacológica, que é de grande importância prática e social.

---

## **OBJETIVOS**



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 GERAIS:

- ✓ Avaliar a eficácia terapêutica e a segurança do fitoterápico contendo *Mentha crispera* em pacientes com tricomoníase vaginal.

#### 3.2 ESPECÍFICOS:

- ✓ Avaliar a eficácia farmacológica do fitoterápico contendo *Mentha crispera* em pacientes com tricomoníase (Estudo Fase III);
- ✓ Avaliar a segurança através da observação de eventos adversos durante a terapia;
- ✓ Comparar a eficácia clínica entre os comprimidos de GIAMEBIL® produzido pelo HEBRON S.A. Indústria Química e Farmacêutica e o Secnidazol (Secnidol® elaborado pela Sanofi Aventis) no tratamento de tricomoníase;
- ✓ Analisar a nova indicação terapêutica em pacientes com tricomoníase (Estudo Fase IV).

---

# PROCOLO DE ESTUDO

## **4 PROTOCOLO DE ESTUDO**

### **4.1 Tipo de estudo**

O estudo realizado foi um ensaio clínico do tipo randomizado, paralelo e aberto com 60 voluntárias do sexo feminino que apresentaram exame parasitológico positivo para tricomoníase vaginal.

Ensaio clínico randomizado é o tipo de experimento no qual os indivíduos são alocados aleatoriamente para grupos, chamados de estudo, teste ou experimental e controle ou referência. As voluntárias foram alocadas para os grupos de uma forma que possibilitasse a cada uma a probabilidade igual de ficar em um ou outro grupo.

O princípio da randomização é simples, e se baseia no fato de que os participantes de um determinado estudo tenham a mesma probabilidade de receber tanto a intervenção, a ser testada, quanto o seu controle (YUSUF, 1984). Se esse princípio é respeitado e realizado de maneira adequada, a randomização reduz o risco de erros sistemáticos (ou viés), produzindo um equilíbrio entre os diversos fatores de risco que podem influenciar no desfecho clínico a ser medido (COLLINS, 1996).

### **4.2 Local de realização da pesquisa**

As voluntárias selecionadas em Fortaleza foram atendidas na Unidade de Farmacologia Clínica (UNIFAC) do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, bem como na Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC).

As voluntárias, selecionadas em Sinop/Mato Grosso, foram atendidas no Serviço de Atendimento Especializado (SAE), órgão vinculado à Secretaria de Saúde do Município situado na Avenida das Figueiras nº 1090, Bairro Centro.

A Unidade de Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, credenciada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, dispõe de uma estrutura assistencial própria que consiste de salas para consultório, enfermarias, posto de enfermagem perfazendo um total de 25 leitos, destinados exclusivamente para ensaios clínicos e fármaco-clínicos, além de toda infra-estrutura para internamento de voluntários. Está equipada com uma unidade de procedimentos especiais, dotada de monitores de eletrocardiografia, oxímetro de pulso, cardioversor/desfibrilador, ventilador artificial, bombas de infusão e toda a medicação necessária para procedimentos de urgência, inclusive ressuscitação cardiopulmonar.

A UNIFAC ainda possui um setor responsável pelo desenvolvimento de ensaios analíticos, tendo a sua área física distribuída entre laboratórios de equivalência farmacêutica, ensaios bioanalíticos e bioequivalência; salas de preparo de amostras, suporte, apoio, pesagem e Núcleo da Garantia da Qualidade.

Os estudos analíticos utilizam equipamentos de alta tecnologia, que permitem o desenvolvimento de metodologias capazes de atender o escopo ao qual a UNIFAC se destina. Dentre esses equipamentos destacam-se: Sistemas de Cromatografia Líquida, Espectrômetro de Massa, Aparelhos de Dissolução, Desintegração, Friabilidade e Durômetro, Espectrofotômetro de UV-VIS.

A MEAC, além de uma instituição assistencial, tem como função básica o ensino, a pesquisa e a extensão, subsidiando as disciplinas nos cursos da área da saúde da Universidade Federal do Ceará, que envolvem a assistência integral à saúde da mulher e do recém-nascido. Tem capacidade instalada total é de 230 leitos, sendo 150 para obstetrícia, 15 para ginecologia, 08 para unidade de terapia intensiva (UTI) obstétrica, 52 para UTI neonatal e 05 destinados ao atendimento dos recém-nascidos pela metodologia Canguru, dispondo ainda de 44 salas de consultórios ambulatoriais e uma completa infraestrutura para procedimentos cirúrgicos.

O SAE é a unidade de referência secundária para 24 municípios do Norte do Mato Grosso, no atendimento HIV/AIDS, onde se realiza também atendimento a

pacientes portadores de doenças infecto-contagiosas, tratamento e acompanhamento de pacientes com patologias cérvico-uterinas e doenças sexualmente transmissíveis.

### **4.3 Voluntárias da pesquisa**

A amostra estudada foi constituída de mulheres infectadas por *Trichomonas vaginalis* que buscavam atendimento ginecológico na Maternidade Escola Assis Chateaubriand, situada na Rua Coronel Nunes de Melo, Fortaleza/Ceará e por mulheres residentes em Sinop/Mato Grosso que foram atendidas no Serviço de Atendimento Especializado (SAE) no município citado acima, no período de agosto de 2006 a agosto de 2009.

### **4.4 Seleção das voluntárias**

A seleção das voluntárias foi realizada através de consulta médica, incluindo os seguintes exames laboratoriais: hemograma completo, tempo de protrombina e sorologia para gravidez,  $\beta$ -HCG, para mulheres em idade fértil, que não estivessem usando método contraceptivo. As mesmas deveriam apresentar uma análise citológica do conteúdo vaginal, exame a fresco ou corado, positivo para *Trichomonas vaginalis*.

#### **4.4.1 Critérios de Inclusão da Paciente**

Foram incluídas no estudo voluntárias com idade acima de 16 anos, portadoras de tricomoníase vaginal, com capacidade de conversar satisfatoriamente com o investigador e de cumprir as exigências do estudo. Os resultados laboratoriais positivos para tricomoníase que incluíram a identificação do tricomonas por microscopia direta a fresco da secreção vaginal ou por exame citopatológico foram aceitos como critério diagnóstico para inclusão.

Para garantir sua participação no ensaio clínico, a voluntária deveria ser capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos. A intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os

requerimentos de todo o protocolo também eram atitudes avaliadas nas candidatas, e que deveria ser confirmada mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Nos casos de menores de 18 anos, o responsável maior de idade deveria assinar o TCLE (APÊNDICE A).

#### 4.4.2 Critérios de Exclusão da Paciente

As voluntárias eram excluídas do estudo no caso de hipersensibilidade conhecida aos fármacos utilizados neste protocolo ou a compostos quimicamente relacionados, bem como apresentando história de reações adversas graves. Pacientes com história de uso abusivo de drogas/medicamentos ou álcool, além do uso recente de outros medicamentos experimentais ou mesmo, manifestando intenção de usá-los no decorrer do estudo também e pacientes que, por ventura, tenham se negado a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido eram excluídas.

Alguns aspectos relacionados com estado de saúde das voluntárias também poderiam determinar a sua não participação. Mulheres grávidas ou lactantes eram automaticamente excluídas, assim como aquelas que apresentavam IMC maior ou igual a 19 e menor ou igual a 30 com variação de 15%.

O pesquisador também poderia excluir do estudo as pacientes que tivessem história de doença significativa e/ou insatisfatoriamente controlada nos sistemas: cardiovascular, respiratório, renal, hepático, gastrintestinal, hematológico, neurológico, psiquiátrico ou outros, especialmente, história clínica de epilepsia ou convulsão e discrasias sangüíneas que pudessem comprometer a capacidade da paciente de participar do estudo até o seu desfecho.

Os resultados de exames laboratoriais ou achados considerados clinicamente significativos para esse estudo e hospitalização por qualquer motivo nas oito semanas antecedentes ao início do estudo ou qualquer outra condição que o investigador julgasse relevante para a não participação do estudo também eram levados em consideração.

#### 4.4.3 Critérios para retirada do estudo

Mesmo a voluntária apresentando todas as características necessárias para a participação no estudo, e iniciando o tratamento, ela poderia retirar-se do estudo a qualquer momento por razões pessoais (ou mesmo sem razão); por surgimento de eventos adversos a droga do estudo, indisponibilidade ou intolerância aos procedimentos do estudo.

O investigador também poderia determinar a retirada da voluntária do estudo no caso de resposta positiva à reavaliação de qualquer um dos critérios de exclusão, não aderência às exigências do protocolo, eventos adversos e/ou sintomas ou sinais de possível toxicidade, uso das medicações proibidas, ou qualquer outra condição que, a juízo do investigador, seja do interesse para manutenção da saúde da voluntária.

#### 4.5 Especialidades farmacêuticas

Todas as especialidades farmacêuticas utilizadas no estudo (Figuras 7 e 8) foram enviadas a Unidade de Farmacologia Clínica pela Hebron S.A Indústrias Químicas e Farmacêuticas. As formulações avaliadas com as datas de fabricação e validade estão descritos no quadro abaixo.

- ✓ **Produto TESTE** - O fitoterápico contendo *Mentha crispera* (**Giamebil®**): com apresentação em dois comprimidos de 12mg. Produzido pelo laboratório Hebron Indústria Química Farmacêutica Nacional S/A (Figura 7).
  
- ✓ **Produto REFERÊNCIA (Controle positivo)** – Secnidazol (**Secnidal®**): com apresentação em dois comprimidos a 1000 mg. Produzido pelo laboratório Sanofi-Aventis (Figura 8).

<b>Especificações</b>	<b>Produto Teste</b>	<b>Controle positivo</b>
<b>Nome</b>	<b>Giamebil®</b>	<b>Secnidal®</b>
<i>Mentha crispera</i> L	12 mg	-
Secnidazol	-	1000 mg
<b>Composição</b>		
Celulose microcristalina, Talco micronizado, Croscarmellose sódica, Nipagin, Nipazol	q.s.p 1 comprimido	-
Celulose microcristalina, amido de milho, dióxido de silício coloidal, povidona K30, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio, hipromelose, propileniglicol, macrogol 6000	-	q.s.p 1 comprimido
<b>Forma</b>	Comprimido	Comprimido
<b>Fabricante</b>	Hebron S.A Indústrias Químicas e Farmacêuticas	Sanofi-Aventis

**QUADRO 01** – Especificações das formulações do Produto Teste (Giamebil®) e do Controle Positivo (Secnidal®).





**FIGURA 07** – Foto do Produto TESTE – Fitoterápico contendo *Mentha crispera* (Giamebil®).



**FIGURA 08** – Foto do Controle Positivo – Secnidazol (Secnidal®).

#### 4.6 Delineamento do estudo

O estudo foi delineado de forma a permitir que se obtivesse uma avaliação da eficácia terapêutica e a ocorrência de eventos adversos com o uso do fitoterápico contendo *Mentha crispera* em pacientes portadoras de tricomoníase. O ensaio clínico foi constituído de três etapas: pré-tratamento, tratamento e pós-tratamento.

As pacientes foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos: *Mentha crispera* cujas integrantes receberam em dose única 2 comprimidos de 12 mg do fitoterápico Giamebil® e o grupo Secnidazol composto de voluntárias que receberam em dose única 2 comprimidos de 1000mg de Secnidal®, conforme pode ser observado na lista de randomização (Apêndice B).

Apesar dos estudos cegos serem o padrão ouro para ensaios clínicos (ESCOSTEGUY, 1999), as apresentações das formulações em questão eram diferentes, pois o fitoterápico contendo *Mentha crispera* tinha a forma de comprimidos redondos com aproximadamente 0,7 cm de diâmetro e o Secnidazol, comprimidos elipsóides com 2 cm de diâmetro em seu maior eixo. Essa diferença farmacotécnica permitia a identificação do tipo de tratamento realizado pela voluntária por mais que o avaliador do período pós-tratamento não tivesse conhecimento da randomização. Importante destacar que nesse ensaio clínico o responsável técnico pela leitura das lâminas pós-estudo, não tinha conhecimento da formulação administrada para as voluntárias.

As voluntárias foram selecionadas em função dos critérios de inclusão e exclusão previstos no protocolo, sendo então submetidas à terapêutica ambulatorial com dose única, via oral de *Mentha crispera* ou Secnidazol, conforme randomização. Depois da seleção as voluntárias consideradas qualificadas e seus respectivos companheiros, receberam ambulatorialmente uma dessas formulações, fazendo parte de um dos grupos:

Após o tratamento com a medicação randomizada foi realizado o exame citológico da secreção vaginal para averiguação da eficácia terapêutica do

medicamento teste. Caso o exame citológico continuasse positivo a voluntária deveria ser medicada com Metronidazol, que seria fornecido gratuitamente. Nesse momento foram interrogados a ocorrência de qualquer evento adverso bem como a utilização de qualquer medicação adicional, desde a administração do fármaco randomizado.

#### 4.6.1 Primeira visita (Pré-tratamento)

No primeiro contato com as voluntárias foram esclarecidos os objetivos e as características do estudo. Aquelas que concordaram em participar assinaram o TCLE. Em seguida foi realizada uma avaliação médica contendo a história da patologia atual, história patológica pregressa e história familiar, exame físico e coleta de sangue para avaliação dos exames laboratoriais preconizados para esse estudo. Todos esses dados foram registrados no Formulário de Relato de Caso (CRF) (Apêndice C).

#### 4.6.2 Segunda visita (Tratamento - randomização e administração)

As pacientes que atenderam todos os critérios de inclusão específicos desse estudo foram alocadas conforme randomização em dois grupos: Grupo Teste, que recebeu o fitoterápico contendo *Mentha crispera* e o grupo Referência, que recebeu Secnidazol.

A randomização foi efetuada mediante a utilização de envelopes que foram sorteados pela própria voluntária. O processo de randomização envolveu 60 envelopes opacos e lacrados dos quais 30 continham etiqueta com o nome da medicação Teste e o restante com o nome da medicação Referência. A supervisão da administração da formulação sorteada foi efetuada pela pesquisadora responsável, após leitura da etiqueta, e em seguida a voluntária ingeriu a medicação com 200 mL de água.

As instruções quanto às exigências protocolares foram feitas utilizando uma linguagem clara e acessível, sendo enfatizados a importância da não ingestão de bebida alcoólica por um período de cinco dias e a abstinência de atividade sexual

entre o período da tomada do medicamento e a repetição do exame microscópico direto de esfregaços a fresco, o que equivalia a sete dias.

Para aquelas voluntárias que tinham parceiro sexual foi fornecida a mesma formulação, sendo que essa seria administrada ao parceiro nesse mesmo dia, na presença da voluntária, em suas residências. Como uma forma de controle da ingestão do medicamento pelo parceiro, era solicitado que no próximo encontro fosse entregue a embalagem vazia. Esse procedimento visava acompanhar a adesão do paciente ao tratamento e detectar possíveis erros na administração das formulações.

#### 4.6.3 Terceira visita (Pós-tratamento)

Essa etapa foi realizada sete dias após a administração do medicamento, na qual as voluntárias foram investigadas quanto à ocorrência de eventos adversos, sendo submetidas a uma nova avaliação clínica e à repetição de exame microscópico direto a fresco do conteúdo vaginal, sendo a negatividade demonstrada pela ausência de *T. vaginalis*.

Uma vez feita a coleta, a secreção vaginal foi colocada em um frasco estéril contendo salina 0,9%. O reconhecimento do *T. vaginalis* foi feito por um médico ginecologista através da análise desse preparado ao microscópio óptico, utilizando o condensador baixo e as objetiva com aumento de 10-40 vezes.

Foram observadas as características morfológicas típicas desse protozoário (ovalada ou levemente arredondada) com moderada a intensa motilidade.

#### 4.7 Avaliação da eficácia

O desfecho primário para a avaliação da eficácia do tratamento foi a ausência do protozoário (*Trichomonas vaginalis*) na secreção vaginal pelo teste diagnóstico. Definiram-se como desfechos secundários a melhora dos sintomas/

queixas da tricomoníase: corrimento vaginal, odor desagradável, ardor genital, disúria, dispareunia, prurido e dor pélvica.

#### **4.8 Avaliação da segurança dos fármacos testados**

A avaliação da segurança foi realizada através da investigação do surgimento de eventos adversos após a administração da formulação randomizada.

##### **4.8.1 Eventos Adversos**

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) reação adversa a medicamentos (RAM) representa qualquer alteração prejudicial ou indesejável, não intencional, que aparece após a administração de um medicamento em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico e/ou tratamento de alguma enfermidade (MAGALHÃES; CARVALHO, 2001).

Qualquer evento adverso ocorrendo durante o período de estudo, foi registrado em detalhes na página apropriada para relato de evento adverso, independente de estarem ou não relacionadas com a administração da *Mentha crispera* e do Secnidazol. As perguntas realizadas para saber se as voluntárias tiveram algum evento adverso foram limitadas a perguntas gerais, tais como: "Como vai você?" Foi solicitada a voluntária que relatasse qualquer evento adverso, o dia da manifestação e se foi necessário usar medicação adicional.

Os eventos adversos foram classificados quanto à intensidade como leve, quando facilmente tolerado; moderado, desagradável o bastante para interferir nas atividades cotidianas; e severo, se impossibilita à realização das atividades cotidianas normais.

Para a classificação dos eventos adversos, quanto à relação de causalidade, foram utilizados os critérios descritos a seguir propostos por Guzzo (2004).

O evento é atribuído ao medicamento quando esse é conhecido cientificamente e há provas capazes de respaldar objetivamente ou subjetivamente o ocorrido.

É definido como provável quando não se pode comprovar sua atribuição devido o paciente não apresentar o mesmo evento no caso da re-administração, tanto durante o ensaio clínico quanto durante outras exposições anteriores.

O evento é considerado como possível nos casos em que não há presença deste evento diante de uma re-administração, não existe melhora clínica com administração de um antagonista ou após período de *washout* do fármaco em estudo. Apesar da existência de dados científicos e evidências, o evento pode estar sendo originado por outro fármaco não relacionado ao medicamento.

O evento é classificado como não atribuído quando não há relatos na literatura sobre o evento adverso ocorrido, não há provas objetivas ou subjetivas evidentes e a seqüência temporal do evento com a administração do medicamento não é plausível, portanto não é possível atribuir tal evento ao fármaco administrado.

#### **4.9 Análise estatística**

Para as variáveis qualitativas nominais, a estatística descritiva envolveu o cálculo das frequências absolutas e relativas. A associação entre variáveis nominais, assim como diferenças entre proporções, foram verificadas pelo teste exato de Fisher (ARMITAGE; BERRY, 1994).

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

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

O *software* GraphPad Prism<sup>®</sup> versão 5.00 para Windows<sup>®</sup> (GraphPad Software, San Diego, California, USA, 2007) foi utilizado tanto para a realização dos procedimentos estatísticos como para a elaboração dos gráficos.

#### **4.10 Aspectos Éticos**

O projeto de pesquisa, o protocolo clínico do estudo de eficácia terapêutica e o termo de consentimento livre e esclarecido foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, credenciado pelo Conselho Nacional de Saúde/MS (ANEXO A). Vale ressaltar que o ensaio clínico só foi iniciado após a aprovação do protocolo experimental pelo Comitê de Ética e todos os consentimentos das voluntárias foram obtidos por escrito após orientação sobre riscos e benefícios do estudo.

O ensaio clínico realizado foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque (1964) e as revisões de Tóquio (1975), Veneza (1983), Hong Kong (1989), Somerset Oeste (1996) e Edimburgo (2000), assim como as regulamentações locais (Resoluções 196/96 e 251/97 do CNS-MS).

Todos os investigadores e instituições envolvidas se comprometeram a permitir a realização de atividades de monitoria por parte do patrocinador; auditorias oficiais, revisão por parte do Comitê de Ética em Pesquisa e inspeção pelos órgãos governamentais envolvidos, proporcionando, caso seja necessário, o acesso aos dados brutos, única e exclusivamente para fins relacionados ao estudo. Não obstante, este direito de acesso implica a anuência dos envolvidos aos aspectos de confidencialidade dos dados. As informações assim obtidas somente poderão ser utilizadas para os fins diretos das atividades que estiverem sendo exercidas, mantendo-se mesmo assim o sigilo quanto à identidade dos voluntários.

As voluntárias que participaram do estudo não receberam ressarcimento, pois se beneficiavam do tratamento empregado, entretanto, recebiam subsídio para os deslocamentos nos dias de avaliação.



---

## **RESULTADOS**

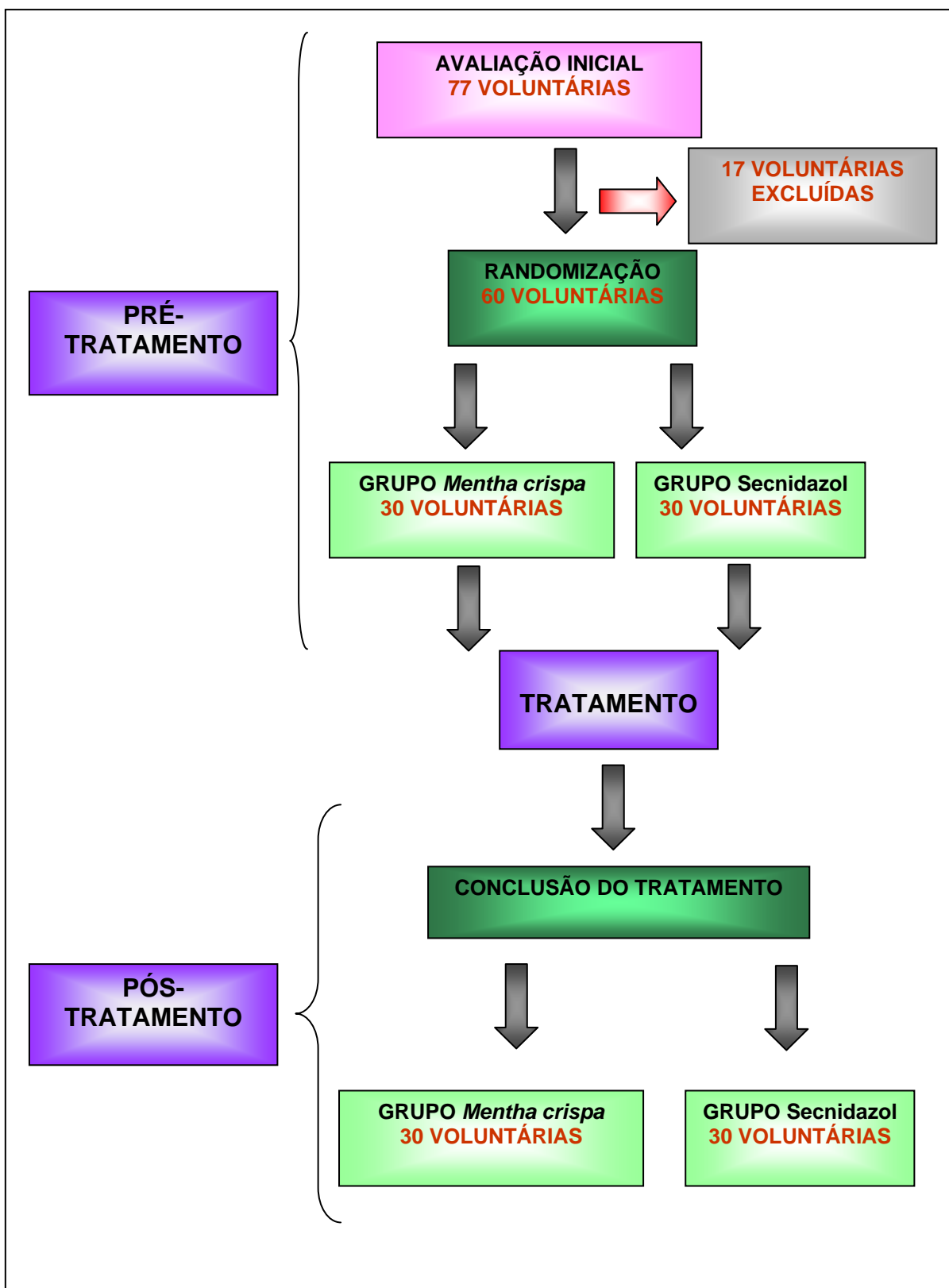
## 5 RESULTADOS

### 5.1 Caracterização das voluntárias que participaram do ensaio clínico

Ao todo foram avaliadas 77 voluntárias, mas apenas 60 foram aptas a ingressarem no estudo, concluindo todo o protocolo. Todas as voluntárias participantes foram do sexo feminino, sendo randomizadas 60 voluntárias, 30 para o grupo *Mentha crisper* e 30 para o grupo Secnidazol. Sendo, 35 foram de Fortaleza/Ceará e 25 de Sinop/Mato Grosso.

As demais foram excluídas na fase de pré-tratamento, devido à existência de parâmetros alterados de alguns dos exames laboratoriais, obesidade, doenças concomitantes, como hipertensão arterial não controlada, diabetes, gravidez e uso de fármacos para tratar as queixas ginecológicas.

A Figura 09 mostra a alocação de todas as voluntárias no decorrer do ensaio clínico.



**FIGURA 09** – Organograma representando o acompanhamento das voluntárias, quanto à avaliação inicial, randomização, tratamento, pós-tratamento e conclusão do ensaio clínico.

Quanto ao grau de instrução, 1,67% não eram alfabetizadas; 38,33% afirmaram ter ensino fundamental incompleto e 11,67%, completaram o ensino fundamental; 20 % das voluntárias tinham ensino médio incompleto e 23,33 % haviam completado o ensino médio. Em menor porcentagem, 3,33% ainda não haviam concluído o ensino superior e 1,67% tinham pós-graduação.

Considerando o estado civil, 53,33%, afirmou ser casada; 35% eram solteiras; 8,34% eram divorciadas e 3,33% eram viúvas.

Analisando as ocupações, 48,33% das voluntárias não realizavam atividades trabalhistas fora do domicílio; 16,67% eram domésticas; 6,67% eram estudantes e, em menores proporções, mencionavam ser vendedoras, costureiras e enfermeiras.

Com relação aos métodos contraceptivos, 18,33% referiram fazer uso de anticoncepcionais orais (ACO); 8,33% usavam anticoncepcionais injetáveis (ACI); 11,66% mencionaram a utilização do dispositivo intra-uterino (DIU); 21,67% foram submetidas a laqueadura tubária; 1,67% aludiram o uso de adesivos transdérmico; 16,67% asseguraram usar preservativos em suas relações sexuais. Entretanto um percentual de 21,67% não demonstrou preocupação na prevenção de gravidez e/ou de doenças sexualmente transmissíveis (DST), negando o uso de quaisquer métodos contraceptivos.

A Tabela 01 apresenta a caracterização sócio-demográfica das voluntárias participantes do ensaio clínico.

**TABELA 01** – Caracterização sócio-demográfica das voluntárias participantes do ensaio clínico da avaliação da eficácia terapêutica da *Mentha crispera* no tratamento da tricomoníase vaginal.

<b>Característica</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Número de voluntárias</b>		
Grupo Secnidazol	30	50,0
Grupo <i>Mentha crispera</i>	30	50,0
<b>Gênero dos voluntários</b>		
Sexo feminino	60	100,0
<b>Procedência</b>		
Fortaleza/CE	35	58,33
Sinop/MT	25	41,67
<b>Grau de instrução</b>		
Não alfabetizada	01	1,67
Ensino fundamental incompleto	23	38,33
Ensino fundamental completo	07	11,67
Ensino médio incompleto	12	20,0
Ensino médio completo	14	23,33
Ensino superior incompleto	02	3,33
Mestrado	01	1,67
<b>Métodos Contraceptivos</b>		
ACO	11	18,33
ACI	05	8,33
DIU	07	11,66
LAQUEADURA	13	21,67
PATCH TRANSDÉRMICO	01	1,67
PRESERVATIVO	10	16,67
NENHUM	13	21,67
<b>Estado civil</b>		
Solteira	21	35,0
Casada	32	53,33
Viúva	02	3,33
Divorciada	05	8,34

## 5.2 Valores basais

Para observar se os grupos Secnidazol e *Mentha crispera* eram semelhantes antes da fase de tratamento, eles foram comparados e analisados estatisticamente quanto às informações referentes à idade, índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e número de gestações na fase de pré-tratamento. Esses dados são expressos na Tabela 02.

Observando a Tabela 02, conclui-se que não houve diferença estatisticamente significativa ( $P = 0,5380$ ) entre a idade média no grupo Secnidazol

(37,000 ± 12,884) e no grupo *Mentha crispera* (33,211 ± 11,513). Comparando-se o IMC dos grupos Secnidazol (24,899 ± 4,571) e *Mentha crispera* (24,072 ± 3,699), também não se constatou diferença estatisticamente significativa, com P = 0,4441. Conseqüentemente, a análise dos grupos Secnidazol e *Mentha crispera* não apresentou diferenças estatisticamente significantes em relação à PAS, PAD e ao número de gestações.

**TABELA 02** – Características das voluntárias participantes do estudo quanto à idade, IMC, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e número de gestações. Dados expressos como média e desvio padrão e analisados pelo teste *t* para variáveis independentes, exceto para o número de gestações que foi analisado pelo teste de Mann-Whitney e expresso como mediana e intervalo interquartil. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para nenhuma das variáveis analisadas.

<b>Característica</b>	<b>Grupo Secnidazol</b>	<b>Grupo <i>Mentha crispera</i></b>
Idade (anos)	37,000 ± 12,884	34,933 ± 12,956
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,899 ± 4,571	24,072 ± 3,699
PAS	117,867 ± 9,395	120,633 ± 19,984
PAD	75,200 ± 8,576	77,966 ± 10,287
Gestações	2,000 (1,000 a 3,000)	1,500 (1,000 a 3,000)

### 5.3 Avaliação da eficácia terapêutica

Para ser considerado eficaz o fitoterápico deveria promover uma negatização do protozoário (*Trichomonas vaginalis*) na secreção vaginal pelo teste diagnóstico. Portanto, para cada grupo de tratamento, averiguou-se a presença deste patógeno na citologia vaginal direta a fresco das pacientes.

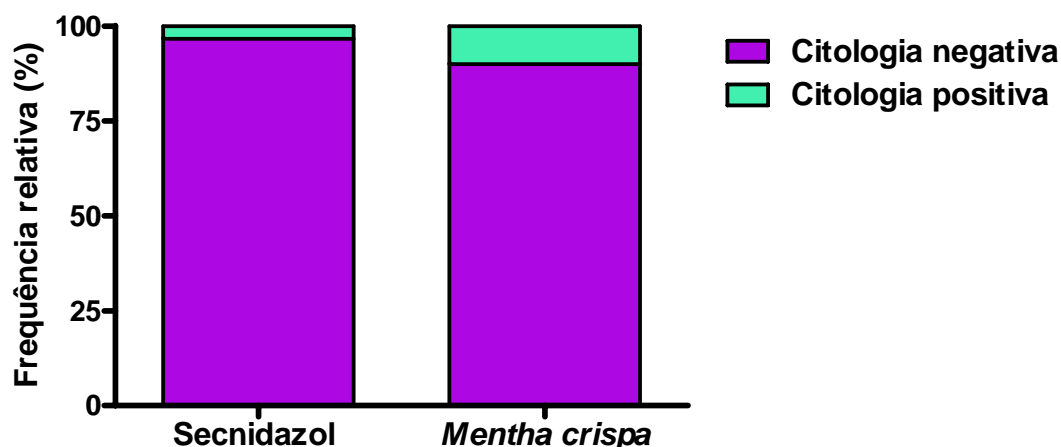
Ao nível de significância de 5%, não se constatou diferença estatística entre os grupos (P = 0,6120), pois a proporção de voluntárias com ausência de *T. vaginalis* no grupo Secnidazol foi de 96,67%, enquanto que a verificada no grupo *Mentha crispera* foi de 90,00%.

De acordo com esses dados, houve um risco relativo de 1, 074 (IC 95%: 0,937 a 1,231), ou seja, as voluntárias tratadas com *Mentha crispera* tiveram

praticamente a mesma probabilidade de melhorarem da tricomoníase que as tratadas com Secnidazol. A Tabela 03 e a Figura 10 ilustram todos esses achados.

**TABELA 03** – Avaliação da eficácia da *Mentha crisper* versus Secnidazol no tratamento da tricomoníase vaginal, conforme a citologia direta a fresco. Dados expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes nas quais o exame citológico foi negativo ( $P = 0,6120$ ). Diferença entre as proporções = 0,0667 (6,67%); intervalo de confiança de 95% (IC 95%): -0,058 a 0,192. Risco relativo de 1,074 (intervalo de confiança de 95%: 0,937 a 1,231).

Grupo	Citologia para <i>Trichomonas vaginalis</i>		Total
	Negativa	Positiva	
Secnidazol	<b>29 (96,67%)</b>	1	30
<i>Mentha crisper</i>	<b>27 (90,00%)</b>	3	30
Total	56	4	60



**FIGURA 10** – Proporção de pacientes dos grupos *Mentha crisper* e Secnidazol conforme o resultado da citologia para *Trichomonas vaginalis*.

Os desfechos secundários para a avaliação da eficácia da *Mentha crisper* no tratamento da tricomoníase foram a melhora das queixas clínicas, tais como: corrimento vaginal, odor desagradável, ardor genital, disúria, dispareunia, prurido e dor pélvica.

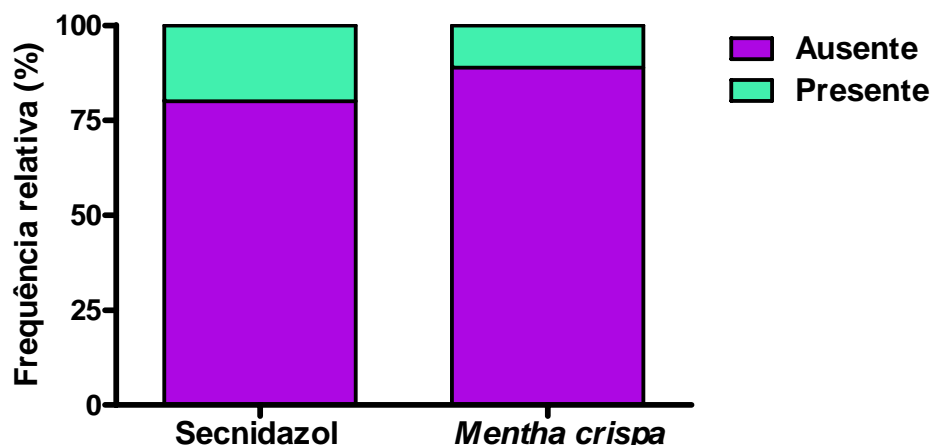
O corrimento vaginal foi avaliado em 25 pacientes do grupo Secnidazol e 27 do grupo *Mentha crisper*, sendo que ao nível de significância de 5%, não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa ( $P = 0,4583$ ) entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes que relataram ausência do corrimento vaginal.

A Tabela 04 mostra a frequência absoluta e relativa das voluntárias, analisadas pelo teste exato de Fisher, na qual o corrimento estava ausente em 80% das voluntárias do grupo Secnidazol e em 88,88% das pacientes do grupo *Mentha crisper*. Esses dados também estão esboçados na figura 11.

**TABELA 04** – Avaliação do efeito da *Mentha crisper* versus Secnidazol em relação à melhora do corrimento vaginal. Dados referentes às avaliações realizadas em 25 pacientes do grupo Secnidazol e 27 voluntárias do grupo *Mentha crisper*, sendo expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes que relataram ausência do corrimento vaginal ( $P = 0,4583$ ).

Grupo	Corrimento vaginal		Total
	Ausente	Presente	
Secnidazol	<b>20 (80%)</b>	5	25
<i>Mentha crisper</i>	<b>24 (88,88%)</b>	3	27
Total	44	8	52



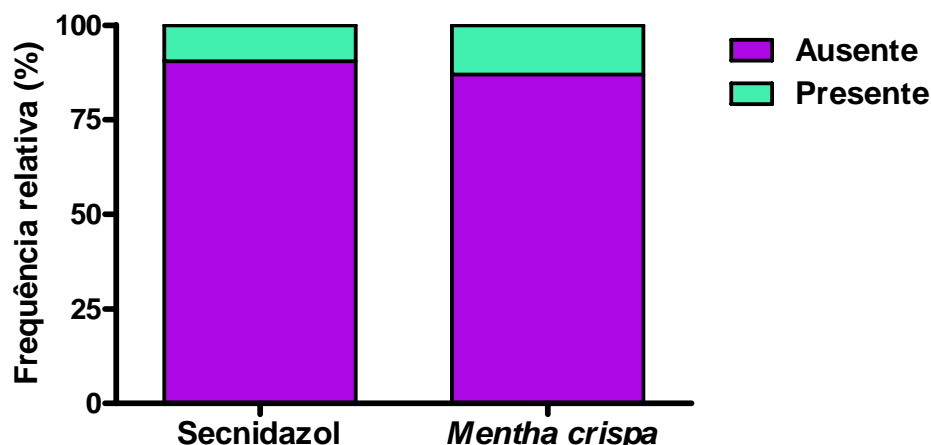


**FIGURA 11** – Proporção de pacientes dos grupos *Mentha crispa* e Secnidazol conforme o relato de presença ou ausência de corrimento vaginal.

Analisando o odor fétido da secreção vaginal não se observou diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos, ao nível de significância de 5%, com  $P = 1,0000$ . Esse sintoma estava ausente em 90,48% das pacientes tratadas com Secnidazol e em 86,96% das que receberam o fitoterápico contendo *Mentha crispa*. A Tabela 05 e a Figura 12 ilustram esse achado.

**TABELA 05** – Avaliação do efeito da *Mentha crispa* versus Secnidazol em relação à melhora do odor fétido. Dados referentes às avaliações realizadas em 21 pacientes do grupo Secnidazol e 23 voluntárias do grupo *Mentha crispa*, sendo expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes que relataram ausência do odor fétido ( $P = 1,0000$ ).

Grupo	Odor fétido		Total
	Ausente	Presente	
Secnidazol	<b>19 (90,48%)</b>	2	21
<i>Mentha crispa</i>	<b>20 (86,96%)</b>	3	23
Total	39	5	44

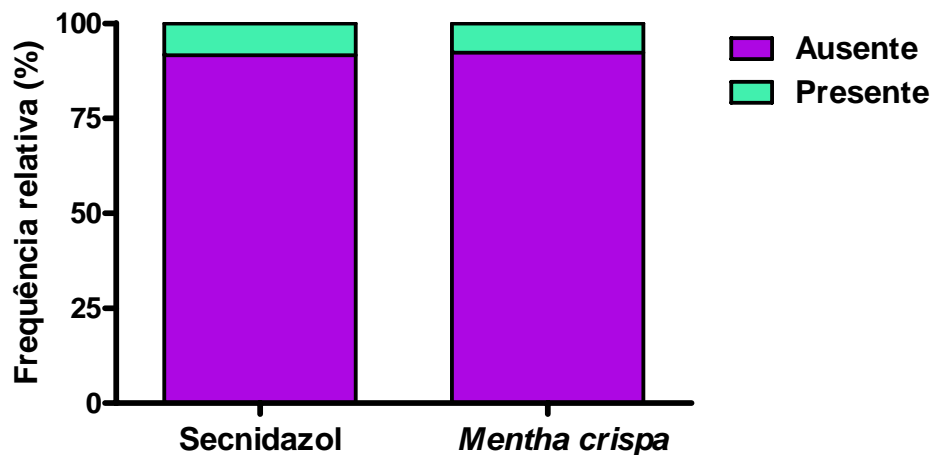


**FIGURA 12** – Proporção de pacientes dos grupos *Mentha crispera* e Secnidazol conforme o relato de presença ou ausência de odor fétido.

A Tabela 06 e a Figura 13 apresentam os dados referentes às avaliações realizadas em 12 pacientes do grupo Secnidazol e 13 voluntárias do grupo *Mentha crispera* em relação à melhora da dispareunia, onde 91,67% e 92,31%, respectivamente, não se queixaram mais de tal desconforto; considerando um nível de significância de 5% e  $P = 1,0000$ .

**TABELA 06** – Avaliação do efeito da *Mentha crispera* versus Secnidazol em relação à melhora da dispareunia. Dados referentes às avaliações realizadas em 12 pacientes do grupo Secnidazol e 13 voluntárias do grupo *Mentha crispera*, sendo expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes que relataram ausência da dispareunia ( $P = 1,0000$ ).

Grupo	Dispareunia		Total
	Ausente	Presente	
Secnidazol	11 (91,67%)	1	12
<i>Mentha crispera</i>	12 (92,31%)	1	13
Total	23	2	25

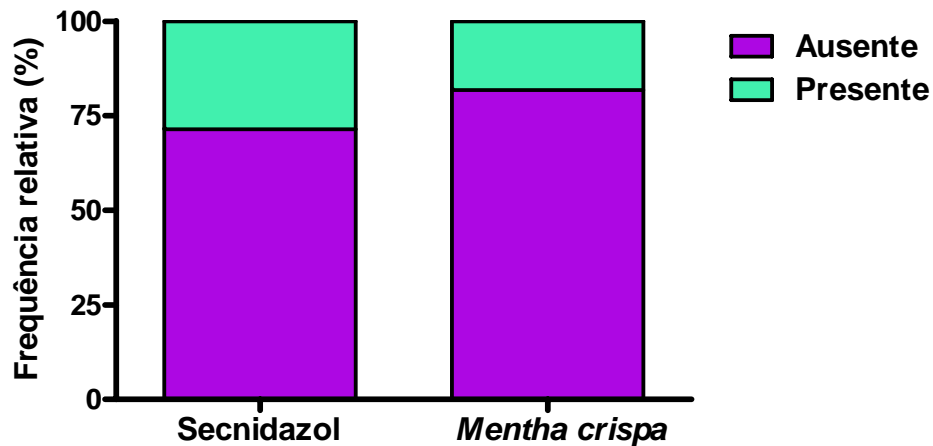


**FIGURA 13** – Proporção de pacientes dos grupos *Mentha crisper* e Secnidazol conforme o relato de presença ou ausência de dispareunia.

Analisando a disúria (Tabela 07 e Figura 14), 71,43% das pacientes referiram melhora desse sintoma quando tratadas com o controle positivo (Secnidazol), enquanto 81,82% não aludiram tal queixa após tratamento com o fitoterápico contendo *Mentha crisper*. Esses achados não evidenciaram diferenças estatisticamente significantes entre os dois tratamentos ( $P = 1,0000$ ), ao nível de 5% de significância.

**TABELA 07** – Avaliação do efeito da *Mentha crisper* versus Secnidazol em relação à melhora da disúria. Dados referentes às avaliações realizadas em 7 pacientes do grupo Secnidazol e 11 voluntárias do grupo *Mentha crisper*, sendo expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes que relataram ausência da disúria ( $P = 1,0000$ ).

Grupo	Disúria		Total
	Ausente	Presente	
Secnidazol	<b>5 (71,43%)</b>	2	7
<i>Mentha crisper</i>	<b>9 (81,82%)</b>	2	11
Total	14	4	18

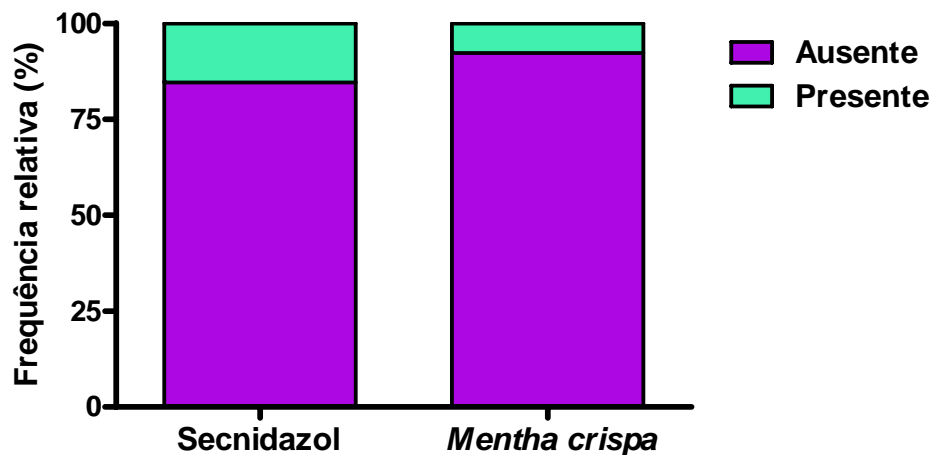


**FIGURA 14** – Proporção de pacientes dos grupos *Mentha crisper* e Secnidazol conforme o relato de presença ou ausência de disúria.

A proporção de voluntárias do grupo Secnidazol que relataram alívio total do ardor genital foi de 84,62%, enquanto no grupo da *Mentha crisper* 92,31% afirmaram tal melhora. Assim, não foi constatada diferença estatisticamente significativa ( $P = 1,0000$ ). Os números referentes a essa avaliação podem ser visualizados na Tabela 08 e esclarecidos na Figura 15.

**TABELA 08** – Avaliação do efeito da *Mentha crisper* versus Secnidazol em relação à melhora do ardor genital. Dados referentes às avaliações realizadas em 13 pacientes do grupo Secnidazol e 13 voluntárias do grupo *Mentha crisper*, sendo expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes que relataram ausência ardor genital. ( $P = 1,0000$ ).

Grupo	Ardor		Total
	Ausente	Presente	
Secnidazol	<b>11 (84,62%)</b>	2	13
<i>Mentha crisper</i>	<b>12 (92,31%)</b>	1	13
Total	23	3	26

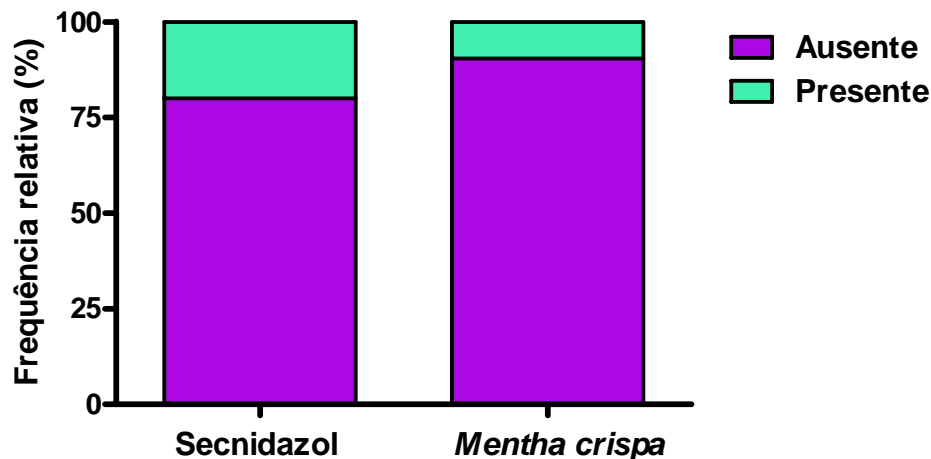


**FIGURA 15** – Proporção de pacientes dos grupos *Mentha crisper* e Secnidazol conforme o relato de presença ou ausência de ardor genital.

Avaliando o prurido relatado por 20 pacientes do grupo Secnidazol e 21 voluntárias do grupo *Mentha crisper*, percebeu-se a melhora em 80,00% e 90,48%, respectivamente. Considerando um nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ( $P = 0,4099$ ), conforme os dados demonstrados na Tabela 09 e Figura 16.

**TABELA 09** – Avaliação do efeito da *Mentha crisper* versus Secnidazol em relação à melhora do prurido. Dados referentes às avaliações realizadas em 20 pacientes do grupo Secnidazol e 21 voluntárias do grupo *Mentha crisper*, sendo expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes que relataram ausência do prurido ( $P = 0,4099$ ).

Grupo	Prurido		Total
	Ausente	Presente	
Secnidazol	<b>16 (80,00%)</b>	4	20
<i>Mentha crisper</i>	<b>19 (90,48%)</b>	2	21
Total	35	6	41

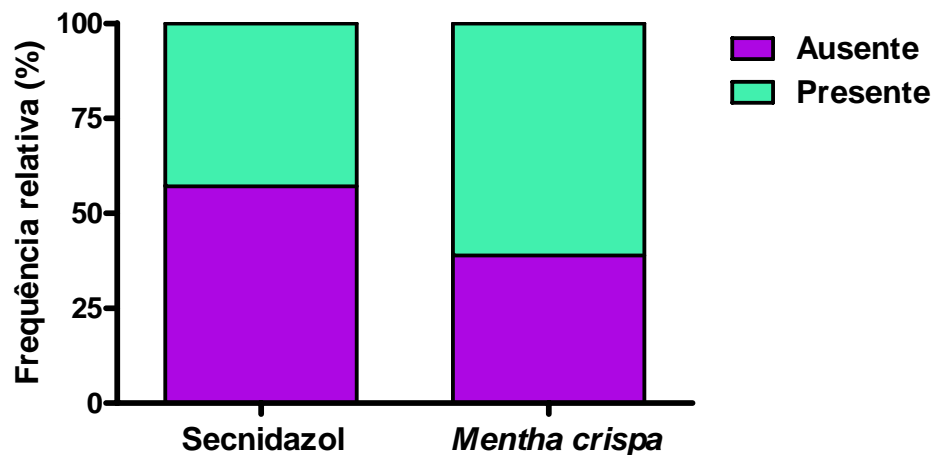


**FIGURA 16** – Proporção de pacientes dos grupos *Mentha crisper* e Secnidazol conforme o relato de presença ou ausência de prurido.

A dor pélvica foi o último parâmetro analisado e segundo os valores explicitados na Tabela 10 e ilustrados na Figura 17, não se observou diferença estatisticamente significativa entre a proporção de 57,14% das mulheres que receberam Secnidazol e os 38,89% das pacientes que foram administradas o fitoterápico contendo *Mentha crisper* ( $P = 0,4765$ ).

**TABELA 10** – Avaliação do efeito da *Mentha crisper* versus Secnidazol em relação à melhora da dor pélvica. Dados referentes às avaliações realizadas em 14 pacientes do grupo Secnidazol e 18 voluntárias do grupo *Mentha crisper*, sendo expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Ao nível de significância de 5%, não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos em relação à proporção de pacientes que relataram ausência da dor pélvica ( $P = 0,4765$ ).

Grupo	Dor pélvica		Total
	Ausente	Presente	
Secnidazol	<b>8 (57,14%)</b>	6	14
<i>Mentha crisper</i>	<b>7 (38,89%)</b>	11	18
Total	15	17	32



**FIGURA 17** – Proporção de pacientes dos grupos *Mentha crispa* e Secnidazol conforme o relato de presença ou ausência de dor pélvica.

## 5.4 Avaliação da segurança

### 5.4.1 Eventos adversos

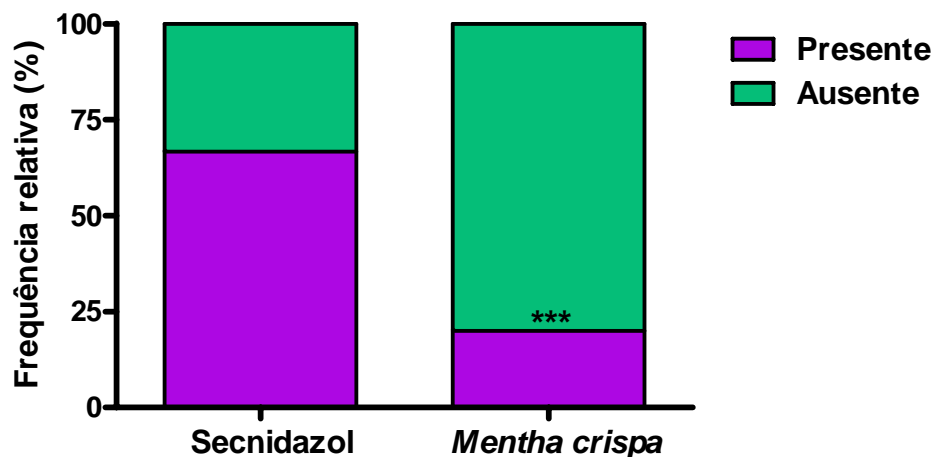
Na análise estatística dos eventos adversos, a proporção de voluntárias com relato de tais eventos, observada no grupo Secnidazol (66,67%) foi significativamente maior ( $P = 0,0006$ ) que a verificada no grupo *Mentha crispa* (20,00%). A Tabela 11 e a Figura 18 ilustram os eventos adversos totais referidos pelas voluntárias dos grupos Secnidazol e *Mentha crispa*.

Os medicamentos foram considerados bem tolerados, pois nenhuma paciente, diante da ocorrência de evento adverso, necessitou intervenção farmacológica adicional no intuito de controlar ou debelar tal desconforto. Logo, os eventos foram considerados de intensidade leve, manifestando-se uma única vez e com remissão espontânea.

Nenhuma voluntária foi retirada do estudo devido à ocorrência de eventos adversos, pois nenhum desses eventos foi considerado grave e não impediram a continuação no ensaio clínico.

**TABELA 11** – Ocorrência de eventos adversos totais entre as voluntárias dos grupos teste e referência. Dados expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher, que evidenciou diferença estatisticamente significativa entre os grupos referência e teste em relação à proporção de voluntárias que referiu algum evento adverso (\*\*P = 0,0006).

Grupo	Eventos adversos		Total
	Presente	Ausente	
Secnidazol	<b>20 (66,67%)</b>	10	30
<i>Mentha crispa</i>	<b>6 (20,00%)***</b>	24	30
Total	26	34	60



**FIGURA 18** – Proporção de pacientes dos grupos *Mentha crispa* e Secnidazol conforme o relato de ocorrência de eventos adversos totais.

As voluntárias que fizeram uso da *Mentha crispa* referiram epigastralgia (3,33%), náusea (3,33%), vômito (3,33%), cefaléia (3,33%) e gosto desagradável (6,67%); enquanto as do grupo Secnidazol relataram como eventos adversos: náusea (16,67%), odor desagradável na urina (3,33%). Todas essas alterações não demonstraram diferenças estatisticamente significativas, conforme pode ser observado nas Tabelas 12, 13, 14, 15, 16, 17. Entretanto, o gosto metálico que foi relatado por 50% das voluntárias do grupo do Secnidazol comprovou uma diferença estatisticamente significativa ( $P < 0,001$ ). Os dados referentes a esses achados encontram-se evidenciados na Tabela 18 e na Figura 19.



**TABELA 12** – Ocorrência de epigastralgia entre as voluntárias dos grupos teste e referência. Dados expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos referência e teste em relação à proporção de voluntárias com queixa de epigastralgia ( $P = 1,0000$ ).

Grupo	Epigastralgia		Total
	Presente	Ausente	
Secnidazol	<b>0 (0%)</b>	30	30
<i>Mentha crispa</i>	<b>1 (3,33%)</b>	29	30
Total	1	59	60

**TABELA 13** – Ocorrência de náusea entre as voluntárias dos grupos teste e referência. Dados expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos referência e teste em relação à proporção de voluntárias com queixa de náusea ( $P = 0,1945$ ).

Grupo	Náusea		Total
	Presente	Ausente	
Secnidazol	<b>5 (16,67%)</b>	25	30
<i>Mentha crispa</i>	<b>1 (3,33%)</b>	29	30
Total	6	54	60

**TABELA 14** – Ocorrência de vômito entre as voluntárias dos grupos teste e referência. Dados expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos referência e teste em relação à proporção de voluntárias com queixa de vômito ( $P = 1,0000$ ).

Grupo	Vômito		Total
	Presente	Ausente	
Secnidazol	<b>0 (0%)</b>	30	30
<i>Mentha crispa</i>	<b>1 (3,33%)</b>	29	30
Total	1	59	60

**TABELA 15** – Ocorrência de cefaléia entre as voluntárias dos grupos teste e referência. Dados expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos referência e teste em relação à proporção de voluntárias com queixa de cefaléia ( $P = 1,0000$ ).

Grupo	Cefaléia		Total
	Presente	Ausente	
Secnidazol	<b>0 (0%)</b>	30	30
<i>Mentha crispa</i>	<b>1 (3,33%)</b>	29	30
Total	1	59	60

**TABELA 16** – Ocorrência de odor desagradável na urina entre as voluntárias dos grupos teste e referência. Dados expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos referência e teste em relação à proporção de voluntárias com queixa de odor desagradável na urina ( $P = 1,0000$ ).

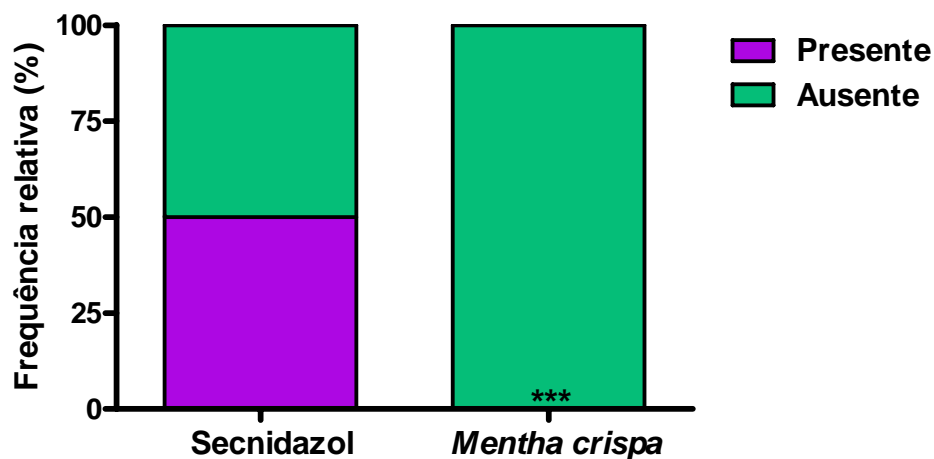
Grupo	Odor desagradável na urina		Total
	Presente	Ausente	
Secnidazol	<b>1 (3,33%)</b>	29	30
<i>Mentha crispa</i>	<b>0 (0%)</b>	30	30
Total	1	59	60

**TABELA 17** – Ocorrência de gosto desagradável entre as voluntárias dos grupos teste e referência. Dados expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos referência e teste em relação à proporção de voluntárias com queixa de gosto desagradável ( $P = 0,4915$ ).

Grupo	Gosto desagradável		Total
	Presente	Ausente	
Secnidazol	<b>0 (0%)</b>	30	30
<i>Mentha crispa</i>	<b>2 (6,67%)</b>	28	30
Total	2	58	60

**TABELA 18** – Ocorrência de gosto metálico entre as voluntárias dos grupos teste e referência. Dados expressos como frequência absoluta e relativa e analisados pelo teste exato de Fisher. Foi constatada diferença estatisticamente significativa entre os grupos referência e teste em relação à proporção de voluntárias com queixa de gosto metálico (\*\*P <0,001).

Grupo	Gosto metálico		Total
	Presente	Ausente	
Secnidazol	<b>15 (50%)</b>	15	30
<i>Mentha crispa</i>	<b>0 (0%)***</b>	30	30
Total	15	45	60



**FIGURA 19** – Proporção de pacientes dos grupos *Mentha crispa* e Secnidazol conforme o relato de ocorrência de gosto metálico.

---

---

## **DISCUSSÃO**

## 6 DISCUSSÃO

A OMS inclui a Fitoterapia em seus programas de saúde e estabelece normas para a validação de produtos fitoterápicos em países em desenvolvimento, preconizando que sejam exigidas provas de eficácia, segurança e qualidade desses medicamentos de origem vegetal (WHO, 1993).

O interesse mundial crescente pelo uso de fármacos a base de plantas está relacionado a um mercado potencial da ordem de bilhões de dólares e, de acordo com a Associação Brasileira da Indústria Fitoterápica (ABIFITO), o setor movimenta cerca de R\$ 1 bilhão em toda a sua cadeia produtiva, e emprega, atualmente, mais de 100 mil pessoas. Uma das razões para o uso crescente dos fitoterápicos está vinculada à maior segurança oferecida por essas substâncias devido aos menores efeitos colaterais apresentados. Outra justificativa para essa ascensão deve-se às dificuldades atuais para se desenvolver novas drogas de síntese, pois esse processo está mais complexo e extremamente oneroso, visto que, nos últimos 20 anos, o lançamento no mercado de um novo fármaco de síntese tem demandado investimentos da ordem de 500 a 600 milhões de dólares e em período nunca inferior a 10 ou 15 anos. Já um novo fitoterápico, de qualidade, pode chegar ao mercado num tempo máximo de cinco anos, demandando investimentos da ordem de 2 a 3 milhões de dólares (FERRARI, 2002).

A Anvisa editou em 16 de março de 2004 a Resolução RDC nº 48 que dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos, os quais têm a eficácia e a segurança validadas através de levantamentos etnofarmacológicos de utilização, de documentações tecnocientíficas em publicações ou por meio de ensaios clínicos fase III (BRASIL, 2004a).

De acordo com a norma em vigor, além da realização do controle de qualidade “*in vitro*”, a eficácia e segurança terapêutica de um fitoterápico devem ser determinadas através de avaliações não somente em animais experimentais, mas também em humanos. Essas medidas visam evitar ou ao menos minimizar o risco de surgirem efeitos adversos graves ou fatais após a liberação para a comercialização.

Essa preocupação dos órgãos regulatórios com a normatização dos medicamentos fitoterápicos propicia a avaliação de quesitos importantes, como o controle de qualidade do produto, além de estudos de eficácia e segurança desses fármacos (NISHIOKA, 2006).

Um dos obstáculos para o processo de normatização dos fitoterápicos é a dificuldade de realização de controle de qualidade dos princípios ativos. De maneira diferente da alopátia, nem o responsável por sua ação farmacológica ou toxicidade são conhecidos, além da quantidade de compostos que se fazem presentes nessas formulações e em muitos casos, ausência de marcadores químicos para identificá-los (NETTO *et al.*, 2006). Entretanto nesse estudo, a matéria-prima utilizada para a produção do fitoterápico Giamebil® é proveniente de uma plantação toda destinada para tal fim, assegurando assim, a padronização da matéria-prima, bem como a reprodutibilidade e a grande quantidade requerida.

Essa pesquisa corrobora com Yunes, Pedrosa e Cechinel Filho (2001) quando afirmaram que os avanços ocorridos na área científica permitem o desenvolvimento de fitoterápicos reconhecidamente seguros e eficazes, acrescidos de uma forte tendência de busca, pela população, por terapias menos agressivas destinadas ao atendimento primário à saúde.

A seleção de apenas voluntários do sexo feminino pode ser justificada pela literatura pertinente ao assunto, na qual segundo a OMS 92% das 170 milhões de pessoas infectadas por *T.vaginalis* em cada ano são mulheres (WHO, 2001). Além do fato da tricomoníase apresentar sintomatologia mais acentuada no sexo feminino, devido às alterações hormonais, sendo que durante a menstruação o parasita aproveita o ferro existente no fluxo sanguíneo, aumentando sua capacidade de aderência aos tecidos. Quando não há menstruação as concentrações de ferro são reduzidas, o que faz com que o protozoário se adapte às condições ambientais da vagina e permaneça nela. No organismo de homens infectados, a concentração de zinco contida no sêmen tem capacidade tricomonicida. Em homens com baixos níveis de zinco o parasita vive em estado latente, convertendo-os em portadores da infecção (MACHADO *et al.*, 2005).

A amostra foi composta por mulheres residentes na cidade de Fortaleza/Ceará (58,33%) e mulheres procedentes da cidade de Sinop/Mato Grosso (41,67%), pois esse projeto de pesquisa começou a ser realizado na Maternidade Escola Assis Chateaubriand e por motivo de mudança de residência para assumir um cargo na Universidade Federal de Mato Grosso, foi concluído com as pacientes atendidas no serviço público do município de Sinop/Mato Grosso.

A vulvovaginite é um dos problemas ginecológicos mais comuns e incomodativos que afetam a saúde da mulher e representa cerca de 70% das queixas em consultas ginecológicas. Além da tricomoníase, a candidíase vulvovaginal e a vaginose bacteriana são as formas mais comuns de vaginite (BRASIL, 2006a).

Pacientes que têm vaginite geralmente queixam-se de uma combinação de corrimento, odor, irritação ou coceira. As descargas são caracterizadas por cores (claro, branco, verde, cinza, amarela), consistência (fino, grosso, coalhado/grumoso) e a quantidade (maior ou menor do que o habitual) (BRASIL, 2006b).

A tricomoníase vulvovaginal é uma das formas mais comuns de vulvovaginite que acomete a população feminina, caracterizando como toda manifestação inflamatória e/ou infecciosa do trato genital feminino inferior, ou seja, vulva, vagina e epitélio escamoso do colo uterino (ectocérvice).

Quanto ao grau de instrução um grande percentual (40%) era formado por mulheres não alfabetizadas ou por aquelas que não tinham concluído o ensino fundamental. Em um estudo realizado em serviços públicos de saúde a prevalência de *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Trichomonas vaginalis* foram, respectivamente, 6,28%, 1,93% e 3,86% (TREVISAN *et al.*, 2008). Em contrapartida pacientes atendidas na rede privada de saúde, a frequência de pacientes diagnosticadas com tricomoníase foi de 1,1%, fato esse atribuído ao poder socioeconômico-cultural dessa clientela (LARA; FERNANDES; MIRANDA, 1999).

Com relação ao estado civil, a maioria (53,33%) das pacientes investigadas afirmou ser casada e a média das idades foram de 37,000 ± 12,884 no



grupo Secnidazol e de  $33,211 \pm 11,513$ . no grupo *Mentha crispera*. Fatos semelhantes ao estudo conduzido por Madhivanan *et al.*, (2009) onde afirmaram que das 898 mulheres participantes, 76 (8,5%) tiveram uma infecção por *T. vaginalis*, 98% das participantes eram casadas e a maioria relatou seu esposo como seu principal parceiro sexual. A idade média ao casamento foi de 16,9 anos e dois terços da amostra relataram ter a primeira relação sexual antes da idade de 19 anos.

Segundo Leon, Konda, Bernstein, *et al.*, (2008) a infecção com *Trichomonas vaginalis* relacionou-se diretamente ao envelhecimento, onde observou-se uma maior prevalência dessa patologia em mulheres na faixa etária de 36 a 40 anos. Em contrapartida essa associação entre o aumento da prevalência de tricomoníase e o envelhecimento é incomum para as DST não-virais. O aumento da prevalência de tricomoníase em mulheres mais velhas sugere uma infecção de longo prazo, que não teve remissão espontaneamente ou que tenha falhado pela rastreabilidade inadequada/ineficiente dos programas focados em mulheres em idade fértil (SUTTON *et al.*, 2007).

Como a maioria da população avaliada estava na menárcme (81,67%), os resultados apóiam a necessidade de aprimorar as atividades de controle das DST, de forma a possibilitar uma redução das complicações reprodutivas associadas à tricomoníase, como gravidez ectópica, trabalho de parto prematuro, recém-nascido de baixo peso, neoplasia cervical não associada ao HPV (papilomavirus humano) (WOLNER-HANSSE *et al.*, 1989; ZHANG *et al.*, 1995).

Analisando os métodos contraceptivos utilizados pelas pacientes, 16,67% asseguraram usar preservativos em suas relações sexuais. Entretanto um percentual de 21,67% não demonstrou preocupação na prevenção de gravidez e de DST, negando o uso de quaisquer métodos contraceptivos.

Lichtenstein, Desmond e Schwebke (2008) registraram que as mulheres raramente usavam preservativos com seus parceiros regulares do sexo masculino e que estes parceiros tiveram taxas significativamente maiores de simultaneidade (multiplicidade de parceiras) e baixas taxas de uso do preservativo.

A partir dessas pesquisas, ratifica-se que as mulheres subestimam o risco de contrair DST de parceiros regulares. Fato que adverte a importância de enfatizar nas estratégias de aconselhamento o risco de se infectar com doenças sexualmente transmissíveis, como por tricomoníase, tanto pelos parceiros regulares, bem como pelos parceiros ocasionais na ausência do uso do preservativo.

A tricomoníase é talvez a doença mais comum em todo o mundo de transmissão sexual, no entanto, poucos recursos são dedicados ao seu controle. Ela está associada a complicações potencialmente graves, como o nascimento prematuro e de aquisição do vírus da imunodeficiência humana e transmissão. Além disso, embora tricomoníase seja facilmente tratada com os nitroimidazóis, há uma preocupação com o aumento do número de cepas resistentes a esse antibiótico. Atualmente, nenhuma alternativa terapêutica além dos constituintes desse grupo de fármacos está licenciada nos Estados Unidos (SCHWEBKE; BURGESS, 2004). Ressaltando-se a importância de estudos que proponham uma nova opção de tratamento tricomoníase eficaz, de qualidade e acessível a toda população, principalmente a de baixa renda.

A pesquisa do *Trichomonas vaginalis* na citologia vaginal direta a fresco das pacientes, considerando o nível de significância de 5%, não constatou diferença estatística entre os grupos ( $P=0,6120$ ), pois a proporção de voluntárias com ausência de *T.vaginalis* no grupo Secnidazol foi de 96,67% e a verificada no grupo *Mentha crisper* foi de 90,00%. Com esse resultado o fitoterápico em questão pode ser considerado uma alternativa eficaz para o tratamento da tricomoníase, apresentando-se como nova indicação terapêutica para essa infecção.

Esse estudo foi considerado um Ensaio Pós-Comercialização ou Ensaio Clínico Fase IV por ter se proposto a avaliar uma nova indicação para um fitomedicamento que já está disponível no mercado (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 1997; GRAHAME-SMITH; ARONSON, 2002; SGRECCIA, 1996).

Outros estudos clínicos evidenciaram uma ação terapêutica antiparasitária da *Mentha crisper* na ordem de 90 e 70%, respectivamente, para o

tratamento de infestações causadas por amebas e giárdias, em humanos, e comprovaram resultados satisfatórios contra tricomoníase e esquistossomíase urogenital (TOZZE; GARCIA; MASSOLA, 2006).

De acordo com Adad, Lima e Sawan (2001) a frequência de *Trichomonas vaginalis* nas últimas quatro décadas foi decrescente, com dados de 10%, 17,3%, 9,8% e 3,4% nos anos de 1968, 1978, 1988 e 1998, respectivamente. Essa diminuição se deve principalmente a introdução do metronidazol na terapêutica e a melhoria nas condições de higiene da população.

Em relação ao tratamento, durante as últimas duas décadas cerca de 20 cepas de *Trichomonas vaginalis* mostraram-se resistentes ao metronidazol na Europa, o que evidencia uma preocupação emergente justificando a necessidade de descoberta de novos fármacos eficazes contra esse patógeno (MERI *et al.*, 2000). El-Sherbini *et al.*, (2009) investigaram a atividade anti-tricomoníase vaginal dos extratos do *P. granatum* (in vitro) e *Commiphora molmol* (in-vivo) obtendo resultados promissores.

Cudmore *et al.*, (2004) demonstraram que pelo menos 5% dos casos clínicos da tricomoníase são causadas por parasitas resistentes ao metronidazol. A falta de alternativas terapêuticas aprovadas para tratamento de *T. vaginalis* significa que doses maiores de metronidazol, muitas vezes tóxicas, são a única escolha para pacientes com doença resistente.

Kissinger *et al.*, (2008) evidenciaram elevadas taxas de insucesso semelhantes tanto no tratamento de mulheres com sorologia tanto positiva quanto negativa para o HIV, indicando que uma dose de 2 g de metronidazol pode não ser a mais adequada para o tratamento de algumas mulheres, devido principalmente à resistência ao metronidazol, mas também a reinfecções, e que a avaliação após o tratamento deve ser sempre incentivada.

Pelo exposto anteriormente, constata-se que o *Trichomonas vaginalis* constitui-se um importante problema de saúde mundial, e que a utilização dos nitroimidazóis como única opção terapêutica, além de ter contribuído para o

desenvolvimento de cepas resistentes, também apresenta desagradáveis efeitos adversos. O tratamento de pacientes com tricomoníase vaginal refratária ao metronidazol constitui um grande desafio terapêutico e opções de tratamento são extremamente limitadas.

Em países onde o diagnóstico definitivo é difícil, recomenda-se a abordagem sindrômica na gestão de atendimento ginecológico e das doenças sexualmente transmissíveis (DST), uma vez que muitos sintomas são comuns a várias DST ou muitas são assintomáticas e, portanto, pode-se esta passar despercebida e sem tratamento. Esta é uma preocupação particular com o reconhecimento de que a transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) é aumentada na presença de DST coexistentes (GARLAND; TABRIZI, 2006).

O Ministério da Saúde do Brasil sugere a metodologia de abordagem sindrômica para tratamento dos quadros característicos de DST, método esse que se baseia na identificação de sinais e sintomas verificados no momento da avaliação clínica direcionando-os para a identificação dessas patologias. No caso específico da tricomoníase suas características clínicas são: corrimento abundante, amarelado ou amarelo esverdeado, bolhoso; prurido e/ou irritação vulvar; dor pélvica, ocasionalmente; sintomas urinários – disúria e/ou polaciúria; hiperemia da mucosa, com placas avermelhadas - colpíte difusa e/ou focal, com aspecto de framboesa e teste de Schiller aspecto “tigróide” (BRASIL, 2006a).

O diagnóstico da tricomoníase em nível ambulatorial se baseia principalmente na sintomatologia clínica da paciente, a partir das queixas e dos sinais clínicos observados durante a realização do exame de Papanicolau (citologia cérvico-vaginal), e conseqüentemente da coleta da colpocitologia oncótica. Logo a frequência de tricomoníase não é monitorada na maioria dos países ou não existem programas de controle específico dessa patologia. Todavia a relação indireta entre a tricomoníase e a sintomatologia própria dessa infecção, tornam o tratamento sindrômico pouco provável para controlar essa patologia, bem como suas complicações (GARCIA, CHAVES, FERINGA, *et al.*, 2004).

O corrimento vaginal estava ausente após a administração da medicação randomizada em 80% das voluntárias do grupo Secnidazol e em 88,88% das pacientes do grupo *Mentha crispera*, portanto não demonstrada diferença estatisticamente significativa ( $P = 0,4583$ ) entre os tratamentos. Segundo Chandeying, *et al.*, (1998) um corrimento de coloração amarelada está mais relacionado à vaginose bacteriana e a tricomoníase.

Entre as causas de corrimento vaginal, a tricomoníase é a única que se transmite sexualmente. Assim, nesses casos se justificam as ações complementares de controle de DST apresentadas em outros capítulos que incluem: aconselhar, oferecer testes para diagnosticar sífilis, AIDS, sorologia para Hepatite B e C, enfatizar a adesão ao tratamento, convocar parceiro(s), notificar e agendar retorno (BRASIL, 2006b).

Analisando o odor fétido da secreção vaginal não se observou diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. Esse sintoma estava ausente em 90,48% das pacientes tratadas com Secnidazol e em 86,96% das que receberam o fitoterápico contendo *Mentha crispera*. De acordo com Anderson, Klink e Cohrssen (2004), os dados sobre os odores clinicamente percebidos na tricomoníase são limitados.

Os dados referentes à melhora da dispareunia mostraram que 91,67% das pacientes tratadas com Secnidazol e 92,31% das que receberam o fitoterápico contendo *Mentha crispera*, não se queixaram mais de tal desconforto. De acordo com a pesquisa realizada por Ryu *et al.*, (1999) 5,88% das mulheres com tricomoníase queixou-se de dispareunia. Enquanto nenhuma das pacientes analisadas Livengood *et al.*, (1990) relatou sangramento pós-coito.

Avaliando queixa de disúria, 71,43% das pacientes referiram melhora desse sintoma quando tratadas com o Secnidazol, enquanto 81,82% não aludiram tal queixa após tratamento com o fitoterápico contendo *Mentha crispera*. Esses achados não evidenciaram diferenças estatisticamente significantes entre os dois tratamentos. Gompel e Koss (1997) propuseram que em 25% dos casos, os corrimentos vaginais são abundantes, mal-cheirosos, de cor amarelo-esverdeado,

sendo que a infecção pode atingir o trato urinário inferior e ser acompanhada por disúria.

A proporção de voluntárias do grupo Secnidazol que relataram alívio total do ardor na genitália foi de 84,62%, enquanto no grupo da *Mentha crispa* 92,31% afirmaram tal melhora, portanto não foi constatada diferença estatisticamente significativa.

Segundo Hoyme e Scneede (2006), a colonização microbiana da vulva, vagina e colo do útero representa o reservatório de infecções urinárias de repetição. Todas as espécies de bactérias da flora normal cutânea ou digestiva podem ser encontradas no trato genital externa, mesmo sob condições fisiológicas. A maior concentração de micróbios amplia a predisposição para a infecção do trato urinário em casos de disbiose ou inflamação, além da infecção específica por *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. A interação imunológica específica entre bactérias e hospedeiro, ou seja, entre os fatores de virulência e defesa intrínseca, parece ser o principal mecanismo que propicia a manifestação de infecções recorrentes. A eliminação de fatores predisponentes é a solução para a terapia bem sucedida, bem como para a prevenção da recorrência.

Os estudos de Leon, Konda, Bernstein *et al.*, (2008) demonstraram que a prevalência de tricomoníase não apresentou diferenças entre mulheres que apresentaram micção dolorosa e corrimento vaginal e aquelas que não apresentaram essa sintomatologia. Esses dados sugerem que a abordagem sindrômica pode resultar tanto em sobre como em sub tratamento. Enfatiza-se que a natureza assintomática da tricomoníase contribui para a longa duração da infecção, bem como para o avanço da transmissão da infecção.

Avaliando o prurido relatado por 20 pacientes do grupo Secnidazol e 21 voluntárias do grupo *Mentha crispa*, percebeu-se a melhora em 80,00% e 90,48%, respectivamente, não sendo constatada diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos. Na mulher, o *T. vaginalis* pode acometer a vulva, a vagina e a cérvix uterina, causando cervicovaginite, sendo o prurido e/ou irritação vulvar uma de suas características clínicas (BRASIL, 2006b).

Na análise da queixa de dor pélvica não observou diferença estatisticamente significativa entre a proporção de 57,14% das mulheres que receberam Secnidazol e os 38,89% das pacientes que foram administradas o fitoterápico contendo *Mentha crispera* no que se refere alívio total desse desconforto. A dor pélvica está relacionada ocasionalmente a patogenia do *T. vaginalis*, embora essa seja uma queixa prevalente em 15% da população feminina, sua etiologia não é clara e, usualmente, resulta de uma complexa interação entre os sistemas gastrointestinal, urinário, ginecológico, músculo-esquelético, neurológico, psicológico e endócrino (MATIAS *et al.*, 1996; HOWARD, 2003;).

Os medicamentos foram considerados bem tolerados, pois nenhuma voluntária, diante da ocorrência de evento adverso, necessitou intervenção farmacológica adicional no intuito de controlar ou debelar tal desconforto. Logo, os eventos foram considerados de intensidade leve, manifestando-se uma única vez e com remissão espontânea.

Ressalta-se que a proporção de voluntárias com relato de algum evento adverso observada no grupo Secnidazol (66,67%) foi significativamente maior do que a verificada no grupo *Mentha crispera* (20,00%). Esse achado sugere que o fitomedicamento contendo *Mentha crispera* provoca muito menos reações indesejáveis ou mesmo desagradáveis quando comparado a terapêutica já estabelecida como tricomonocida.

No que se refere aos aspectos causais dos eventos adversos relatados pelas voluntárias do grupo Secnidazol de acordo com Guzzo (2004), a náusea e o gosto metálico são considerados atribuídos a esse fármaco, enquanto o odor desagradável na urina se classifica como provável.

Segundo Gillis e Wiseman (1996) a administração de uma dose única de Secnidazol (2g) promoveu a erradicação parasitológica de aproximadamente 92 a 100% dos pacientes com tricomoníase urogenital, sendo que a maioria dos eventos adversos foi de natureza gastrointestinal e não exigiu a intervenção do tratamento ou a retirada da terapia.

Quanto à causalidade, o episódio de epigastralgia, náusea e vômito referidos pelas voluntárias do grupo *Mentha crispera* foram considerados como possível, tendo em vista esses serem administrados por via oral. A cefaléia, mencionada por uma voluntária, pode ser caracterizada como não atribuído; e o gosto desagradável, referido por duas pacientes, classificou-se como possível (GUZZO, 2004).

No ensaio clínico realizado por Teles (2008), no grupo Secnidazol o evento adverso de maior prevalência foi o sintoma gosto metálico (34,00%), que não foi referido por nenhum paciente do grupo *Mentha crispera*. O sintoma dor abdominal (30,43%), por sua vez foi relatado apenas no grupo *Mentha crispera*. Por outro lado, a ocorrência do sintoma náusea, identificado pelo relato de enjoô, mal-estar, ânsia de vômito e “embrulho”, foi semelhante para ambas às medicações.

Com relação aos efeitos adversos desencadeados por fitoterápicos, sabe-se que muitas plantas medicinais apresentam substâncias que podem desencadear reações adversas, seja por seus próprios componentes, seja pela presença de contaminantes ou adulterantes presentes nas preparações fitoterápicas, exigindo um rigoroso controle de qualidade desde o cultivo, a coleta, a extração de seus constituintes, até a elaboração do medicamento final (TUROLLA; NASCIMENTO, 2006). Segundo Abbot *et al.* (1996) e Pinn *et al.* (2001), a incidência de eventos adversos atribuídos a fitoterápicos foi em torno de 7% na comunidade do Reino Unido.

Observaram-se na condução desse estudo algumas dificuldades, como por exemplo: o desconhecimento e/ou a deficiência de dados ginecológicos anteriores à randomização e a falta de padronização nos registros dos aspectos macroscópicos da cérvix uterina, fatores que implicaram em uma menor quantidade de variáveis analisadas.

A distinção entre normal e anormal em termos de sintomas vaginais é problemática, pois não existe uma padronização. Corroboramos com Anderson, Karask e Friedland (2002) quando afirmam que a literatura primária sobre secreção vaginal normal é escassa. Logo, há um acréscimo na descarga vaginal no meio do



ciclo (devido a um aumento do muco cervical), podendo apresentar odor fétido, bem como ser acompanhado de sintomas irritativos, como prurido (MOGHISSI; SYNER; EVANS, 1972; BILLINGS, BROWN *et al.*, 1972; DOTY *et al.*, 1975; PRIESTLEY *et al.*, 1997).

Essa dificuldade em diferenciar os achados clínicos é agravada pelo fato de que os patógenos vaginais identificados pela abordagem atual de diagnóstico podem ser encontrados em mulheres completamente assintomáticas, como é o caso da *Candida albicans* e do *Trichomonas vaginalis* (BERGMAN; BERG, 1983; BLAKE *et al.*, 1998). Além disso, a *Gardnerella vaginalis* um dos microrganismos associados à vaginose bacteriana faz parte da flora vaginal normal, deste modo, a identificação de microrganismos em um corrimento vaginal não implica no surgimento de sintomas (SOBEL, 1997). Adicionalmente, sintomas pertinentes à vaginite, incluindo corrimento, odor fétido, prurido e desconforto vaginais, não necessariamente indicam a existência da doença, uma vez que eles ocorrem também em pessoas saudáveis.

Além disso, o vocabulário técnico dos resultados físicos/clínicos não é padronizado, além disso, existe a variabilidade interobservador, que é uma questão fundamental para o exame clínico (ANDERSON; KLINK; COHRSEN, 2004). Pensando numa padronização poderia-se utilizar de uma maneira sistematizada as seguintes características físicas do corrimento genital: quantidade (ausente, escasso, moderado, abundante/excessivo); aparência (mucóide, fluido/cremoso, espesso, coagulado/grumoso, homogêneo, bolhoso e purulento); odor (inodoro/ausência de odor desagradável, característico de peixe podre, fétido) e cor (transparente, branco, amarelo, amarelo-esverdeado, acinzentado, marrom/acastanhado e sanguinolento).

Numa metanálise que envolveu trabalhos publicados entre os anos de 1966 a 2003, os estudos sobre tricomonas, com apenas uma exceção, tinham menos de 20 pacientes, fato que ressalta a dificuldade de selecionar pacientes com tricomoníase (ANDERSON; KLINK; COHRSEN, 2004).

Outra limitação desse estudo foi o tamanho da amostra. No atendimento ginecológico uma declaração comum das pacientes é o uso de fármacos utilizados para tratar queixas genitais, sem prescrição médica. Portanto a dificuldade em

selecionar essa clientela pode estar vinculada a utilização indiscriminada desses medicamentos.

Segundo Guan *et al.*, (2009), aproximadamente 30% dos participantes do estudo, que manifestaram sintomas de DST, relataram que procuraram tratamento sem orientação médica em estabelecimentos farmacêuticos, enquanto 17% não buscaram terapêutica curativa nem em hospital e nem em farmácias. Ratifica-se que o sexo feminino foi o maior responsável por esse tipo de tratamento sem prescrição.

Esse problema da automedicação em pacientes com queixas genitais não é um assunto recente, pois de acordo com Adu-Sarkodie (1997) 74,5% dos pacientes que procuraram atendimento em uma clínica especializada em DST admitiram a automedicação antes de se reportarem à clínica, afirmando terem se automedicado com 1 a 3 tipos de antimicrobianos, em todos os casos, esses foram utilizados em doses incorretas.

A automedicação indiscriminada tem implicado em vários prejuízos para a população, como a maior resistência aos antibióticos, tornando os pacientes mais suscetíveis a doenças sexualmente transmissíveis complicadas. Como prioridades para controlar a rápida propagação das DST os doentes devem ser aconselhados sobre comportamentos adequados de busca para obter um tratamento eficaz das DST e as autoridades sanitárias devem aplicar medidas mais rigorosas sobre a livre comercialização de antimicrobianos.

Pode-se atribuir a essa dificuldade em recrutar pacientes com resultado parasitológico positivo para tricomoníase ao amplo uso de automedicação pela população e a falha de aproximadamente 30% dos métodos diagnósticos usuais para mulheres com sintomatologia vaginal (ANDERSON; KLINK; COHRSEN, 2004).

O *T. vaginalis* é um patógeno comum das doenças sexualmente transmissíveis, logo o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, deveriam ser prioridades na saúde pública, como medida de prevenção de reinfecção, redução da prevalência da infecção, e conseqüentemente decréscimo das complicações nos

casos não tratados (BOWDEN, GARNETT, 2000). Esse tem sido reconhecido como uma causa de vaginite infecciosa em mulheres, representando também um encargo significativo de uretrite em homens, constituindo-se uma DST que implica em uma maior transmissão do HIV e no aumento da morbidade perinatal (NANDA *et al.*, 2006).

*T. vaginalis* é o mais comum agente etiológico de uma DST curável, mas apesar das seqüelas graves de saúde, incluindo a facilitação da transmissão do HIV, doença inflamatória pélvica, e os resultados adversos da gravidez (baixo peso ao nascer e parto prematuro), continua a ser uma condição subestimada e subreconhecida (YASUDA, 2009; JOHNSTON; MABEY, 2008).

O estudo realizado por Kissinger *et al.*, (2009) fornece uma sustentação adicional de que a redução da tricomoníase em mulheres soropositivas, implicou numa diminuição da carga viral presente na secreção vaginal, conseqüentemente, esse fato suscitaria um impacto positivo sobre a prevenção da transmissão do HIV, demonstrando a importância da investigação citopatológica da secreção vaginal e do tratamento apropriado das infecções presentes.

Primordial no controle da transmissão das infecções sexualmente transmissíveis, em especial a tricomoníase, são o seu reconhecimento precoce e o tratamento adequado (YOUNG, 2006).

De acordo com Garland e Tabrizi (2006) as dificuldades no controle e prevenção das DST, principalmente em países em desenvolvimento, são: falta de acesso a serviços adequados (especialmente em áreas rurais e remotas), a relutância de populações em risco para consentir o tratamento, medo de exames invasivos genital, e menores sensibilidades de diagnóstico convencional.

---

---

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados obtidos, observou-se que o ensaio clínico em pacientes com tricomoníase demonstrou que o fitoterápico utilizado é eficaz como tricomonocida, bem como quando comparado ao grupo tratado com Secnidazol. A melhora dos sintomas característicos da tricomoníase foi equivalente nos dois grupos, entretanto os eventos adversos totais observados foram superiores no grupo referência, comprovando, dessa maneira, a segurança, ausência de toxicidade sistêmica e eficácia terapêutica de tal formulação fitoterápica. Os resultados desse trabalho servirão como uma ferramenta de acesso à população a um medicamento de uso tradicional, mas com garantias científicas de segurança e eficácia.

A ação tricomonocida comprovada desse fitoterápico será uma nova indicação terapêutica do Giamebil®, pois esse já é comercializado como tratamento das infestações intestinais causadas pela *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* e também como antiespasmódico.

Os dados obtidos a partir da anamnese, dos exames físicos e laboratoriais das voluntárias encontraram-se dentro dos limites de normalidade ou apresentaram alterações discretas sem significância clínica.

Uma das dificuldades encontradas na condução desse estudo foi a baixa incidência de tricomoníase na população, fato que justifica o número restrito de voluntárias participantes dessa pesquisa. Pode-se atribuir a essa baixa incidência o amplo uso de auto-medicação pela população e a falha de aproximadamente 30% dos métodos diagnósticos usuais para mulheres com sintomatologia vaginal.

Por outro lado, a realização desse estudo possibilitou um contato maior com pacientes que procuram atendimento ginecológico, sendo que o conhecimento das queixas, dúvidas e carências assistenciais foi um dos motivos da criação de um projeto de extensão intitulado: “Promoção da saúde sexual de mulheres atendidas em unidades básicas de saúde do município de Sinop”. Tal projeto está cadastrado no Sistema de Informação e Gestão de Projetos (SigProj) coordenado pelo Ministério da Educação em parceria com a Universidade Federal de Mato Grosso, sendo que,

no ano de 2010, será expandido a um projeto de pesquisa que envolverá toda a temática de saúde integral da mulher.

Além disso, são também resultantes desse trabalho de doutoramento, a concepção do Grupo de Adesão das Pessoas Vivendo com HIV E AIDS (PVHA) e um grupo de acompanhamento às Gestantes atendidas em uma unidade básica de saúde, ambos em parceria com a Secretaria de Saúde do município de Sinop/Mato Grosso; a criação de um Grupo de Apoio a Pacientes Mastectomizadas e um projeto de Pesquisa intitulado: “Perfil epidemiológico da população que procura tratamento para DST nos estabelecimentos farmacêuticos privados do município de Sinop – Mato Grosso”.

Assim, além da pesquisa propriamente dita, esse trabalho possibilitou outros estudos que propiciaram um maior conhecimento da realidade das pacientes atendidas em unidades básicas de saúde do município de Sinop/ Mato Grosso.

---

---

**CONCLUSÃO**

## 8 CONCLUSÃO

O fitoterápico contendo *Mentha crispera* apresentou eficácia terapêutica e segurança quando empregado por via oral na dose única de 24mg, apresentando-se como uma alternativa terapêutica segura, eficaz, acessível e de qualidade para o tratamento de pacientes com tricomoníase.



---

---

## REFERÊNCIAS

## 9 REFERÊNCIAS

- ABBOT, N. C.; WHITE, A. R.; ERNST, E. Complementary medicines. **Nature**, v. 381, p. 361, 1996.
- ABREVAYA, X. C.; CARBALLO, M. A.; MUDRY, M. D. The bone marrow micronucleus test and metronidazole genotoxicity in different strains of mice (*Mus musculus*). **Genetics and Molecular Biology**, v. 30, n. 4, p. 1139-1143, 2007.
- ADAD, S. J.; LIMA, R. V.; SAWAN, Z. T. E.; SILVA, M. L. G.; SOUZA, M. A-H; SALDANHA, J. C.; FALCO, V. A. A.; CUNHA, A. H.; MURTA, E. F. C. Frequency of *Trichomonas vaginalis*, *Candida sp* and *Gardnerella vaginalis* in cervical-vaginal smears in four different decades. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 119, p. 200-205, 2001.
- ADU-SARKODIE, Y. A. Antimicrobial self medication in patients attending a sexually transmitted diseases clinic. **International Journal of STD & AIDS**, v. 8, n. 7, p. 456-458, 1997.
- ALDERETE, J. F.; GARZA, G. E. Identification and properties of *Trichomonas vaginalis* proteins involved in cytoadherence. **Infection and Immunity**, v. 56, p. 28-33, 1988.
- ALDERETE, J. F.; ENGBRING, J.; LAURIANO, C. M.; O'BRIEN, J. L. Only two of the *Trichomonas vaginalis* triplets AP51 adhesins are regulated by iron. **Microbial Pathogenesis**, v. 24, p. 1-16, 1998.
- AMERICAN SOCIETY OF HEALTH SYSTEM PHARMACISTS. **AHFS Drug Information** 2004. Bethesda: American Society of Healthy-System Pharmacists, 2004.
- ANDERSON, M.; KARASZ, A.; FRIEDLAND, S. Can vaginal symptoms ever be normal? A review of the literature. **Medscape General Medicine**, v. 6, n. 4, p. 49, 2004. Disponível em <<http://www.medscape.com/viewarticle/490226>>. Acesso em 15 janeiro 2006.
- ANDERSON, M. R.; KLINK, K.; COHRSEN, A. **Evaluation of Vaginal Complaints**. **JAMA**, v. 291, n. 11, p. 1368-1379, 2004.
- ARMITAGE, P.; BERRY, G. **Statistical methods in medical research**. 3 ed. Oxford: Blackwell, 1994. 620 p.
- ARRUDA, T. A.; ANTUNES, R. M. P.; CATÃO, R. M. R.; LIMA, E. O.; SOUSA, D. P.; NUNES, X. P.; PEREIRA, M. S. V.; BARBOSA-FILHO, J. M.; CUNHA, E. V. L. Preliminary study of the antimicrobial activity of *Mentha x villosa* Hudson essential oil, rotundifolone and its analogues. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 16, n. 3, p. 307-311, 2006.
- ASCHWANDEN, C. Herbs for health, but how safe are they? **Bulletin of the World Health Organization**, v. 79, n. 7, p. 691-692, 2001. Disponível em: <<http://www.who.int/bulletin>>. Acesso em: 09 jan. 04.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS EMPRESAS DO SETOR FITOTERÁPICO, SUPLEMENTO ALIMENTAR E DE PROMOÇÃO DA SAÚDE (ABIFISA). Disponível em: <<http://www.abifisa.org.br>>. Acesso em: 15 julho 2007.

AZULAY, M. M.; AZULAY, D. R. Doenças sexualmente transmissíveis. In: SCHECHTER, M.; MARANGONI, D. V. **Doenças infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p. 335-357.

BAYLSON, F. A.; NYIRJESY, P.; WEITZ, M. V. Treatment of recurrent bacterial vaginosis with tinidazole. **Obstetrics and Gynecology**, v. 104, p. 931-932, 2004.

BEIGI, R. H. *et al.* Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, v. 191, p. 1124-1129, 2004.

BERGMAN, J. J.; BERG, A. O. How useful are symptoms in the diagnosis of *Candida* vaginitis? **The Journal of Family Practice**, v. 16, p. 509-511, 1983.

BILLINGS, E. L.; BROWN, J. B.; BILLINGS, J. J.; BURGER, H. G. Symptoms and hormonal changes accompanying ovulation. **Lancet**, v. 1, p. 282-284, 1972.

BLAKE, D. R.; DUGGAN, A.; QUINN, T.; ZENILMAN, J.; JOFFE, A. Evaluation of vaginal infections in adolescent women: can it be done without a speculum? **Pediatrics**, v. 102, n. 4, p. 939-944, 1998.

BORBA, M. O. P.; SILVA, J. F.; MONTENEGRO, L.; JUGMANN, P.; CAVALCANTI, M. M. Frações ativas de *Mentha crisper* sobre a cultura de *Entamoeba histolytica* – cepa SAW 1627 (Parte II). In: **Livro de Resumos do XI Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil**, 11, João Pessoa, 1990, p. 4-69.

BORCHARDT, K. A.; SMITH, R. F. An evaluation of an InPouch TV culture method for diagnosing *Trichomonas vaginalis* infection. **Genitourin Med**, v. 67, p. 149-152, 1991.

BOWDEN, F. J.; GARNETT, G. P. Why is *Trichomonas vaginalis* ignored? **Sexually Transmitted Infections**, v. 75, p. 372-374, 1999.

BORBOREMA, N. C. **Prevalência de *Trichomonas vaginalis* em uma população de mulheres adolescentes**. 2008. 56 f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal do Goiás, Goiânia, 2005.

BRASIL. Resolução Nº 48, de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder executivo, Brasília, DF, 18 de março de 2004. a. <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=10230>. Acesso em: 20 de dezembro de 2006. 2004a.

BRASIL. Resolução Nº 90, de 16 de março de 2004. Determina a publicação da “Guia para a realização de estudos de toxicidade Pré-Clinica de Fitoterápicos”. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder executivo, Brasília, DF, 16 de março de 2004. a. <http://www.saude.rj.gov.br/Docs/Proplam/RE90.pdf>. Acesso em: 11 dezembro 2009. 2004b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama**. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Cadernos de Atenção Básica, n. 13. Brasília: Ministério da Saúde, 2006a. 192 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Manual de Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis**. Série

Manuais Técnicos. Coleção DST e AIDS, n. 68. 4ª edição. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b. 142 p.

BRASILEIRO, G. F. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Departamento de Medicina. **Parasitologia**. 2002. Disponível em: <<http://www.acssjr.hpg.ig.com.Br/parasitologia.htm>>. Acesso em: 30 setembro 2009.

BRIESKI, I. G. C. **Plantas medicinais e aromáticas no Sistema Único de Saúde da região sul de Cuiabá – MT**. 2005. 92 f. Monografia de conclusão do Curso de Especialização em Plantas Mediciniais, Uso, Manejo e Manipulação, Lavras: Universidade Federal de Lavras, 2005.

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

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006. 1848 p.

BURTIN, P.; TADDIO, A.; ARIBURNU, O.; EINARSON, T. R.; KOREN, G. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. **Obstetrics and Gynecology**, v. 172, p. 525-529, 1995.

BUSATTI, H. G. N. O. **Investigação in vitro do potencial giardicida de quatro análogos do metronidazol**. 2006. 63 f. Dissertação (Mestrado em Parasitologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2006.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 33, p. 179-189, 2000.

CAÑIGUERAL, S.; DELLACASSA, E.; BANDONI, A.L. Plantas Medicinales y Fitoterapia: ¿ indicadores de dependência o factores de desarrollo? **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 22, n. 3, p. 265-278, 2003.

CARO-PATON, T.; CARVAJAL, A.; DIEGO, M.; MARTIN-ARIAS, L. H.; REGUERO, A.; RODRIGUES, P. E. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 44, p. 179-182, 1997.

CARVALHO, A. C. B.; BALBINO, E. E.; MACIEL, A.; PERFEITO, J. P. S. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 314-319, 2008.

**CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION**. Disponível em: <[www.cdc.gov/std/treatment/2006/toc.htm](http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/toc.htm)>. Acesso em: 23 março 2007.

CHANDEYING, V. *et al.* Evaluation of two clinical protocols for the management of women with vaginal discharge in southern Thailand. **Sexually Transmitted Infections**, v. 74, n. 194-201, 1998.

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

p. 314-318, maio 1999.

COLLINS, R.; PRETO, R.; GRAY, R.; PARISH, S. Large-scale randomized evidence: trials and overviews. In: WEATHERALL, D. J.; LEDINGHAM, J. G. G.; WARRELL, D. A. (Ed.). **Textbook of Medicine**. 3 ed. Oxford: Oxford University Press, 1996. p. 21-32.

COTCH, M. F.; PASTOREK, J. G.; NUGENT, R. P.; HILLIER, S. L.; GIBBS, R. S.; MARTIN, D. H.; ESCHENBACH, D. A.; EDELMAN, R.; CAREY, J. C.; REGAN, J. A.; KROHN, M. A.; KLEBANOFF, M. A.; RAO, A. V.; RHOADS, G. G. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 24, p. 353-360, 1997.

CUDMORE, S. L., DELGATY, K. L.; HAYWARD-McCLELLAND, S. F.; PETRIN, D. P.; GARBER, G. E. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 17, n. 4, p. 783-793, 2004.

DE CARLI, G. A.; TASCA, T. *Trichomonas*, In: NEVES, D. P. *et al.* **Parasitologia Humana**. 11 ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 115-120.

DE CARLI, G. A.; TASCA, T. Tricomoníase. In: NETO, V. A. *et al.* **Parasitologia: uma abordagem clínica**. São Paulo: Elsevier, 2008.

DECHAMP, J. F. Herbal medicinal products and patient's needs in Europe. **Drug Information Journal**, v. 33, p. 309-313, 1999.

DENNEHY, C. E.; TSOUROUNIS, C. Fitoterápicos ("Ervas Medicinais") e Suplementos Dietéticos. In: KATZUNG, B. G. (Ed.). **Farmacologia Básica e Clínica**. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 943-956.

DIMECH, G. S.; GONÇALVES, E. S.; ARAÚJO, A. V.; ARRUDA, V. M.; BARATELLA-EVÊNCIO, L.; WANDERLEY, A. G. Avaliação do extrato hidroalcoólico de *Mentha crisper* sobre a performance reprodutiva em ratos Wistar. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.16, n. 2, p 152-157, 2006.

DOTY, R. L.; FORD, M.; PRETI, G.; HUGGINS, G. R. Changes in the intensity and pleasantness of human vaginal odors during the menstrual cycle. **Science**, v. 190, p. 1316-1318, 1975.

DuBOUCHET, L.; McGREGOR, J. A.; ISMAIL, M; McCORMACK, W. M. A pilot study of metronidazole vaginal gel versus oral metronidazole for the treatment of *Trichomonas vaginalis* vaginitis. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 25, p.176-179, 1998.

DUNNE, R. L.; DUNN, L. A.; UPCROFT, P.; O'DONOGHUE, P. J; UPCROFT, A. A. Drug resistance in the sexually transmitted protozoan *Trichomonas vaginalis*. **Cell Research**, v. 13, n. 4, p. 239-249, 2003.

DUREL, P.; ROIRON, V, SIBOULET, H.; BOREL, L.J. Systemic treatment of human trichomoniasis with a derivative of nitroimidazole , 8823 r.p. Br. Journal of venereal disease, v. 36, p. 21-26, 1960. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill, 2006.

ECKERT, L. O.; HAWES, S. E.; STEVENS, C. E.; KOUTSKY, L. A.; ESCHENBACH, D. A.; HOLMES, K. K. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors,

management algorithm. **Obstetrics and Gynecology**, v. 92, p. 757-765, 1998.

EL-SHERBINI, G. T.; EL GOZAMY, B. R.; ABDEL-HADY, N. M.; MORSY, T. A. Efficacy of two plant extracts against vaginal trichomoniasis. **Journal of the Egyptian Society of Parasitology**, v. 39, n. 1, p. 47-58, 2009.

ESCHENBACH, D. A. *et al.* Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, p. 901-917, 2000.

ESCOSTEGUY, C. C. Metodologia de ensaios clínicos randomizados. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.72, n. 2, p.139-143, 1999.

FARIAS, M. R. Avaliação da qualidade de matérias-primas vegetais. In: SIMÕES, C. M. O. (Ed.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Florianópolis, Editora da Universidade Federal de Santa Catarina, 2001. p. 197-220.

FERRARI, B. T. Fitoterápicos: uma tendência natural. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 59, n. 9, p. 637-644, 2002.

FERREIRA, S. H. Medicamentos a partir de plantas medicinais no Brasil. Rio de Janeiro: **Academia Brasileira de Ciências**, 1998. Disponível em: <<http://www.abc.org.br/arquivos.html>>. Acesso em 21 setembro 2009.

**FOODS AND DRUGS ADMINISTRATION**. Disponível em: <[www.fda.gov/fdac/features/2001/301\\_preg.html](http://www.fda.gov/fdac/features/2001/301_preg.html)>. Acesso em 23 março 2007.

FORNA, F. Gulmezoglu AM. Interventions for treating trichomoniasis in women. **Cochrane Database Syst Rev**; Oxford, 2: CD000218, 2003.

FREITAS, M. V. *et al.* Influence of aqueous crude extracts of medicinal plants on the osmotic stability of human erythrocytes. **Toxicology in Vitro**. v. 22, p. 219-224, 2008.

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

FUNARI, C. S., FERRO, V. O. Uso ético da biodiversidade brasileira: necessidade e oportunidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 15, p. 178-182, 2005.

FUZÉR, L.; SOUZA, I. IBAMA dá início a núcleo de plantas medicinais. **Bionotícias**. n. 57, p. 6-7, 2003.

GARCIA, A.; CHANG, Te-H.; BENCHIMOL, M.; KLUMPP, M.; JICHAEL, D.; LEHKER, M. W.; ALDERETE, J. F. Iron e contact with host cells induce expression of adhesins on surface of *Trichomonas vaginalis*. **Molecular Microbiology**, v. 47, p. 1207-24, 2003.

GARCIA, P. J.; CHAVEZ, S.; FERINGA, B.; CHIAPPE, M.; LI, W.; JANSEN, K. U.; CÁRCAMO, C.; HOLMES, K. K. Reproductive tract infections in rural women from the highlands, jungle, and coastal regions of Peru. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 82, p. 483-492, 2004.

GARLAND, S. M.; TABRIZI, S. N. Diagnosis of sexually transmitted infections (STI) using self-collected non-invasive specimens. **Sex Health**, v. 1, n. 2, p. 121-126, 2004.

GERBASE, A. C.; ROWLEY, J. T.; HEYMANN, D. H.; BERKLEY, S. F.; PIOT, P. Global prevalence and incidence estimates selected curable STDs. **Sexually Transmitted Infections**, v. 74, p. S12-S16, 1998.

GILLIS, J. C.; WISEMAN, L. R. Secnidazole. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of protozoal infections and bacterial vaginosis. **Drugs**, v. 51, n. 4, p. 621-638, 1996.

GILMAN, G. A. *et al.* **Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics**. 11 ed. New York: MacMillan, 2005.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill, 2006.

GOMPEL, C.; KOSS, L. G. Citologia das Lesões Inflamatórias. In: **Citologia Ginecológica e suas bases anatomoclínicas**. 1<sup>a</sup> edição. Ediora Manole, 1997.

GRAM, I. T.; MACALUSO, M.; CHURCHILL, J.; STALSBERG, H. *Trichomonas vaginalis* (TV) e human papillomavirus (HPV) infection and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade III. **Cancer Causes Control**, v. 3, p. 231-236, 1992.

GRAY, R. H.; KIGOZI, G.; SERWADDA, D.; MAKUMBI, F.; NALUGODA, F.; WATYA, S.; MOULTON, L.; CHEN, M. Z.; SEWANKAMBO, N. K.; KIWANUKA, N.; SEMPIJA, V.; LUTALO, T.; KAGAYII, J.; WABWIRE-MANGEN, F.; RIDZON, R.; BACON, M.; WAWER, M. J. The effects of male circumcision on female partners' genital tract symptoms and vaginal infections in a randomized trial in Rakai, Uganda. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, v. 200, n. 1, p. 42.e1 – 42.e7, 2009.

GROSTEIN, F.; GOLDMAN, M. B.; CRAMER D. W. Relation of tubal infertility to history of sexually transmitted diseases. **American Journal of Epidemiology**, v. 137, p. 577-584, 1993.

GUAN, J.; WU, Z.; LI, L.; LIN, C.; ROTHERAM-BORUS, M. J.; DETELS, R.; HSIEH, J.; NIMH COLLABORATIVE HIV/STD PREVENTION TRIAL GROUP. Self-reported sexually transmitted disease symptoms and treatment-seeking behaviors in China. **AIDS Patient Care STDS**, v. 23, n. 6, p. 443-448, 2009.

GUEDES, D. N. D.; SILVA, D. F.; BARBOSA-FILHO, J. M.; ALMEIDA DE MEDEIROS, I. Endothelium-dependent hypotensive and vasorelaxant effects of the essential oil from aerial parts of *Mentha x villosa* in rats. **Phytomedicine**. v. 11, p. 490-497, 2004a.

GUEDES, D. N.; SILVA, D.F.; BARBOSA-FILHO, J. M.; MEDEIROS, I. A. Calcium antagonism and vasorelaxation of the rat aorta induced by rotundifolone. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 37, n. 12, p. 1881-1887, 2004b.

GUIMARÃES, A.B.; GUEDES, C. E.; S.; SOUZA, F. A.; R.; ALVES, I. M. M.; NASCIMENTO L. M. M.; GURGEL, Z. E. *Trichomonas vaginalis* e importância do seu citoesqueleto. Disponível em: [www.ufba.br/~2001/citoesq.html](http://www.ufba.br/~2001/citoesq.html). Acesso em: 20 de julho de 2005.

GÜLMEZOĞLU, A. M. Interventions for trichomoniasis in pregnancy (**Cochrane Review**). The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: última atualização em 24 maio 2002.

GUZZO, G. C. **Estudo da frequência e causalidade dos eventos adversos registrados nos estudos de bioequivalência realizados na unidade de farmacologia clínica nos anos de 2000 a 2003.** 2004. 118 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2004.

HAGER, W. D.; RAPP, R. P. Metronidazole. **Obstetrics & Gynecology Clinics of North American**, v.19, n. 3, p. 497-510, 1992.

HAMPTON, T. High prevalence of lesser-known STDs. **JAMA**, v. 295, p. 2467, 2006.

HANSON, J. M.; MCGREGOR, J. A.; HILLIER, S. L.; ESCHENBACH, D. A.; KREUTNER, A. K.; GALASK, R. P.; MARTENS, M. Metronidazole for bacterial vaginosis. A comparison of vaginal gel vs. oral therapy. **Journal of Reproductive Medicine**, v. 45, p. 889-896, 2000.

HARDMAN, J.G. *et al.* **The pharmacological basis of therapeutics.** New York: The McGraw-Hill Companies, 2001. 1825 p.

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

HEINE, R. P.; WIESENFELD, H. C.; SWEET, R. L.; WITKIN, S. S. Polymerase chain reaction analysis of distal vaginal specimens: a less invasive strategy for detection of *Trichomonas vaginalis*. **Clinical Infectious Diseases**, v. 24, p. 985-987, 1997.

HEINE, P.; MCGREGOR, J. A. *Trichomonas vaginalis*: a reemerging pathogen. *Clinical Obstetrics Gynecology*, v 36, p. 137-144, 1993. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 11<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill, 2006

HOGNIBERG, B. M.; BURGESS, E. *Trichomonas* of importance in human medicine including *Dientamoeba fragilis*. In: KREIER, J. P. **Parasitic Protozoa.** 2. ed. San Diego: Academic Press, 1994. v. 9, p. 1-57.

HOWLAND, R. D.; MYCEK, M. J. **Farmacologia Ilustrada.** 3 ed. São Paulo: Artmed, 2007.

HOWARD, F. M. Chronic pelvic pain. **Obstetrics Gynecology**, v. 101, n. 3, p. 594-611, 2003.

HOYME, U. B.; SCHNEEDE, P. Gynaecological and obstetrical aspects of recurrent urinary tract infections. **Der Urologe A**, v. 45, n. 4, p. 457-463, 2006.

INNECCO, R. Espaçamento, época e número de colheitas em hortelã-rasteira (*Mentha x villosa* Huds). **Revista Ciência Agronômica**, v. 34, n. 2, p. 247-251, 2003.

JOHNSON, P. J. Metronidazole and drug resistance. *International Journal of Parasitology*, v. 9, p. 183-186. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 11<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill, 2006.

JOHNSTON, V. J.; MABEY, D. C. Global epidemiology and control of *Trichomonas vaginalis*. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 56-64, 2008.



KATZUNG, B. G. 10<sup>a</sup> Ed. **Farmacologia Básica e Clínica**. Rio de Janeiro: Ganabara Koogan, 2008. 1088 p.

KHARSANY, A. B.; HOOSEN, A. A.; MOODLEY, J.; BAGARATEE, J. GOUWS, E. The association between sexually transmitted pathogens and cervical intra-epithelial neoplasia in a developing community. **Genitourin Med**, v. 69, p. 357-360, 1993.

KISSINGER, P. J.; DUMESTRE, J.; CLARK, R.; A, WENTHOLD.; L, MOOHAMMED.; H, HAGENSEE.; MARTIN, D.H. Vaginal swabs *versus* lavage for detection of *Trichomonas vaginalis* and Bacterial Vaginosis among HIV-positive women. **Sexually Transmitted Diseases** 4:227-230, 2005.

KISSINGER, P.; SECOR, W. E.; LEICHLITER, J. S.; CLARK, R. A.; SCHMIDT, N.; CURTIN, E.; MARTIN, D. H. Early repeated infections with *Trichomonas vaginalis* among HIV-positive and HIV-negative women. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 7, p. 994-997, 2008.

KISSINGER, P.; AMEDEE, A.; CLARK, R. A.; DUMESTRE, J.; THEALL, K. P.; MYERS, L.; HAGANSEE, M. E.; FARLEY, T. A; MARTIN, D.H. *Trichomonas vaginalis* treatment reduces vaginal HIV-1 shedding. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 36, n.1, p. 11-16, 2009.

KLEBANOFF, M. A.; CAREY, J. C.; HAUTH, J. C.; HILLIER, S. L.; NUGENT, R. P.; THOM, E. A; ERNEST, J. M.; HEINE, R. P.; WAPNER, R. J.; TROUT, W.; MOAWAD, A.; MODOVNIK, M.; SIBAI, B. M.; DORSTEN, J. P. V.; DOMBROWSKI, M. P.; O'SULLIVAN, M. J.; VARNER, M.; LANGER, O.; McNELLIS, D.; ROBERTS, J. M.; LEVENO, K. J. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, p. 487-493, 2001.

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

LAHLOU, S.; CARNEIRO-LEÃO, R. F. L.; LEAL-CARDOSO, J. H.; TOSCANO, C. F. Cardiovascular effects of the essential oil of *Mentha x villosa* and its main constituent, piperitenone oxide, in normotensive anaesthetised rats: role of the autonomic nervous system. **Planta Médica**, v. 67, n. 7, p. 638-643, 2001.

LAHLOU, S.; CARNEIRO-LEÃO, R. F. L.; LEAL-CARDOSO, J. H.; TOSCANO, C. F. Cardiovascular effects of the essential oil of *Mentha x villosa* in DOCA-salt-hypertensive rats. **Phytomedicine**, v. 9, p. 715-720, 2002.

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

LAU, A. H.; LAM, N. P.; PISCITELLI, S. C.; WILKES, L.; DANZIGER, L. H. Clinical pharmacokinetics of metronidazole and other nitroimidazole anti-infectives. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 23, p. 328-364, 1992.

LEHKER, M. W.; ALDERETE, J. F. Biology of trichomonosis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 13, p. 37-45, 2000.

LEON, R. S.; KONDA, K. A.; BERNSTEIN, K. T.; PAJUELO, J. B.; ROSASCO, A. M.; CACERES, C. F.; COATES, T. J.; KLAUSNER, J. D. *Trichomonas vaginalis* Infection and associated risk factors in a socially-marginalized female population in Coastal Peru. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/idog/2009/752437.html>>. Acesso em 22 novembro 2009.

LICHTENSTEIN ,B.; DESMOND, R. A.; SCHWEBKE, J. R. Partnership concurrency status and condom use among women diagnosed with *Trichomonas vaginalis*. **Womens Health Issues**, v. 18, n. 5, p. 369-374, 2008.

LIVENGOOD, C. H. III; THOMASON, J. L.; HILL, G. B. Bacterial vaginosis: diagnostic and pathogenetic findings during topical clindamycin therapy. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, v. 163, n. 2, p. 515-520, 1990.

LÓPEZ, L. B.; BRAGA, M. B. M.; LÓPEZ, J. O.; ARROYO, R.; FILHO, F. C. S. Strategies by which some pathogenic-trichomonads integrate diverse signals in the decision-making process. **Anais da Academia Brasileira**, v. 72, p. 173-186, 2000.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas Medicinais no Brasil**: nativas e exóticas. 2 ed. São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2008. p. 317- 318.

MACHADO, Y. T.; LÓPES, R. P.; MENESES, A. M. **Aspectos Significativos de *Trichomonas vaginalis***. Disponível em: [www.monografias.com/trabajos16/trichomonas-vaginalis/trichomonas-vaginalis.shtml](http://www.monografias.com/trabajos16/trichomonas-vaginalis/trichomonas-vaginalis.shtml) >. Acesso em 19 julho 2009.

MACIEL, G. P.; TASCA, T.; De CARLI, G. A. Aspectos clínicos, patogênese e diagnóstico de *Trichomonas vaginalis*. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n. 3, p. 152-160, 2004.

MADHIVANAN, P.; BARTMAN, M. T. PASUTTI, L. *et al.* Prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among young reproductive age women in India: implications for treatment and prevention. **Sex Health**, v. 6, n. 4, p. 339-344, 2009.

MAEDA, K.; OSATO, T.; UMEZAWA, H. A. A new antibiotic: Azomycin. **The Journal of Antibiotics**, v. 6, p. 182, 1953.

MAGALHÃES, S. M. S.; CARVALHO, W. S. Reações adversas a medicamentos. In: GOMES, M. J. V. M.; REIS, A. M. M. **Ciências farmacêuticas**: uma abordagem em farmácia hospitalar. 1ª. ed. São Paulo: Editota Atheneu. 2001. p. 109-124.

MARTHROP-CLEWES, C. A; SHAW, C. Parasites. **British Medical Bulletin**, v. 56, p. 193-198, 2000.

MATHIAS, S.D.; KUPPERMANN, M.; LIBERMAN, R. F.; LIPSCHUTZ, R. C.; STEEGE, J. F. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. **Obstetetrics Gynecology**, v. 87, p. 321-327, 1996.

MARTINEZ G. **Tricomoníase**. Disponível em: [www.unifesp.br/centros/capb/scdst/tricomo.htm](http://www.unifesp.br/centros/capb/scdst/tricomo.htm). Acesso em 08 de setembro de 2003.

MARTINS, E. R.; CASTRO, D. M.; CASTELLANI, D. C.; DIAS, J. E. **Plantas medicinais**. 4. ed. Viçosa: Editora UFV, 2002. 220 p.

MARTINS, A. P.; CRAVEIRO, A. A.; MACHADO, M. I. L.; RAFFIN, F. N.; MOURA, T. F.; NÓVAK, C. S.; ÉHEN, Z. Preparation and characterization of *Mentha x villosa* Hudson oil- $\beta$ -cyclodextrin complex. **Journal of Thermal Analyses and Calorimetry**, v. 88, n. 2, p. 363-371, 2007.

MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais**: Guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no nordeste do Brasil. 2 ed. Fortaleza: Imprensa Universitária – Universidade Federal do Ceará. 2000.

MATOS, F. J. A.; MACHADO, M. I. L.; CRAVEIRO, A. A.; ALENCAR, J. W., SILVA, M. G. V. Medicinal plants of northeast Brazil containing tymol an carvacrol – *Lippia sidoides* Cham. and *L. gracillis* H.B.K. (Verbenaceae). **Journal Essential Oil Research**, v. 11, p. 666-668, 1999.

MATOS, F. J. A.; MACHADO, M. I.; CRAVEIRO, A. A.; BARBOSA-FILHO, J. M.; ALENCAR, J. W.; CUNHA, E. V. L.; HIRUMA, C. A. Essencial Oil of *Mentha x villosa* Huds. from northeastern Brazil. An antiparasitic medicinal herb from Nordeste. **The Journal of Essencial Oil Research**, v. 11, p. 41-44, 1999.

MATSUBARA, H.; SAEKI, K. Structural and functional diversity of ferredoxins and related proteins. **Advanced Inorganic Chemistry**, v. 38, p. 223-280, 1992.

McCLELLAND, R. S.; SANGARE, L.; HASSAN, W. M.; LAVREYS, L.; MANDALIYA, K.; KIARIE, J.; NDINYA-ACHOLA, J.; JAOKO, W.; BAETEN, J. M. Infection with *Trichomonas vaginalis* increase the risk of HIV-1 acquisition. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 195, p. 698-702, 2007.

McDONALD, H.; BROCKLEHURST, P.; PARSONS, J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (**Cochrane Review**). The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: última atualização em 27 outubro 2004.

MELO, A. M.; PINHO, S.; SANTANA, C. F.; SANTOS, E. R., SOUZA, I. A. Primeiras observações sobre o uso da *Mentha crispata* em tricomoníase urogenital. In: **Livro de Resumos do XII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil**, Curitiba, 1992.

MELLO, A. C.; SANTANA, C. F.; ALMEIDA, E. R. Primeiras observações sobre o uso da *Mentha crispata* e outros vegetais no tratamento das parasitoses intestinais. In: Encontro Anual do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, 1985. **Anais...** Pernambuco, 1985.

MISSOURI BOTANICAL GARDEN. **Banco de dados**. Disponível em: <<http://mobot.org>>. Acesso em: 21 setembro 2009.

MITCHELL, H. Vaginal discharge – causes, diagnosis, and treatment. **British Medical Journal**, v. 28, p. 1306-1308, 2004.

MOGHISSI, K. S.; SYNER, F. N.; EVANS, T. N. A composite picture of the menstrual cycle. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, v. 114, p. 405-418, 1972.

MOODLEY, P.; WILKINSON, D.; CONNOLY, C.; MOODLEY, J.; STURM, A. W. *Trichomonas vaginalis* is associated with pelvic inflammatory disease in women infected with human immunodeficiency virus. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, p. 519-522, 2002.

NANDA, N.; MICHEL, R. G.; KURDGELASHVILI, G.; WENDEL, K. A Trichomoniasis and its treatment. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 4, n. 1, p. 125-135, 2006.

NETTO, E. M.; SHUQAIR, N. S. M. S. A. Q.; BALBINO, E. E.; CARVALHO, A. C. B. Comentários sobre o Registro de Fitoterápicos. **Rev Fitos**, v.1, n.3: p. 2006.

NISHIOKA S. A. Como é Feito o Registro de Medicamentos Novos no Brasil. **Prática Hospitalar**, n. 45, 2006.

NÚÑEZ, J. T.; GÓMEZ, G. Low-dose secnidazole in the treatment of bacterial vaginosis. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, v. 88, n. 3, p. 281-285, 2005.

OHLEMEYER, C. L.; HORNBERGER, L.; LYNCH, D.; SWIERKOSZ, E. Diagnosis of *Trichomonas vaginalis* in adolescent females: InPouchTV cultures versus wet-mount microscopy. **Journal of Adolescent Health**, v. 22, p. 205-208, 1998.

OKUN, N; GRONAU, K. A.; HANNAH, M. E. Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy: a systematic review. **Obstetrics and Gynecology**, v. 105, n. 4, p. 857-868, 2005.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Segurança dos medicamentos**: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde, 2004. 8 p.

PAULO, P. T. C.; DINIZ, M. F. F. M.; MEDEIROS, I. A.; MORAIS, L. C. S. L.; ANDRADE, F. B.; SANTOS, H. B. Ensaio clínico toxicológico, fase I, de um fitoterápico composto *Schinus terebinthifolius* Raddi, *Plectranthus amboinicus* Lour e *Eucalyptus globulus* Labill). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 1A, p. 68-76, 2009.

PETRIN, D.; DELGATY, R.; BHATT, R; GARBER, G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, p. 300-317, 1998.

PHILLIPS, M. A.; STANLEY, S. L. Chemotherapy of protozoal infections. In: Brunton, L.L.; Lazo, J. S., Parker, K. L. (Ed.). **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. 11 ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 1049-1072.

PIANOWSKI, L. F. **Desenvolvimento farmacêutico de um produto fitoterápico**. 2000. 82 f. Tese (Doutorado em Farmácia) - Universidade do Porto, Porto. 2000.

PINN, G. Adverse effects associated with herbal medicine. **Australian Family Physician**, v. 30, p. 1070-1075, 2001.

PIPER, J. M.; MITCHEL, E. F.; RAY, W. A. Prenatal use of metronidazole and birth defects: no association. **Obstetrics and Gynecology**, v. 82, p. 348-352, 1993.

POWER, R.; GORE-FELTON, C.; VOSVICK, M.; ISRAELSKI, D.; SPIEGEL, D. HIV: effectiveness of complementary and alternative medicine. **Primary Care Office Practice**,

v. 29, p. 361-378, 2002.

PRIESTLEY, C. J.; JONES, B. M.; DHAR, J.; GOODWIN, L. What is normal vaginal flora? **Genitourin Medicine**, v. 73, p. 23-28, 1997.

PUPULIN, A. R. T.; GUILHERME, A. L. F., ARAÚJO, S. M.; FALAVIGNA, D. L. M.; DIAS, M. L. G. G.; OLIVEIRA, N. L.; OLIVEIRA, R. M. Envolvimento de acadêmicos em programa integrado visando a melhoria nas condições de vida de comunidades. **Acta Scientiarum**, v. 23, n. 3, p. 725-729, 2001.

QUON, D. V.; D'OLIVEIRA, C.E.; JOHNSON, P. J. Reduced transcription of the ferredoxin gene in metronidazole-resistance *Trichomonas vaginalis*. Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. , v. 89, p. 4402-4406, 1992. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. As **Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill, 2006.

RADÜNZ, L. L. **Efeito da temperatura do ar de secagem no teor e na composição dos óleos essenciais de guaco (*Mikania glomerata* Sprengel) e hortelã-comum (*Mentha x villosa* Huds)**. 2004. 90 f. Tese (Doutorado em Engenharia Agrícola) – Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2004.

RAETHER, W. HÄNEL, H. Nitroheterocyclic drugs with broad-spectrum activity. **Parasitology Research**, v. 90, p. 19-39 (SUP1), 2003.

RANG, D. *et al.* **Farmacologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 848 p.

RAHMAN, S. Z.; SINGHAL, K. C. Problems in pharmacovigilance of medicinal products of herbal origin and means to minimize them. **Uppsala Reports** 17. January Supplement. 2002.

REIN, M. F. *Trichomonas vaginalis*. In: MANDELL, G. L.; DOUGLAS, R.; BENNET, J. E. **Principles and practice of infectious diseases**. New York: Churchill Livingstone, 1995. p. 2493-2497.

REY, L. Bases da **Parasitologia Médica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 424 p.

RIBEIRO, A. Q.; LEITE, J. P. V.; DANTAS-BARROS, A. M. Perfil de utilização de fitoterápicos em farmácias comunitárias de Belo Horizonte sob influência da legislação nacional. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 1, p. 65-70, 2005.

ROBBERS, J. E.; SPEEDIE, M. K.; TYLER, V. E. **Pharmacognosy and pharmacobiotechnology**. Baltimore: Willians & Wilkins, 1996. p. 1-14.

ROJAS, L.; FRAGA, J.; SARIOGO, I. Genetic variability between *Trichomonas vaginalis* isolates and correlation with clinical presentation. **Infection, Genetics and Evolution** 4:53-58, 2004.

ROSSET, I.; TASCA, T.; TESSELE, P. M.; DE CARLI, G. A. Scanning electron microscopy in the investigation on the *in vitro* hemolytic activity of *Tricomonas vaginalis*. **Parasitology Research**, v. 88, p. 356-359, 2002.

RUGHOOPUTH, S.; GREENWELL, P. *Trichomonas vaginalis*: paradigm of a successful sexually transmitted organism. **British Journal of Biomedical Science**, v. 62, n. 4, p.

193-200, 2005.

RYU, J. S.; CHUNG, H. L.; MIN, D. Y.; CHO, Y. H.; RO, Y. S.; KIM, S. R. Diagnosis of trichomoniasis by polymerase chain reaction. **Yonsei Medical Journal**, v. 40, p. 56-60, 1999.

SAY, J. P.; JACYNTHO, C. Difficult-to-manage vaginitis. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v.48, p. 753-768, 2005.

SCHAAF, V. M.; PEREZ-STABLE, E. J.; BORCHARDT, K. The limited value of symptoms and signs in the diagnosis of vaginal infections. **Archives of Internal Medicine**, v. 150, p. 1929-1933, 1990.

SCHEE, C. V. D.; BELKUM, A. V.; ZWIJGERS, L.; BRUGGE, E. V. D.; O'NEILL, E. L.; LUIJENDIJK, A. D.; RIJSOORT-VOS, T. V.; MEIJDEN, W. I. V. D.,; VERBRUGH, H.; SLUITERS, H. J. F. **Journal of Clinical Microbiology** 12:4127-4130, 1999.

SCHWEBKE, J. R.; BURGESS, D. Trichomoniasis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 17, n. 4, p. 794-803, 2004.

SHU, Y. -Z. Recent natural products based drug development: a pharmaceutical industry perspective. **Journal of Natural Products**, v.61, p.1053-1071, 1998.

SILVA, M. I. G. **Utilização de Fitoterápicos nas Unidades Básicas de Saúde da Família (UBSF) no Município de Maracanaú-CE**. 2003. 144 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2003.

SILVA, M. I. G.; NUNES, I. F. S.; SOUSA, F. C. Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanaú (CE). **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 16, n. 4, p. 455-462, 2006.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SIMÕES, C. M. O.; MENTZ, L. A.; SCHENKEL, E. P.; IRGANG, B. E.; STEHMANN, J. E. **Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul**. Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1986.

SIMÕES, C. M. O.; MENTZ, L. A.; SCHENKEL, E. P.; IRGANG, B. E.; STEHMANN, J. E. **Plantas da Medicina Popular do Rio Grande do Sul**. 5 ed, Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1998. 174 p.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 1 ed. Porto Alegre: Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1999.

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

SOARES, A. K. A. **Avaliação da eficácia terapêutica da associação de *Cássia fistula* L, *Cássia angustifólia* Vahl, *Tamarindus indica* L, *Coriandrum sativum* L e**

***Glycyrrhiza glabra* L em pacientes com constipação intestinal.** 2008. 183 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.

SOBEL, J. D. Vaginitis. **The New England Journal Medicine**, v. 337, p. 1896-1903, 1997.

SOBEL, J. D.; NYIRJESY, P.; BROWN, W. Tinidazole therapy for metronidazoleresistant vaginal trichomoniasis. **Clinical Infectious Diseases**, v.33, p.1341-1346, 2001.

SOBEL, J. D. What's new in bacterial vaginosis and trichomoniasis? **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 19, p. 387-406, 2005.

SOBNGWI-TAMBEKOU, J.; TALJAARD, D.; NIEUWOUDT, M.; LISSOUBA, P.; PUREN, A; AUVERT, B. Male circumcision and Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis and Trichomonas vaginalis: observations after a randomised controlled trial for HIV prevention. **Sexually Transmitted Infections**, v. 85, n. 2, p. 116-120, 2009.

SOPER, D. Trichomoniasis: under control or undercontrolled? **American Journal of Obstetrics Gynecology**, v. 190, p. 281-90, 2004.

SORVILLO, F.; SMITH, L.; KERNDT, P.; ASH, L. *Trichomonas vaginalis*, HIV, and african-americans. **Emerging Infectious Diseases**, v. 7, p. 927-932, 2001.

SOUSA, P. J.; MAGALHÃES, P. J.; LIMA, C. C.; OLIVEIRA, V. S.; LEAL-CARDOSO, J. H. Effects of piperitenone oxide on the intestinal smooth muscle of the guinea pig. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 30, n. 6, p. 787-791, 1997.

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

SOUSA, P. J.; LINARD, C. F.; AZEVEDO-BATISTA, D.; COELHO-DE-SOUZA, A. N.; LEAL-CARDOSO, J. H. Antinociceptive effects of the essential oil of *Mentha x villosa* leaf and its major constituent piperitenone oxide in mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 42, n. 7, p. 655-659, 2009.

STARY, A.; KUCHINKA-KOCH, A.; TEODOROWIEZ, L. Detection of *Trichomonas vaginalis* on Modified Columbia Agar in the Routine Laboratory. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 9, p. 3277-3280, 2002.

STEEGE, J. F. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. **Obstetrics Gynecology**, v. 87, p. 321-327, 1996.

SWYGARD, H.; SEÑA, A. C.; HOBBS, M. M.; COHEN, M.S. **Trichomoniasis: Clinical manifestations, Diagnosis and Management.** Sexually Transmitted Infections, v. 2. p. 91-95, 2004.

SUTTON, M.; STERNBERG, M.; KOUMANS, E. H.; McQUILLAN, G.; BERMAN, S.; MARKOWITZ, L. The prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among reproductive-age women in the United States, 2001–2004. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 10, p. 1319-1326, 2007.

TELES, N. S. B. **Avaliação da eficácia terapêutica da *Mentha crisper* no tratamento da giardíase**. 2008. 169 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.

TINDLE, H. A.; DAVIS, R. B.; PHILLIPS, R. S.; EISENBERG, D. M. Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997-2002. **Alternative Therapies in Health and Medicine**, v. 11, p. 42-49, 2005.

TOMIOKA, E.; BASTOS, A.C. Infecções do trato genital inferior. In: VERONESI, R.; FOCCACIA, R. (Ed.). **Tratado de infectologia**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 1620-1626.

TOZZE Jr., H. J.; GARCIA Jr., D.; MASSOLA Jr., N. S. Ocorrência de oídio em *Mentha x villosa*. **Summa Phytopathology**, v. 32, n, 2, 2006. 198 p.

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

TREVISAN, A.; MENGOLI, C.; ROSSI, L.; CATTAI, M.; CAVALLARO, A. Epidemiology of reproductive tract infections in a symptomatic population of North-East of Italy. **Minerva Ginecologica**, v. 60, n. 2, p. 135-142, 2008.

TUROLLA, M. S. dos R.; NASCIMENTO, E. de S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, p. 289-306, 2006.

VAN DER POL, B.; KWOK, C.; PIERRE-LOUIS, B.; RINALDI, A.; SALATA, R. A.; CHEN, P-L.; VAN DE WIJGERT, J.; MMIRO, F.; MUGERWA, R.; CHIPATO, T.; MORRISON, C. S. Trichomonas vaginalis infection and human immunodeficiency virus acquisition in African women. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 197, n. 4, p. 548-554, 2008.

VEIGA-JUNIOR, V. F. Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 308-313, 2008.

VERTERAMO, R.; CALZOLARI, E.; DEGENER, A. M.; MASCIANGELO, R.; PATELLA, A. Trichomonas vaginalis infection: risk indicators among women attending for routine gynecologic examination. **The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 34, n. 2, p. 233-237, 2008.

VIEIRA, R. A. Validação científica de plantas medicinais como fator catalisador no desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional. **Revista Saúde e Ambiente**, v. 2, n. 1/2, p. 57- 64, 2001.

WOLNER-HANSSSEN, M. D.; KRIEGER, J. N.; STEVENS, C. E.; KIVIAT, N. B.; KOUTSKY, L.; CRITCHLOW, C.; DeROUEN, T.; HILLIER, S.; HOLMES, K. K. Clinical Manifestations of Vaginal Trichomoniasis. **Jama**, v. 261, n. 4, p. 571-576, 1989.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Research guideline for evaluating the safety and efficacy of herbal medicine**. Geneva, 1993. p. 1-86.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiology Record**, Geneva, nº 14,



1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overview and estimates**. Geneva: WHO, 2001. p. 27-29.

WORKOWSKI, K. A.; BERMAN, S. M. **Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006**. Disponível em <<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5511a1.htm>>. Acesso em: 30 novembro 2009.

YARLETT, N.; YARLETT, N. C.; LLOYD, D. Metronidazole-resistant clinical isolates of *Trichomonas vaginalis* have lowred oxygen affinities. *Molecular and Biochemical Parasitology*, v. 19, p. 111-116, 1986. In: GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: MacGraw-Hill, 2006.

YASUDA, J. Trichomoniasis. **Nippon Rinsho**, v. 67, n. 1, p. 162-166, 2009.

YOUNG, F. Dealing with trichomoniasis. **The Journal of Family Health Care**, v. 16, n. 5, p. 153-155, 2006.

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; CECHINEL FILHO, V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química Nova**, v. 24, p. 147-152, 2001.

YUSUF, S.; COLLINS, R.; PETO, R. Why do we need some large, simple randomized trials? **Statistics in Medicine**, v. 3, p. 409-420, 1984.

ZHANG, Z. F.; BEGG, C. B. Is *Trichomonas vaginalis* a cause of cervical neoplasia? Results from a combined analysis of 24 studies. **International Journal of Epidemiology**, v. 23, p. 682-690, 1994.

---

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

#### ESTUDO COMPARATIVO, RANDOMIZADO PARA AVALIAR A EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO GIAMEBIL<sup>®</sup> E DO SECNIDAZOL NO TRATAMENTO DA TRICOMONÍASE

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

O abaixo-assinado \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos, e RG nº \_\_\_\_\_, declara que é de livre e espontânea vontade que está participando como voluntária do projeto de pesquisa supracitado, de responsabilidade dos pesquisadores Maria Elisabete Amaral de Moraes, Manoel Odorico de Moraes, Fernando Antonio Frota Bezerra, Maria de Fátima Bezerra, Zenilda Vieira Bruno e Pacífica Pinheiro Cavalcanti da Unidade de Farmacologia Clínica -UNIFAC da Universidade Federal do Ceará-UFC. O abaixo-assinado está ciente que:

#### NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

O objetivo da pesquisa é comparar a eficácia terapêutica do Giamebil, produzido pela HEBRON com a do secnidazol no tratamento da tricomoníase. Para tanto, ser-lhe-á dado 2g de Secnidazol ou Giamebil<sup>®</sup> (equivalente do tratamento) em dose única, conforme sorteio. A voluntária que for sorteada para usar o tratamento com o Giamebil e este não apresentar o efeito desejado (cura) será medicada com o metronidazol sem ônus para a mesma.

#### PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

Antes de sua participação no estudo você será esclarecido das condições nas quais será desenvolvida a pesquisa clínica e, caso concorde em participar, você será submetida a uma história médica e exame físico onde um dos pesquisadores lhe fará um exame ginecológico com colheita exame à fresco. Será perguntado se você teve

ou tem alguma doença, alergia a medicamentos e se você faz uso regular de algum medicamento.

Os exames de sangue serão colhidos através de uma veia do seu antebraço na UNIFAC e serão enviados ao laboratório Louis Pasteur. Os exames laboratoriais incluem exame de sangue como: hemograma completo (hemoglobina, hematócrito, contagem diferencial de glóbulos brancos, contagem de glóbulos vermelhos) e plaquetas; tempo de protombina e tempo de B-HCG em pacientes em idade fértil e exame microscópico direto a fresco.

### **RESPONSABILIDADES**

É condição indispensável, para participação no ensaio clínico, que você siga o protocolo. Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo:

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

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

- comparecer na data e horários informados;
- tomar toda a medicação prevista;
- fazer abstinência sexual durante uma semana, período de tratamento; isto é importante para que tenhamos uma melhor resposta ao tratamento.
- retornar à Unidade de Farmacologia Clínica e Maternidade Escola Assis Chateaubriand na data, horário e local combinados, para realização da consulta ginecológica e exames laboratoriais.

É condição indispensável que não estejam amamentando.

### **BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES**

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

## **POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS**

Para você realizar os exames de sangue será necessário puncionar (furar com uma agulha esterilizada) uma veia do seu antebraço e isto às vezes pode provocar algum grau de dor e também algum tipo de hematoma no local, mas de leve intensidade. Além disso, será coletado material vaginal por pessoal técnico especializado.

Até o momento não se tem notícia de efeitos adversos após a administração oral do Giamebil®. Mesmo sendo um medicamento que não apresentou efeitos tóxicos no feto de animais de laboratório, por motivo de precaução não deve ser utilizado durante a gravidez. O secnidazol pode apresentar náusea, dor de estômago, irritação das mucosas da boca e estômago, sensação de gosto metálico, e discreta redução de leucócitos. Lembramos que qualquer medicamento pode às vezes determinar o aparecimento de reações imprevisíveis.

## **INTERCORRÊNCIAS (efeitos indesejáveis)**

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

## **RESSARCIMENTO**

Estima-se que durante o período de sua participação no Estudo você terá como despesa apenas os gastos de deslocamento da residência ou trabalho até a Unidade de Farmacologia Clínica e/ou Maternidade Escola Assis Chateaubriand para a realização dos exames. Para tanto você receberá auxílio para despesas de transporte durante a realização do supracitado estudo clínico.

## **PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA**

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento que desejar. Independente de seu desejo e consentimento, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida por qualquer motivo que, a critério dos pesquisadores, seja do interesse de seu próprio bem estar ou dos demais participantes.

## **DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO**

Os registros que possam identificar sua identidade serão mantidos em sigilo, a não ser que haja obrigação legal de divulgação. A Unidade de Farmacologia Clínica e a Maternidade Escola Assis Chateaubriand não lhe identificará por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

### **CONTATOS E PERGUNTAS**

Caso surja alguma intercorrência, deverá procurar a Unidade de Farmacologia Clínica (Fone 3366-8346) e solicitar que a mesma contate os pesquisadores responsáveis pelo ensaio clínico ou então diretamente com os mesmos nos telefones indicados no final deste *Termo de Consentimento*.

Poderá contatar a Maria de Fátima Bezerra (Mariuza) para receber informações adicionais, relacionadas à pesquisa ou quanto aos seus direitos como voluntária (fone: 3366-8346).

Poderá ainda contatar o CEP da Maternidade Escola Assis Chateaubriand-MEAC (3366-8558) se caso você desistir de participar do estudo .

Poderá contatar a Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisas da Universidade Federal do Ceará (fone: 3366-8338) para obter informações em relação ao ensaio clínico.

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

### **ASSINATURAS**

Declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.

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

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

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

Fortaleza, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

NOME DA VOLUNTÁRIA	DATA	Assinatura da voluntária
NOME DO RESPONSÁVEL PELA VOLUNTÁRIA MENOR DE 18 ANOS	DATA	Assinatura
NOME DA PESSOA QUE ESTÁ OBTENDO O TERMO DE CONSENTIMENTO	DATA	Assinatura

### Telefones Para Contato

Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes	(85) 3223.2600
Enfermeira Maria de Fátima Bezerra	(85) 3366.8346
Enfermeira Pacífica Pinheiro Cavalcanti	(85) 3366.8346

## APÊNDICE B – LISTA DE RANDOMIZAÇÃO

<b>NÚMERO</b>	<b>INICIAIS</b>	<b>RANDOMIZAÇÃO</b>
1.	MJSC	TESTE (Giamebil®)
2.	MSLO	REFERÊNCIA (Secnidazol)
3.	FSF	TESTE (Giamebil®)
4.	EMSM	TESTE (Giamebil®)
5.	ECS	REFERÊNCIA (Secnidazol)
6.	ECJC	REFERÊNCIA (Secnidazol)
7.	RCR	TESTE (Giamebil®)
8.	RDBU	TESTE (Giamebil®)
9.	LFC	REFERÊNCIA (Secnidazol)
10.	EEM	TESTE (Giamebil®)
11.	GSO	REFERÊNCIA (Secnidazol)
12.	CBF	TESTE (Giamebil®)
13.	FHPS	TESTE (Giamebil®)
14.	MIM	REFERÊNCIA (Secnidazol)
15.	ALSS	TESTE (Giamebil®)
16.	ECS	REFERÊNCIA (Secnidazol)
17.	MCSP	REFERÊNCIA (Secnidazol)
18.	AOV	TESTE (Giamebil®)
19.	RALS	REFERÊNCIA (Secnidazol)
20.	CNF	REFERÊNCIA (Secnidazol)
21.	FFBF	REFERÊNCIA (Secnidazol)
22.	MKAFV	TESTE (Giamebil®)
23.	MIP	REFERÊNCIA (Secnidazol)
24.	TCAM	TESTE (Giamebil®)
25.	IBL	TESTE (Giamebil®)
26.	IAS	TESTE (Giamebil®)
27.	MHOS	TESTE (Giamebil®)
28.	JCB	TESTE (Giamebil®)
29.	ESF	REFERÊNCIA (Secnidazol)
30.	CAS	REFERÊNCIA (Secnidazol)
31.	FGB	REFERÊNCIA (Secnidazol)
32.	KBC	TESTE (Giamebil®)
33.	AMSS	REFERÊNCIA (Secnidazol)
34.	NMM	REFERÊNCIA (Secnidazol)
35.	MAAJ	REFERÊNCIA (Secnidazol)
36.	MLS	TESTE (Giamebil®)
37.	NSS	TESTE (Giamebil®)
38.	JMS	REFERÊNCIA (Secnidazol)
39.	EFS	TESTE (Giamebil®)
40.	MLS	TESTE (Giamebil®)
41.	AGS	REFERÊNCIA (Secnidazol)
42.	EAC	REFERÊNCIA (Secnidazol)
43.	EBP	TESTE (Giamebil®)



44.	TPD	REFERÊNCIA (Secnidazol)
45.	MAB	REFERÊNCIA (Secnidazol)
46.	MRS	TESTE (Giamebil®)
47.	LPS	TESTE (Giamebil®)
48.	HRA	TESTE (Giamebil®)
49.	ARS	REFERÊNCIA (Secnidazol)
50.	EAC	TESTE (Giamebil®)
51.	AMC	REFERÊNCIA (Secnidazol)
52.	RFO	REFERÊNCIA (Secnidazol)
53.	MAD	REFERÊNCIA (Secnidazol)
54.	KMHC	TESTE (Giamebil®)
55.	JMS	TESTE (Giamebil®)
56.	ESS	TESTE (Giamebil®)
57.	MLS	TESTE (Giamebil®)
58.	NO	REFERÊNCIA (Secnidazol)
59.	LSFS	REFERÊNCIA (Secnidazol)
60.	MAS	REFERÊNCIA (Secnidazol)

**APÊNDICE C**  
**FORMULÁRIO DE RELATO DE CASO (CRF)**

FORMULÁRIO PARA RELATO DE CASO - CRF		
<b>PRONTUÁRIO N.º</b>		
<b>Nome:</b>		
<b>Sexo</b>	<b>Feminino</b> <input type="checkbox"/>	
<b>Endereço</b>		
<b>CEP</b>	<b>Cidade</b>	<b>Estado</b>
<b>Telefone(s)</b>	<b>Celular</b>	<b>Trabalho</b>
<b>RG:</b>	<b>Órgão Emissor:</b>	
<b>CPF:</b>	<b>Escolaridade:</b>	
<b>Estado Civil</b>	<b>Solteira</b> <input type="checkbox"/>	<b>Casada</b> <input type="checkbox"/> <b>Viúva</b> <input type="checkbox"/> <b>Separada</b> <input type="checkbox"/>
<b>Data de Nascimento</b>	<b>Profissão</b>	
<b>Pessoa de contato</b>	<b>Telefone(s)</b>	
<b>NOME DA MÃE</b>		

<b>Investigador Principal: Maria Elisabete Amaral de Moraes</b>
<b>Telefone: 3366-8346</b>
<b>Pesquisador Responsável:</b>
<b>Pesquisador Responsável:</b>
<b>Pesquisador Responsável:</b>
<b>Telefone: 3366-8250</b>

## 1- PRÉ-ESTUDO - HISTÓRIACLÍNICA

Pressão Arterial Sistólica/Diastólica (Após 5 min sentado)	Altura	Peso Corporal (Roupas leves)	Índice de Massa Corporal - IMC
mm/Hg	M	kg	Kg/m <sup>2</sup>

Revisão de Sistemas						
Sistema / História	Normal	Anormal	Forneça os detalhes que julgar pertinentes			
Alergias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Alergia a fármacos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Respiratório	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Gastrointestinal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Abuso de Álcool ou Drogas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
<b>Outras Informações</b>	O profissional deve também averiguar se há suspeita de não enquadramento do voluntário em função dos Critérios de Inclusão / Exclusão, assinalando o campo apropriado nas folhas onde constam estes critérios.					
<b>Voluntárias Mulheres</b>	Hist. Obstétrica	Gest.:	Partos:	Abortos:	Cesáreas:	<b>DUM:</b>
	Método Anticoncepcional		<input type="checkbox"/> ACO <input type="checkbox"/> ACI <input type="checkbox"/> DIU <input type="checkbox"/> Outro:			
<b>Café</b>	<input type="checkbox"/> Nega Consumo	Qtde. / dia :		<b>Outras inf:</b> Informar p.ex., o nome do anticoncepcional		
<b>Álcool</b>	<input type="checkbox"/> Nega Consumo	Qtde. / sem.:				

### AVALIAÇÃO GINECOLÓGICA


Obs: anotar o diagnóstico do prontuário da MEAC no espaço AVALIAÇÃO GINECOLÓGICA e fazer uma cópia da Ficha Ginecológica (ANEXO I) e laudo do Exame Citopatológico do Colo Uterino com diagnóstico de *Trichomonas vaginalis* (ANEXO II) e anexar ao CRF.

## 1-- PRÉ-ESTUDO (cont.) EXAME FÍSICO 1/2

Exame Físico			
Item	Normal	Anormal	Forneça os detalhes que julgar pertinentes
Aparência	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Pele/Mucosas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Segmento cefálico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Segmento torácico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Abdômen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gânglios Linfáticos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Condição Neurológica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Extremidades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Músculo-esquelético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>Comentários Adicionais:</b>			

Recomendações	
Reiteradas as restrições quanto ao uso de medicamentos ?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Reiterada as informações quanto ao tratamento do parceiro e atividade sexual?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se Aplica
Reiteradas as demais diretrizes e restrições previstas em protocolo ?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Solicitado exames laboratoriais ?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

Médico Responsável pela Avaliação

Assinatura

Data

<b>AValiação Pré-estudo (Cont.)</b>	<b>Data:</b>
-------------------------------------	--------------

**Crítérios de Inclusão** Os seguintes critérios devem ser satisfeitos para que a voluntária seja admitida no estudo

	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
1. Mulheres com idade acima de 16 anos;		
2. Apresentar IMC maior ou igual a 19 e menor ou igual a 30; $\pm$ 15%		
2. Exame citológico positivo para <i>Trichomonas vaginalis</i> e negativo para câncer.		
3. Condições de saúde satisfatória confirmada por exames clínicos e complementares (hematológico);		
4. Ser capaz de deglutir os produtos utilizados e cooperar adequadamente com o estudo;		
5. Capacidade e disposição de conversar satisfatoriamente com o investigador e de cumprir as exigências do estudo;		
6. Voluntária é capaz de compreender a natureza e objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos e com intenção de cooperar com o pesquisador e agir de acordo com os requerimentos de todo o protocolo, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura espontânea do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após todos os elementos essenciais do protocolo terem sido esclarecidos, antes de qualquer procedimento.		

**Crítérios de Exclusão** Qualquer um dos seguintes critérios excluirá o voluntário do estudo

	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
1. Ter participado de qualquer estudo experimental ou ter ingerido qualquer droga experimental três meses antes do início deste estudo.		
2. Ter hipersensibilidade conhecida aos fármacos utilizados neste protocolo ou a compostos quimicamente relacionados; história de reações adversas graves.		
3. Estar fazendo uso de fármacos que contenham álcool em sua fórmula.		
4. Ter problemas neurológicos (história de convulsões).		
5. Estar fazendo uso de anticoagulantes.		
6. História de discrasia sanguínea.		
7. História atual ou recente (últimos 03 meses) de abuso de drogas/medicamentos ou álcool.		
8. Foi hospitalizado por qualquer motivo nas oito semanas antecedentes ao início do estudo.		
9. Mulheres grávidas ( <b>CONFIRMAR APÓS <math>\beta</math>-HCG</b> ) ou lactantes		
10. Tem qualquer condição que o investigador julgue relevante para a não participação do estudo.		

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO - Assinatura**

( ) SIM

( ) NÃO (EXCLUIR DO ESTUDO)

<b>AValiação PRÉ-ESTUDO (Cont.)</b>	<b>Data:</b>
-------------------------------------	--------------

<b>EXAMES LABORATORIAIS</b>			
<b>Hematologia</b>		<b>Material Coletado em:</b>	
<b>Data Coleta</b>	<b>Parâmetro</b>	<b>Valor</b>	<b>Valor de Referência</b>
	Hemoglobina g%		
	Hematócrito %		
	Hemácias $10^6/\text{mm}^3$		
	Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$		
	Leucócitos $10^3/\text{mm}^3$		
	Contagem Diferencial (%)		
	Bastões		
	Segmentados		
	Eosinófilos		
	Basófilos		
	Linfócitos		
	Monócitos		
	Outros		
<b>Bioquímica</b>		<b>Material Coletado em:</b>	
<b>Data Coleta</b>	<b>Parâmetro</b>	<b>Valor</b>	<b>Valor de Referência</b>
	Tempo de protrombina		
	I.N.R		
<b>Sorologia (Mulheres)</b>		<b>Material Coletado em:</b>	
Beta-HCG		Positivo ( )	Negativo ( )

**Obs: anexar cópia dos exames ao CRF.**

<b>VISITA DE RANDOMIZAÇÃO</b>	
<b>RANDOMIZAÇÃO</b>	
No. de Randomização do Paciente	
Preencher Roteiro para Avaliação da Tricomoníase Vaginal – (Visita Zero- <b>ANEXO III</b> ) — Em caso negativo descrever o motivo na página 10 – <b>COMENTÁRIOS ADICIONAIS</b>	( ) <b>SIM</b> ( ) <b>NÃO</b>
Dispensou a medicação para a paciente. Em caso negativo descrever o motivo na página 10 – <b>COMENTÁRIOS ADICIONAIS</b>	( ) <b>SIM</b> ( ) <b>NÃO</b>

VISITA DE RANDOMIZAÇÃO (CONT.) INSTRUÇÕES DE USO DA MEDICAÇÃO		
	SIM	NÃO
1. A paciente tem companheiro?		
2. Dispensou a medicação para o companheiro?		
3. Orientou a paciente sobre a possível ocorrência de reações adversas (alterações do paladar, náusea, por exemplo)?		
4. Orientou a paciente sobre a necessidade de abstinência de bebida alcoólica quatro dias após a ingestão do medicamento?		
5. Orientou a paciente para se abster de atividade sexual no intervalo entre a tomada do medicamento e a repetição do exame específico para <i>Trichomonas vaginalis</i> para verificação da cura?		
6. Entregou os vales-transportes do paciente?		
7. Marcou o retorno para repetição do exame específico para <i>Trichomonas vaginalis</i> ?		

### AVALIAÇÃO PÓS-ESTUDO

Repetição do Exame Microscópico Direto de Esfregaços a fresco para Tricomoníase Vaginal –(ANEXO V).	( ) <b>Positivo</b> ( ) <b>Negativo</b>
---	--

**Obs1: Anexar cópia do resultado do exame no CRF- ANEXO-IV**

Preencher Roteiro para Avaliação da Tricomoníase Vaginal – (Visita 1 – Pós-Tratamento- <b>ANEXO IV</b> ) – <b>Em caso negativo descrever o motivo na página 10 – COMENTÁRIOS ADICIONAIS</b>	( ) <b>SIM</b> ( ) <b>NÃO</b>
Encaminhar a paciente a MEAC em caso de resultado do exame citológico continuar positivo para <i>T. Vaginalis</i> ,para ser medicada com a medicação de resgate (Metronidazol). <b>Em caso negativo</b>	( ) <b>SIM</b> ( ) <b>NÃO</b>

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

***\*Determine as datas o mais precisamente possível***

Descrição do evento adverso	Data	Intensidade			Atribuída ao medicamento?			Ação adotada
		Leve	Mod	Séria	Não	Desc	Pos	
1.		( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
2.		( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
3		( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
4		( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
5		( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )

Mod. = Moderada    Pos. = Possível    Des = desconhecida    Prov = provável

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

***\*Determine as datas o mais precisamente possível***

Descrição do evento adverso	Data	Intensidade			Atribuída ao medicamento?			Ação adotada
		Leve	Mod	Séria	Não	Desc	Pos	
1.		( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
2.		( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
3		( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
4		( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
5		( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )

Mod. = Moderada    Pos. = Possível    Des = desconhecida    Prov = provável



**FORMULÁRIO DE REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS (CONT.)****Medicação para Tratamento de Eventos Adversos**

Fez uso de algum medicamento?	( ) SIM	( ) NÃO
-------------------------------	---------	---------

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

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

**RETIRADA DO ESTUDO**

A Voluntária foi retirada do Estudo ?	( ) <b>Sim</b>	( ) <b>Não</b>
---------------------------------------	----------------	----------------

*Em caso de resposta afirmativa, responda abaixo "MOTIVOS DA RETIRADA DO ESTUDO"*

***Em caso negativo, complete o formulário de Conclusão do Estudo ao final do Formulário***

**MOTIVOS DA RETIRADA DO ESTUDO**

( )	Eventos adversos (complete a seção de Eventos Adversos)
( )	Desvio do Protocolo (incluindo não obediência)
( )	Perda de Acompanhamento
( )	Encerrado pelo Responsável
( )	Intercorrências médicas com ou sem hospitalização entre as visitas agendadas
( )	Outros (forneça detalhes)

**FORMULÁRIO DE CONCLUSÃO DO ESTUDO**

A Voluntária concluiu o estudo conforme o planejado?

 SIM NÃO**AUTENTICAÇÃO**

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

**DEFINIÇÃO DE EXPERIÊNCIA ADVERSA**

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

**RELACIONAMENTO SUPOSTO COM A MEDICAÇÃO**

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



<b>ROTEIRO PARA AVALIAÇÃO DA TRICOMONÍASE VISITA ZERO (PRÉ-RANDOMIZAÇÃO)</b>		
<b>INICIAIS DA VOLUNTÁRIA:</b>	<b>Nº:</b>	<b>DATA:</b>
<b>I. INFORMAÇÕES SOBRE A VOLUNTÁRIA/PACIENTE:</b>		
1. Nº DE PARCEIROS: _____		
2. VOCÊ USA ALGUM MÉTODO CONTRACEPTIVO?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
3. EM CASO AFIRMATIVO, CITAR O MÉTODO: _____		
4. VOCÊ TEM CORRIMENTO AMARELO-ESVERDEADO?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ESSE CORRIMENTO TEM MAU CHEIRO?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
6. VOCÊ TEM DORES DURANTE A RELAÇÃO SEXUAL?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
7. VOCÊ TEM DORES AO URINAR?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
8. VOCÊ TEM ARDOR NA GENITÁLIA?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
9. VOCÊ TEM COCEIRA NA GENITÁLIA?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
10. VOCÊ TEM DORES NO BAIXO VENTRE?	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
<b>II. INFORMAÇÕES SOBRE O PARCEIRO:</b>		
11. SEU PARCEIRO SE QUEIXA DE:		
A) VERMELHIDÃO NO PÊNIS	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
B) FERIDAS NO PÊNIS	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
C) CORRIMENTO	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
D) ARDÊNCIA APÓS URINAR	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>
E) ARDÊNCIA APÓS EJACULAR	SIM <input type="checkbox"/>	NÃO <input type="checkbox"/>

<b>ROTEIRO PARA AVALIAÇÃO DA TRICOMONÍASE</b>		
<b>VISITA 1 – APÓS TRATAMENTO</b>		
<b>INICIAIS DA VOLUNTÁRIA:</b>	<b>Nº:</b>	<b>DATA:</b>
<b>I. INFORMAÇÕES SOBRE A VOLUNTÁRIA/PACIENTE:</b>		
<b>PERGUNTAR SE A VOLUNTÁRIA CONTINUA COM:</b>		
<b>1. CORRIMENTO AMARELO-ESVERDEADO?</b>	<b>SIM</b> <input type="checkbox"/>	<b>NÃO</b> <input type="checkbox"/>
<b>2. CORRIMENTO COM MAU CHEIRO?</b>	<b>SIM</b> <input type="checkbox"/>	<b>NÃO</b> <input type="checkbox"/>
<b>3. DORES DURANTE A RELAÇÃO SEXUAL?</b>	<b>SIM</b> <input type="checkbox"/>	<b>NÃO</b> <input type="checkbox"/>
<b>4. DORES AO URINAR?</b>	<b>SIM</b> <input type="checkbox"/>	<b>NÃO</b> <input type="checkbox"/>
<b>5. IRRITAÇÃO NA GENITÁLIA?</b>	<b>SIM</b> <input type="checkbox"/>	<b>NÃO</b> <input type="checkbox"/>
<b>6. COCEIRA NA GENITÁLIA?</b>	<b>SIM</b> <input type="checkbox"/>	<b>NÃO</b> <input type="checkbox"/>
<b>7. DORES NO BAIXO VENTRE?</b>	<b>SIM</b> <input type="checkbox"/>	<b>NÃO</b> <input type="checkbox"/>
<b>II. INFORMAÇÕES SOBRE O TRATAMENTO:</b>		
<b>9. COMO VOCÊ SE SENTIU APÓS TER TOMADO O MEDICAMENTO?</b> DESCREVA ALGUMA ALTERAÇÃO.		
<b>VOCÊ SENTIU ALGUMA DIFICULDADE PARA INGERIR O MEDICAMENTO?</b>	<b>SIM</b> <input type="checkbox"/>	<b>NÃO</b> <input type="checkbox"/>
<b>III. INFORMAÇÕES SOBRE O PARCEIRO:</b>		
<b>PERGUNTAR SE O PARCEIRO CONTINUA COM:</b>		
<b>A) VERMELHIDÃO NO PÊNIS (GLANDE)</b>	<b>SIM</b> <input type="checkbox"/>	<b>NÃO</b> <input type="checkbox"/>
<b>B) FERIDAS NO PÊNIS (GLANDE)</b>	<b>SIM</b> <input type="checkbox"/>	<b>NÃO</b> <input type="checkbox"/>
<b>C) CORRIMENTO</b>	<b>SIM</b> <input type="checkbox"/>	<b>NÃO</b> <input type="checkbox"/>
<b>D) ARDÊNCIA APÓS URINAR</b>	<b>SIM</b> <input type="checkbox"/>	<b>NÃO</b> <input type="checkbox"/>
<b>E) ARDÊNCIA APÓS EJACULAR</b>	<b>SIM</b> <input type="checkbox"/>	<b>NÃO</b> <input type="checkbox"/>



**ANEXOS**

**ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA**

Universidade Federal do Ceará  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N° 410/2004

Fortaleza, 30 de junho de 2004

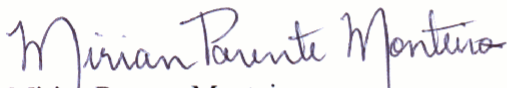
**Protocolo do COMEPE n° 179/04**

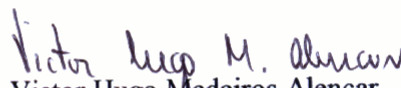
**Dept°./Serviço:** Unidade de Farmacologia Clínica/UFC


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

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

Atenciosamente,

  
Miriam Parente Monteiro  
Profa. Adjunto III/ Farmacêutica

  
Victor Hugo Medeiros Alencar  
Prof. Auxiliar III/ Médico

  
Helena Serra Azul Monteiro  
Profa. Adjunto IV/ Médica

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)



[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)