

Pedro Alexandre Ferreira Pereira

Fitoterapia e Tratamento de Infecções por Helminthas



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2017

Pedro Alexandre Ferreira Pereira

Fitoterapia e Tratamento de Infecções por Helminthas



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2017

Pedro Alexandre Ferreira Pereira

Fitoterapia e Tratamento de Infecções por Helmintas

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa

como parte dos requisitos para obtenção do grau em

Mestre em Ciências Farmacêuticas

(Pedro Alexandre Ferreira Pereira)

Orientador: Professora Doutora Fátima Cerqueira

Resumo

A fitoterapia pode ser considerada como uma forma de medicina popular que, já desde o Período Paleolítico, era utilizada de forma empírica para a prevenção e tratamento de várias doenças, entre as quais as helmintíases. A terapêutica à base de plantas medicinais fundamenta-se nos compostos naturais que estas possuem.

As helmintíases são um problema de saúde pública a nível mundial, mais prevalentes em regiões subdesenvolvidas. As principais causas desta infeção passam pela falta de condições de habitação, saneamento básico e um défice educacional. De um modo geral, a transmissão de helmintas é feita através de fezes de animais e humanas, por contato com solos, alimentos e água contaminados. Atualmente a nível mundial existem quatro espécies que são responsáveis pela maior parte de helmintíases, sendo estas: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*.

O tratamento das helmintíases intestinais aumentou com a descoberta dos benzimidazóis. Estes compostos químicos são altamente eficazes contra os principais helmintas intestinais. No tratamento de helmintíases, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a utilização de albendazol, mebendazol, levamisol e pamoato de pirantel.

No entanto, tem surgido um enorme interesse na área da fitoterapia para o tratamento das helmintíases, tendo como objetivo verificar a possível eficácia de algumas plantas na prevenção e tratamento das helmintíases, evitando em certas situações a prescrição de benzimidazóis. Das várias plantas medicinais referenciadas em literatura e baseadas em estudos científicos, as que vão ser abordadas neste trabalho com maior foco são: o alho (*Allium sativum* L.), as sementes de abóbora (*Curcubita pepo* L.) e a romã (*Punica granatum* L.), dado que todas estas são cultivadas em Portugal, possuem um grande consumo em termos de alimentação e revelam efeitos promissores para o tratamento das helmintíases. Para além destas são ainda referidas, de forma mais resumida, outras plantas que também apresentam atividade anti-helmíntica.

Palavras-chave: helmintas, helmintíases, anti-helmíntico, fitoterapia, *Allium sativum* L., *Cucurbita pepo* L., *Punica granatum* L.

Abstract

The phytotherapy can be considered a form of popular medicine, that since the Paleolithic Period, was used empirically for the prevention and treatment of several diseases, among which the helminthiasis. The herbal therapy is based on the natural compounds that they have.

Helminthiasis is a worldwide public health problem, most prevalent in underdeveloped regions. The main causes of this pathology are the lack of housing conditions, basic sanitation and an educational deficit. In general, the transmission of helminths is through animal and human feces, through contact with contaminated soil, food and water. There are currently four species that are responsible for most helminthiasis: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma duodenale*, and *Necator americanus*.

Treatment of intestinal helminthiasis increased with the discovery of benzimidazoles. These chemical compounds are highly effective against major intestinal helminths. In the treatment of helminthiasis, the World Health Organization (WHO) recommends the use of albendazole, mebendazole, levamisole and pirantel pamoate.

However, there has been an enormous interest in the field of herbal medicine for the treatment of helminthiasis, aiming to verify the possible efficacy of some plants in the prevention and treatment of helminthiasis, avoiding in certain situations the prescription of benzimidazoles. Of the various medicinal plants referenced in literature and based on scientific studies, the ones that will be approached in this work with greater focus are: garlic (*Allium sativum* L.), pumpkin seeds (*Cucurbita pepo* L.) and pomegranate (*Punica granatum* L.), since all these are cultivated in Portugal and show promising effects for the treatment of helminthiasis. In addition to these are still, more briefly mentioned, other plants that also have anti-helminth activity.

Keywords: helminthes, helminthiasis, anthelmintic, phytotherapy, *Allium sativum* L., *Cucurbita pepo* L., *Punica granatum* L.

Metodologia

Face ao exposto, a realização deste trabalho teve como objetivo a revisão bibliográfica acerca do tema, Fitoterapia e Tratamento de Infecções por Helmintas, sendo esta dissertação de índole teórica e estando isenta de qualquer tipo de trabalho prático experimental.

Em termos metodológicos, e tendo por base os objetivos delineados, procedeu-se à pesquisa de artigos científicos e outras publicações tais como livros e monografias da Agência Europeia do Medicamento (EMA), num período compreendido entre os meses de dezembro de 2016 e outubro de 2017, utilizando como fontes de pesquisa científicas: o PubMed, o Science Direct e a b-On e motores de busca tais como: Google Académico. A escolha destas bases de dados para a realização da pesquisa bibliográfica prende-se com o facto de serem as bases que em regra compilam o maior número de artigos científicos recentemente publicados na área da saúde. As palavras utilizadas na pesquisa foram: helmintas, helminths, helmintíases, helminthiasis, anti-helmíntico, anthelmintic, fitoterapia, phytotherapy *Allium sativum* L., *Cucurbita pepo* L., *Punica granatum* L.

Os critérios usados na seleção dos artigos resultantes da pesquisa científica, incluem o interesse para o tema, limitando a pesquisa para artigos científicos e estudos escritos em inglês, português e espanhol, com data de publicação desde há 10 anos (ou de anos anteriores cujo conteúdo é relevante) e ainda com evidências experimentais acerca do tema, dos quais se retirou a informação e os dados que conduziram à escrita desta tese.

Agradecimentos

Na reta final deste percurso tão importante da minha vida, gostaria de agradecer a todas as pessoas que sempre acreditaram em mim e me apoiaram.

Primeiramente agradecer à Professora Doutora Fátima Cerqueira, pela sua disponibilidade, acompanhamento, orientação e transmissão de conhecimentos ao longo da realização deste trabalho científico.

Agradeço ao meu grande avô (Alexandre Silvino Ferreira), aos meus pais, avós e à restante família pelo apoio, compreensão, paciência, sacrifício, dedicação, amor e carinho demonstrado, pois sem eles não teria sido possível a conclusão desta etapa.

Por fim, agradeço ao meu grupo de amigos que sempre estiveram ao meu lado nos momentos de adversidades mas também nos de conquistas.

Índice Geral

I. Introdução.....	1
II. Helmintas	6
2.1. Taxonomia e nomenclatura dos helmintas	6
2.2. Caracterização de helmintas	8
2.2.1. <i>Ascaris lumbricoides</i>	8
2.2.2. <i>Trichuris trichiura</i>	11
2.2.3. Ancilostomídeos	14
III. Fitoterapia e plantas medicinais: entre o passado e o presente	18
IV. Plantas com atividade anti-helmíntica.....	23
4.1. Alho (<i>Allium sativum</i> L.).....	23
4.1.1. Introdução.....	23
4.1.2. Composição Química	24
4.1.3. Interação e Toxicidade.....	27
4.1.4. Uso tradicional.....	28
4.1.5. Uso clínico.....	30
4.1.6. Estudos científicos que comprovam a atividade anti-helmíntica do alho (<i>Allium sativum</i> L.).....	30
4.2. Sementes de Abóbora (<i>Curcubita pepo</i> L.)	34
4.2.1. Introdução.....	34
4.2.2. Composição Química	35
4.2.3. Interação e Toxicidade.....	36

4.2.4. Uso tradicional.....	36
4.2.5. Uso clínico.....	38
4.2.6. Estudos científicos que comprovam a atividade anti-helmíntica das sementes abóbora (<i>Cucurbita pepo</i> L.)	39
4.3. Romã (<i>Punica granatum</i> L.).....	41
4.3.1. Introdução.....	41
4.3.2. Composição Química	41
4.3.3. Toxicidade	42
4.3.4. Uso tradicional.....	43
4.3.5. Uso clínico.....	43
4.3.6. Estudos científicos que comprovam a atividade anti-helmíntica da romã (<i>Punica granatum</i> L.).....	44
4.4. Outras plantas cuja atividade anti-helmíntica está comprovada por estudos científicos	47
V. Conclusão	49
VI. Bibliografia.....	50

Índice de figuras

Figura 1. Mapa da distribuição mundial de helmintíases	2
Figura 2. Fêmea adulta (A) e ovo fértil (B) de <i>Ascaris lumbricoides</i>	9
Figura 3. Ciclo de vida de <i>Ascaris lumbricoides</i>	10
Figura 4. Adulto de <i>Trichuris trichiura</i> (A) e ovo (B)	11
Figura 5. Ciclo de vida de <i>Trichuris trichiura</i>	13
Figura 6. Adulto de <i>Ancylostoma duodenale</i> (A) e <i>Necator americanus</i> (B) e ovo de Ancilostomídeos (C).....	15
Figura 7. Ciclo de vida de parasitas da família Ancylostomidae	16
Figura 8. Colóquios dos Simples de Garcia de Orta (1563).....	19
Figura 9. Tractado de las drogas y medicinas de las Indias orientales (1578)	19
Figura 10. <i>Allium sativum</i> L.	23
Figura 11. Reação de formação da alicina a partir da aliína.....	27
Figura 12. Sementes de abóbora (<i>Curcubita pepo</i> L.).....	34
Figura 13. <i>Punica granatum</i> L.	41

Índice de tabelas

Tabela 1. Helmintas que parasitam o ser humano 7

Tabela 2. Principais compostos sulfurados de *Allium sativum* L. com possível atividade biológica 25

Tabela 3. Principais compostos não sulfurados de *Allium sativum* L.com possível atividade biológica..... 26

Tabela 4. Contraindicações e efeitos secundários de *Allium sativum* L. 28

Tabela 5. Usos tradicionais documentados de *Allium sativum* L. 29

Tabela 6. Composição e princípios ativos das sementes de *Curcubita pepo* L..... 35

Tabela 7. Usos tradicionais documentados de sementes de *Cucurbita pepo* L..... 37

Tabela 8. Compostos e possível atividade biológica das sementes de *Curcubita pepo* L. 38

Tabela 9. Partes e constituintes de *Punica granatum* L. 42

Abreviaturas

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

DGS - Direção Geral de Saúde

EFPG - Extrato de folhas de *Punica granatum* L.

ECPG - Extrato de casca de *Punica granatum* L.

EMA - *European Medicines Agency*

HBP - Hiperplasia Benigna da Próstata

OMS - Organização Mundial de Saúde; **WHO** - *World Health Organization*

I. Introdução

A palavra fitoterapia teve origem em duas palavras gregas: a palavra *Phytón*, que significa planta ou vegetal e a palavra *Therapeial*, que significa tratamento ou terapia. Pode dizer-se que é uma área de medicina não convencional, que tem como base a utilização de plantas, partes delas ou compostos extraídos destas para a prevenção e tratamento de várias patologias (Silva, 2000).

Desde as civilizações mais primitivas que o homem constatou que as plantas, para além de servirem de alimento, poderiam ser usadas na terapêutica de algumas doenças. Embora o tratamento à base de plantas em variadas patologias revelasse algum potencial terapêutico, este era apenas baseado em conhecimento empírico. Inicialmente a informação de plantas que poderiam deter algumas qualidades terapêuticas era transmitida oralmente de geração em geração. Com o decorrer dos anos e o aparecimento da escrita toda a informação conhecida até à data, foi sendo registada e arquivada para a prosperidade (Cunha, Silva e Roque, 2014).

O parasitismo passa por uma associação de seres vivos, onde existe uma unilateralidade de benefícios, sendo o hospedeiro um dos associados e o prejudicado desta associação, pois abriga e fornece alimento ao parasita em questão. Assim sendo a parasitose é um estado de infeção, em que o hospedeiro é prejudicado (Neves *et al.*, 2011).

As helmintíases são uma patologia parasitária, tal como o nome indica provocada por helmintas (Neves *et al.*, 2011). De todos os seres que podem parasitar o ser humano, este trabalho irá incidir sobre o grupo dos helmintas (filo *Platyhelminthes* e *Nematode*) (Silva, 2000). O termo helminta surge da palavra *élmíns* que significa verme, originalmente utilizado para referir vermes intestinais (Silva, 2000). A transmissão de helmintas é geralmente causada através da ingestão de água e / ou alimentos contaminados com ovos ou larvas dos parasitas (Neves *et al.*, 2011). As helmintíases com maior taxa de prevalência no homem são: a ancilostomose, ascaridiose, enterobiose, estrombiloidose, necatorose e tricurirose (Neves *et al.*, 2011).

Atualmente a taxa de prevalência de parasitoses intestinais é superior em países em vias de desenvolvimento, principalmente em consequência da falta de programas educacionais e recursos económicos (WHO, 2017). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima-se que mais de 1,5 bilhões de pessoas (cerca de 24% da população mundial) estão infetados por helmintas. O registo de maior número de casos ocorre em regiões tropicais e subtropicais, situadas na China, este asiático, América e África, visto que estas áreas reúnem condições ambientais e humanas mais favoráveis ao desenvolvimento de helmintíases (Figura 1) (WHO, 2017).

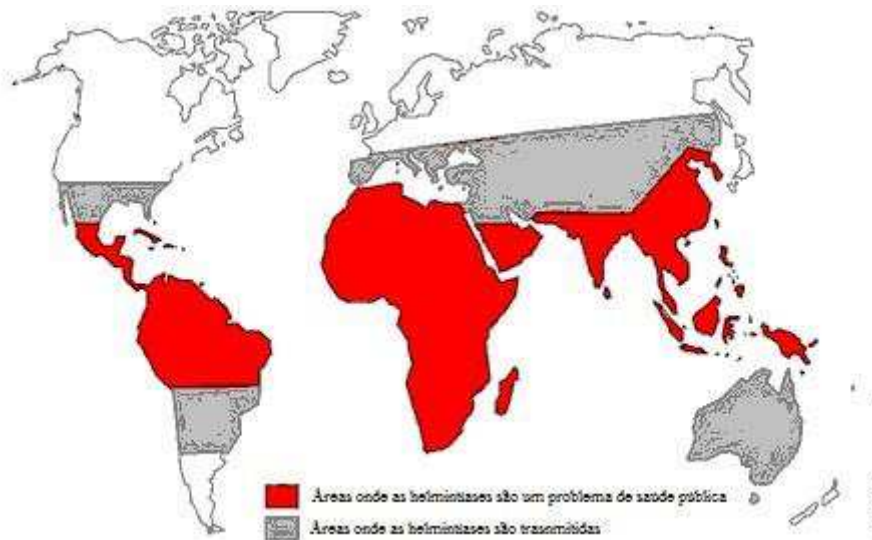


Figura 1. Mapa da distribuição mundial de helmintíases

(Adaptado de WHO, 2017)

Regiões sem condições sanitárias mínimas, défice educacional e condições precárias de habitação são os principais fatores para o desenvolvimento de parasitoses (Carvalho-Costa *et al.*, 2007). Nestas regiões as parasitoses intestinais são consideradas uma das principais causas de morte, constituindo um grave problema de saúde pública (Stephenson *et al.*, 2000).

Estas percentagens são bastante elevadas quando comparadas com as do estudo realizado por Peraboa no ano de 2002, em crianças na região de Lisboa e Setúbal, que dão conta de uma taxa de parasitoses de 8,3%, das quais 3,2% provocadas por *Enterobius vermicularis* e *Trichuris trichiura*, 1,9% por *Ascaris lumbricoides* e 1,4% por parasitas da família *Ancylostomidae* (Peraboa, 2002).

Em 2008 num estudo realizado em Coimbra, desta vez incidindo não só em crianças mas também em adultos, por Gata *et al.*, não foi identificada qualquer infecção por helmintas na faixa etária das crianças. No entanto, a taxa de parasitismo global foi de 2% atribuída a infecção por *T. trichiura* (Gata *et al.*, 2008).

Concluiu-se por isso que o grupo etário de maior risco são as crianças em idade pré-escolar e escolar, pelos seus comportamentos, próprios da idade; não possuem ainda conceitos básicos de higiene; permanecerem grande parte do tempo em contacto com o solo; e o seu sistema imunitário não estar completamente desenvolvido (Gata *et al.*, 2008).

No entanto, devido ao processo usual de desparasitação das crianças com anti-helmínticos, as helmintíases são pouco frequentes em Portugal (Gata *et al.*, 2008). Segundo dados registados pela Direção Geral de Saúde (DGS) em Portugal, entre os anos de 2009 e 2012, constatou-se que número de óbitos provocados por helmintíases é praticamente insignificante, tendo ocorrido apenas 11, sendo que destes, 3 óbitos se registaram no grupo etário inferior a 65 anos, 5 no grupo etário entre os 65 e 79 anos e 3 no superior a 80 (Nogueira *et al.*, (2014).

A elevada eficácia de compostos químicos anti-helmínticos levou a sociedade a uma exagerada utilização destes. Em consequência desta intensiva utilização e da diversidade biológica dos parasitas, estes tornaram-se mais resistentes aos medicamentos de síntese química. Esta resistência é posteriormente transmitida aos descendentes parasitários dificultando a sua eliminação (Alves, 2006).

Segundo Wolstenholme *et al.*, a utilização contínua de quatro grandes grupos de anti-helmínticos (benzimidazóis (albendazol, fenbendazol e oxfenbendazol), imidazotiazóis (levamisol), avermectinas (ivermectina e doramectina) e milbemicinas (moxidecina)) originou a prevalência de resistência a esses anti-helmínticos em animais de criação / domésticos, tornando-se necessária a procura de anti-helmínticos alternativos (Wolstenholme *et al.*, 2004).

No que se refere aos animais e segundo alguns autores, a estratégia mais usual na desparasitação de animais contaminados com parasitas nematodes gastrointestinais é efetuada através de anti-helmínticos de síntese química (Jensen *et al.*, 2003). Apesar de ser uma estratégia viável e eficaz, existem fatores inconvenientes que levam a uma redução do uso desta estratégia, tais como: a resistência deste tipo de helmintas após várias exposições ao fármaco e parte destes fármacos serem excretados no meio ambiente na sua forma bioativa, através das fezes e da urina, criando um risco para os microrganismos não patogénicos do meio ambiente (Palacios-Landín *et al.*, 2015).

Para combater a resistência de alguns helmintas aos anti-helmínticos existentes no mercado, tem vindo a ser incentivada a procura de métodos alternativos (Vieira e Cavalcante, 1998). Sendo assim a utilização de plantas com propriedades anti-helmínticas está a ganhar interesse e importância, uma vez que pode contribuir para uma desparasitação “natural”, mais favorável ao hospedeiro e meio ambiente (Palacios-Landín *et al.*, 2015).

Atualmente vários tipos de plantas e os seus constituintes continuam a ser alvo de variados estudos, a fim de concluir com segurança a sua atividade anti-helmíntica. De forma direta ou indireta para o Homem é importante a forma de desparasitação dos animais. A maior parte destes estudos científicos, são realizados recorrendo a animais, devido à facilidade de investigação e os custos serem menores, sendo posteriormente traduzidos como modelos de atividade anti-helmíntica (Palacios-Landín *et al.*, 2015).

A área de fitoterapia tem-se revelado uma alternativa à medicina convencional no tratamento de helmintíases. Existem atualmente várias espécies de plantas em estudo com possível atividade anti-helmíntica, tais como: o alho (*Allium sativum* L.) (De Moraes, 2012; Kumar e Singh, 2014), as sementes de abóbora (*Cucurbita pepo* L.) (Feitosa *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2012), a romã (*Punica granatum* L.) (Boonmasawai *et al.*, 2013; Sabri, 2013), a papaia (*Carica papaya* L.) e o tomilho (*Thymus vulgaris* L.). No entanto, irão ser abordadas neste trabalho de forma mais detalhada o alho (*A. sativum* L.), as sementes de abóbora (*C. pepo* L.) e a romã (*P. granatum* L.) pelo facto de serem cultivadas em Portugal, tradicionalmente incluídas na alimentação, e possuírem mais estudos científicos que comprovam a atividade anti-helmíntica (Cunha, Silva e Roque, 2012).

II. Helmintas

Na sua maioria os helmintas adultos vivem no intestino, onde produzem milhares de ovos por dia. As fezes de pessoas infetadas levam até ao solo estes ovos fazendo com que este fique contaminado, uma vez que a maior parte das regiões com elevada prevalência de helmintíases não possuem condições de saneamento básico (WHO, 2017). A posterior transmissão para pessoas sãs pode ocorrer de diversas formas: ingestão de vegetais mal cozinhados ou crus, mal lavados ou não descascados, contaminados com ovos; ingestão de água contaminada; crianças que ao brincarem no solo levam as mãos à boca sem as lavar (falta de condições de higiene) (WHO, 2017). Em alguns casos, como na ascarirose e tricurirose, não existe uma transmissão direta de pessoa para pessoa uma vez que os ovos necessitam de três semanas nos solos para se tornarem infecciosos (WHO, 2017). No entanto noutros casos, como por exemplo na enterobiose, pode ocorrer transmissão direta (autoinfecção ou retroinfecção), uma vez que os ovos são embrionados no intestino (Campos e Soares, 2003; Neves *et al.*, 2011).

Dos diversos sintomas que os helmintas podem causar há a destacar: a obstrução intestinal, provocada predominantemente por *A. lumbricoide*; a desnutrição provocada principalmente por *A. lumbricoides* e *T. trichiura*; e a anemia por deficiência de ferro, causada principalmente por *A. duodenale* e *N. americanus* (Neves *et al.*, 2011; Teixeira e Heller, 2004). Quanto maior for o número de parasitas alojados no hospedeiro mais intensas serão as manifestações clínicas (Neves *et al.*, 2011; Teixeira e Heller, 2004).

2.1. Taxonomia e nomenclatura dos helmintas

Atualmente a designação científica de todos os parasitas incluindo os helmintas é regulada pelas Regras Internacionais de Nomenclatura Zoológica, promulgadas em congressos. A nomenclatura atual segue a proposta de Carl von Linné (1758) sendo binominal e escrita por duas palavras em latim, a primeira palavra representa o género e deve a primeira letra ser maiúscula, a segunda a espécie considerada, sendo toda escrita com letra minúscula. Estas duas palavras devem ainda ser sublinhadas ou escritas em itálico. Nos dias de hoje existem inúmeras espécies de helmintas capazes de parasitar o ser humano (Tabela 1) (Neves *et al.*, 2011).

Tabela 1. Helminthas que parasitam o ser humano

Filo	Classe	Familia	Género	Espécie
Platyhelminthes	Trematode	Schistosomatidae	<i>Shistosoma</i>	<i>S. mansoni</i>
				<i>S. japonicum</i>
	<i>S. haematobium</i>			
		Fasciolidae	<i>Fasciola</i>	<i>F. hepatica</i>
	Cestode	Taenidae	<i>Taenia</i>	<i>T. solium</i>
				<i>T. saginata</i>
<i>Echinococcus</i>		<i>E. granulosus</i>		
	Hymenolepididae	<i>Hymenolepis</i>	<i>H. nana</i> <i>H. diminuta</i>	
Nematodes	Secernentea	Ascaridae	<i>Ascaris</i>	<i>A. lumbricoides</i>
			<i>Toxocara</i>	<i>T. canis</i>
		Oxyuridae	<i>Enterobius</i>	<i>E. vermicularis</i>
		Stroglyoididae	<i>Strongyloides</i>	<i>S. stercoralis</i>
		Ancylostomidae	<i>Ancylostoma</i>	<i>A. duodenale</i> <i>A. braziliense</i>
			<i>Necator</i>	<i>N. americanus</i>
		Trichuridae	<i>Trichuris</i>	<i>T. trichiura</i>
		Onchocercidae	<i>Wuchereria</i>	<i>W. bancrofti</i>
			<i>Onchocerca</i>	<i>O. volvulus</i>

(Adaptado de Neves *et al.*, 2011)

2.2. Caracterização de helmintas

No que diz respeito aos helmintas propriamente ditos, são parasitas pertencentes ao reino animal e que estão divididos em dois grandes grupos ou filos: o filo *Platyhelminthe* (caraterizados por apresentarem uma forma achatada) e *Nematode* (caracterizados por apresentarem uma forma cilíndrica). Estes dois filos subdividem-se em várias classes, famílias, géneros e espécies conforme se pode constatar na Tabela 1 (Neves *et al.*, 2011).

Como já referido anteriormente, entre esta panóplia de espécies de helmintas existem quatro espécies responsáveis pela maior parte de helmintíases a nível mundial sendo estas *A. lumbricoides*, *T. trichiura*, *A. duodenale*, e *N. americanus* (Neves *et al.*, 2011). Estes helmintas podem parasitar além do Homem, animais como o porco, macaco, cão, gato, entre outros, elevando assim a probabilidade de transmissão para o Homem, pelo facto de alguns destes animais conviverem juntamente com o mesmo (Neves *et al.*, 2011). Pelas razões apresentadas serão abordadas de forma mais aprofundada as espécies acima referidas. No entanto, uma grande maioria dos estudos que envolvem a pesquisa da atividade anti-helmíntica de plantas usa como modelo *Schistosoma mansoni*.

2.2.1. *Ascaris lumbricoides*

Morfologia

A. lumbricoides (Figura 2 A) é o maior nematode intestinal. A fêmea pode atingir cerca de 40 cm e o macho 30 cm. Ambos os sexos possuem na extremidade anterior uma abertura bucal de três lábios com papilas sensoriais e na extremidade posterior uma abertura anal. A extremidade posterior do macho é encurvada ao contrário da fêmea em que esta é praticamente retilínea, permitindo assim a fácil distinção (Atouguia, 2014; Neves *et al.*, 2011).

Os ovos (Figura 2 B) possuem normalmente uma cor acastanhada e uma membrana exterior, que lhes confere elevada resistência a reações adversas, mas também uma enorme aderência a superfícies, fatores importantes para a transmissão (Almeida e Atouguia, 2014; Neves *et al.*, 2011).

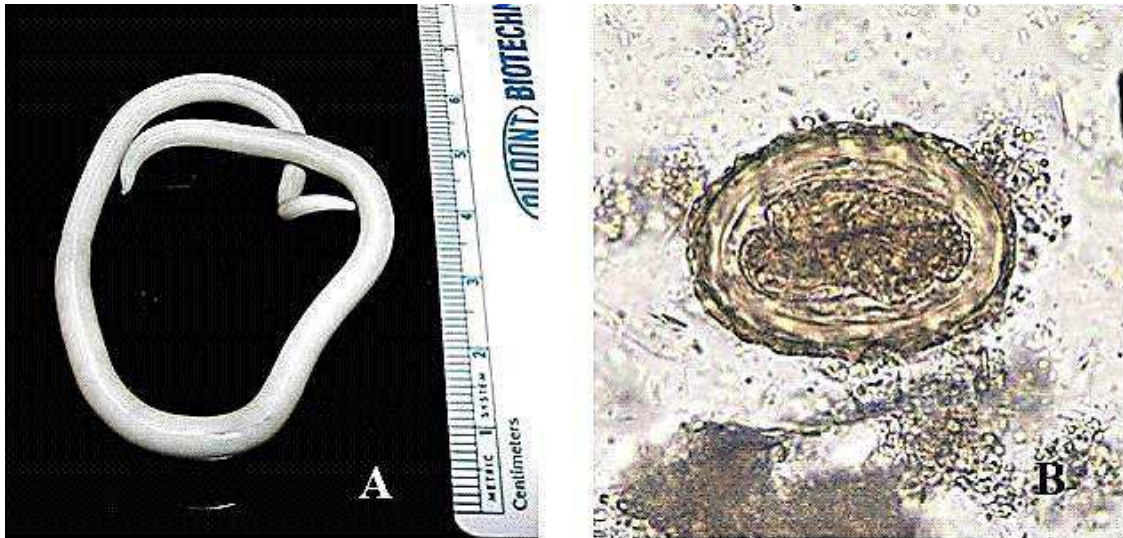


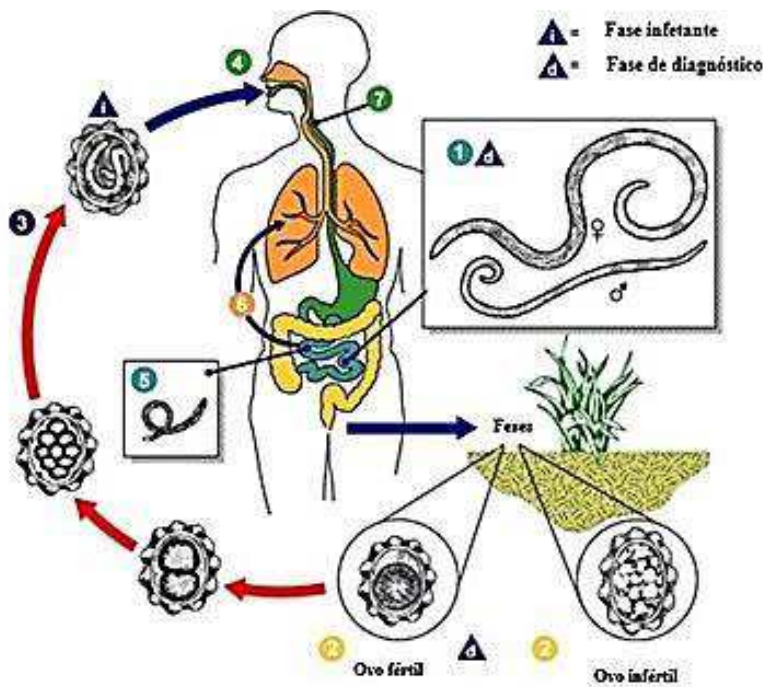
Figura 2. Fêmea adulta (A) e ovo fértil (B) de *Ascaris lumbricoides*.

(Adaptado de CDC)

Ciclo de Vida

A fêmea fecundada tem a capacidade de produzir cerca de 200 000 ovos por dia. Estes juntamente com as fezes atingem o solo húmido e com boas condições de temperatura e humidade, no intervalo de 2 a 4 semanas embrionam, evoluindo posteriormente para larvas infetantes (Almeida e Atouguia, 2014; Neves *et al.*, 2011). Os ovos com larvas infetantes possuem a capacidade de permanecerem viáveis por um período superior a 2 anos, até que sejam ingeridos por hospedeiros. A transmissão por ovos pode ocorrer através da ingestão de água, alimentos contaminados ou através do ato de levar as mãos contaminadas à boca. Após ingeridos, as larvas libertam-se dos ovos e perfuram a mucosa intestinal, entrando no sistema circulatório. Através da artéria pulmonar migram até aos pulmões. Este processo demora aproximadamente uma semana (Almeida e Atouguia, 2014; Neves *et al.*, 2011).

Através do sistema respiratório atingem a faringe, de forma a serem novamente deglutidas voltando ao tubo digestivo. Desde que as larvas saem do intestino delgado até regressar ao mesmo o seu tamanho aumenta aproximadamente dez vezes. Já no intestino delgado e num período de entre 2 a 3 meses, machos e fêmeas alcançam a maturidade sexual, copulam e as fêmeas começam a produzir ovos, posteriormente eliminados juntamente com as fezes, reiniciando o ciclo (Figura 3). O tempo médio de vida de *A. lumbricoides* é entre 1 a 2 anos (Almeida e Atouguia, 2014; Neves *et al.*, 2011).



1. *A. lumbricoides* na fase adulta no intestino delgado do hospedeiro;
2. Ovos libertados com as fezes do hospedeiro para o exterior, inicialmente inférteis e que em contato com o solo se tornam férteis;
3. Ovos embrionados tornam-se infetantes;
4. Ovos acidentalmente ingeridos;
5. Larvas penetram a mucosa intestinal;
6. Larvas atingem o trato respiratório através da circulação;
7. Larvas ascendem à faringe e são novamente deglutidas, atingindo o intestino.

Figura 3. Ciclo de vida de *Ascaris lumbricoides*

(Adaptado de CDC)

Ação patogénica e sintomas

A ação patogénica provocada por *A.lumbricoides* depende da fase do ciclo de vida do parasita. Durante a fase migratória as larvas passam por diversos órgãos. Durante a passagem pelo sistema respiratório podem manifestar-se sintomas como dispneia, expetoração, tosse e bronquite, em alguns casos acompanhadas de febre. Na fase adulta e já no intestino as larvas podem originar náuseas, diarreias, vómitos, dor abdominal, desnutrição e oclusões intestinais (Almeida e Atouguia, 2014; Neves *et al.*, 2011).

2.2.2. *Trichuris trichiura*

Morfologia

T. trichiura (Figura 4 A) é um parasita que, na sua forma adulta, mede entre 3 a 5 cm. Apresenta a forma de “chicote”, sendo a parte anterior mais longa e estreita que a posterior. A boca possui a forma de um estilete e situa-se na extremidade anterior. Os órgãos reprodutores e o intestino encontram-se na parte posterior, sendo esta mais volumosa. Os ovos (Figura 4 B) medem cerca de 50 por 23 μm , apresentam uma forma elíptica, com polos salientes em ambas as extremidades, possuindo estes material hialino, que fecha as aberturas (Almeida e Atouguia, 2014; Neves *et al.*, 2011).

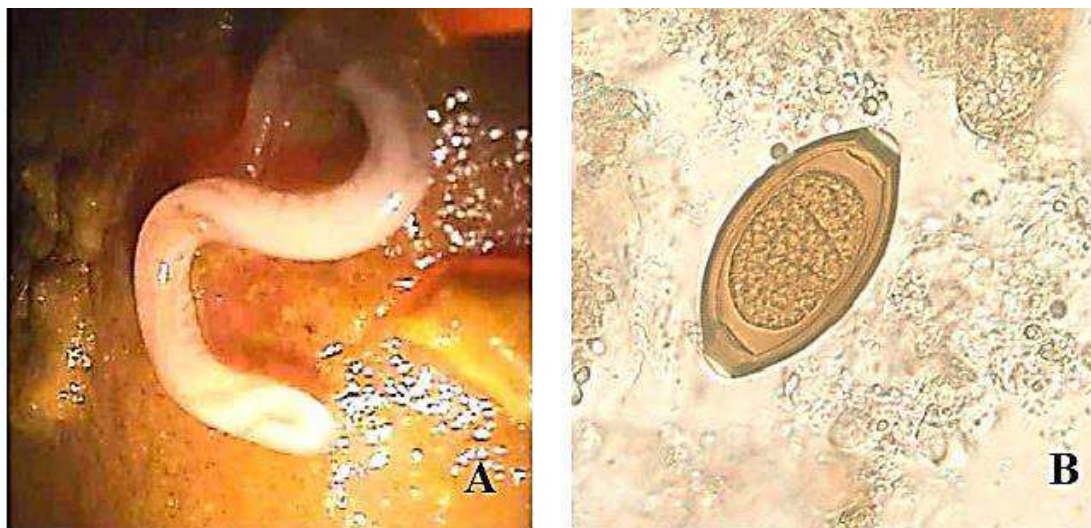
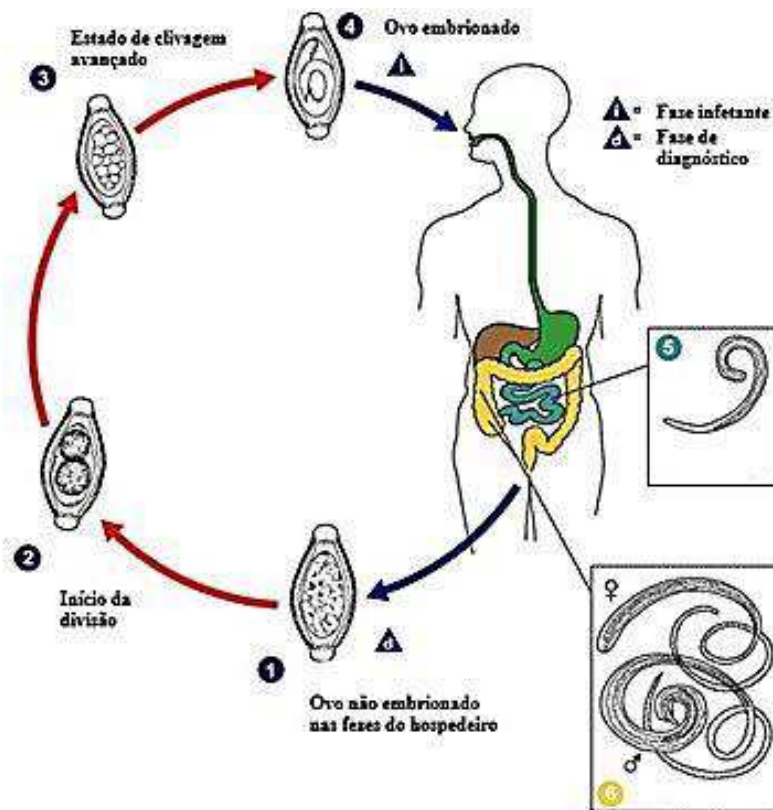


Figura 4. Adulto de *Trichuris trichiura* (A) e ovo (B)

(Adaptado de CDC)

Ciclo de Vida

Machos e fêmeas reproduzem-se no intestino, sendo os ovos posteriormente expelidos para o exterior juntamente com as fezes. Calcula-se que cada fêmea produz entre 3000 e 7000 ovos por dia. Os ovos não embrionados atingem o solo e em condições ótimas de temperatura e humidade, demoram entre 15 a 30 dias até atingirem o estado de larva infetante dentro do ovo. Após esta etapa os ovos infetantes são ingeridos pelo hospedeiro, passam pelo esófago atingindo o intestino delgado, onde eclodem através de um dos polos. As larvas migram para a região do cego, onde se fixam através da boca, atingindo a maturidade sexual 30 a 90 dias após a ingestão dos ovos. A partir deste período a fêmea começa a produzir ovos não embrionados, que são libertados para o exterior juntamente com as fezes do hospedeiro, reiniciando o ciclo (Figura 5). O tempo médio de vida de *T. trichiura* é aproximadamente entre 6 a 8 anos (Almeida e Atougua, 2014; Neves *et al.*, 2011).



1. Ovo não embrionado eliminado para o exterior com as fezes do hospedeiro;
2. Início do desenvolvimento de ovos no solo;
3. Estado de clivagem avançado;
4. Ovo embrionado e ingerido pelo hospedeiro;
5. Ovo eclode e larvas libertam-se no intestino, fixando-se na região do cego;
6. *T. trichiura* no estado adulto.

Figura 5. Ciclo de vida de *Trichuris trichiura*

(Adaptado de CDC)

Ação patogénica e sintomas

A ação patogénica provocada por *T. trichiura* depende, não só da saúde do hospedeiro (estado nutricional, idade, sistema imunitário) mas também da carga parasitária. Com baixa carga parasitária a infeção é normalmente assintomática. Com uma elevada carga parasitária, podem ocorrer lesões como hemorragias com edema, diarreias sanguinolentas, dores abdominais, desnutrição e anemia ferropénica. Em casos raros, pode ocorrer prolapso retal e apendicite (Almeida e Atouguia, 2014; Neves *et al.*, 2011).

2.2.3. Ancilostomídeos

Morfologia

Ancylostoma duodenale

A. duodenale na forma adulta apresenta uma forma cilíndrica, sendo que a fêmea mede em média cerca de 9 a 13 mm de comprimento e o macho 5 a 11 mm. Na extremidade anterior possui uma cápsula bucal com dois pares de dentes ventrais (Figura 6 A) que lhe permite não só a fixação à parede do intestino mas também alimentar-se dos tecidos necrosados e do sangue. As fêmeas produzem 25000 a 35000 ovos por dia e têm uma média de vida de 1 a 3 anos. Os ovos (Figura 6 C) são incolores, possuem uma forma ovoide, são revestidos por uma parede fina e medem em média cerca de 65 por 40 µm (Almeida e Atouguia, 2014; Carvalho e Coelho, 2005; Neves *et al.*, 2011).

Necator Americanus

N. americanus na fase adulta apresenta uma forma e comprimento semelhantes a *A. duodenale*. Na extremidade anterior possui uma cápsula bucal com duas lâminas cortantes (Figura 6 B) que permite a sua distinção de *A. duodenale*. Possuem uma média de vida de 3 a 5 anos. As fêmeas produzem entre 6000 a 20000 ovos (Figura 6 C) por dia, que são indistinguíveis dos de *A. duodenale* (Almeida e Atouguia, 2014; Carvalho e Coelho, 2005; Neves *et al.*, 2011).

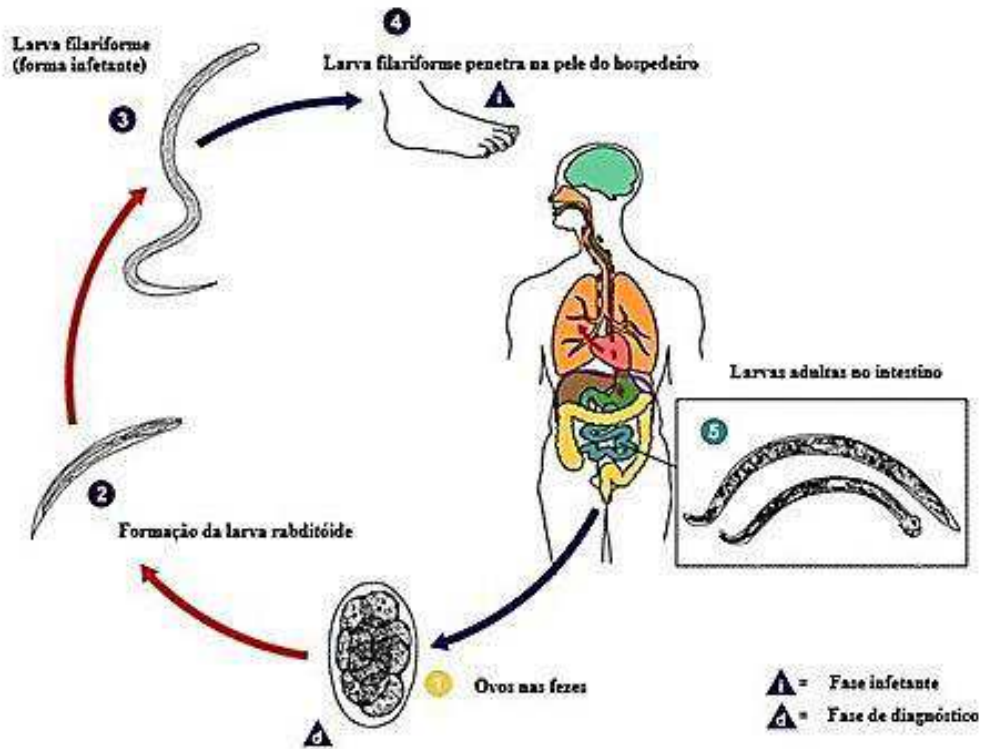


Figura 6. Adulto de *Ancylostoma duodenale* (A) e *Necator americanus* (B) e ovo de Ancilostomídeos (C)

(Adaptado de CDC)

Ciclo de Vida

Sendo que *A. duodenale* e *N. americanus* pertencem à mesma família (Ancilostomídeos) o ciclo de vida é o mesmo (Figura 7). Tem início com a libertação dos ovos para o exterior juntamente com as fezes do hospedeiro. Em condições ambientais adequadas a larva forma-se durante um período de aproximadamente 18 horas e eclode entre 1 e 2 dias. Neste estágio a larva possui aproximadamente um comprimento de 250 μm . Ao fim de 3 dias atinge a fase infetante podendo manter-se viável por um período de 2 anos. A infecção pode ocorrer por via cutânea e por via oral, sendo esta última menos frequente. A transmissão de *N. americanus* só ocorre pela via cutânea. Na infecção por via cutânea, as larvas penetram na pele através de movimentos serpentiformes e produção de enzimas atingindo a corrente sanguínea. Deslocam-se até ao sistema respiratório, percurso que demora a percorrer entre 3 a 5 dias. Com a ajuda de movimentos circulatórios da árvore respiratória alcançam a faringe e laringe. Posteriormente são deglutidas até ao intestino onde alcançam a maturidade, fixando-se às mucosas intestinais provocando a perda de sangue. Ao fim de 4 a 5 semanas produzem ovos que são novamente lançados para o exterior através das fezes do hospedeiro reiniciando o ciclo. Caso a infecção se dê por via oral, as larvas atingem a maturidade no tubo digestivo sem a necessidade de transitar pelo sistema respiratório (Almeida e Atouguia, 2014; Carvalho e Coelho, 2005; Neves *et al.*, 2011).



1. Ovos expelidos para o exterior juntamente com as fezes do hospedeiro
2. Formação da larva rhabditoide liberta da para o solo
3. Larva atinge a forma infetante (larva filariforme)
4. Larva filariforme penetra na pele do hospedeiro
5. Larvas no estado adulto

Figura 7. Ciclo de vida de parasitas da família Ancylostomidae

(Adaptado de CDC)

Ação patogénica e sintomas

A ação patogénica provocada por *A. duodenale* e *N. americanus* pode provocar várias lesões dependendo da fase do ciclo de vida. A infeção por penetração da larva através da pele pode provocar eritemas acompanhados de prurido, pápulas e pústulas em casos de infeções secundárias. A fase em que a larva transita pelo sistema respiratório é normalmente assintomática, no entanto podem desenvolver-se patologias como tosse seca, dispneia, febre e pequenas hemorragias nos alvéolos (Almeida e Atouguia, 2014; Carvalho e Coelho, 2005; Neves *et al.*, 2011).

Na fase em que a larva já se encontra instalada no intestino, pode dar origem a sintomas idênticos aos de úlcera péptica, desconforto epigástrico, perdas de sangue suficientes para causar anemias e desnutrição (Almeida e Atouguia, 2014; Carvalho e Coelho, 2005; Neves *et al.*, 2011).

III. Fitoterapia e plantas medicinais: entre o passado e o presente

O Homem, de forma empírica, desde as primitivas civilizações apercebeu-se que, paralelamente às plantas comestíveis, existiam outras com potencial efeito sobre o organismo (potenciais efeitos tóxicos e potenciais efeitos terapêuticos) (Cunha, Silva e Roque, 2014).

Desde o período Paleolítico que o Homem começou a utilizar as plantas como alimento, para aquecimento, construção de abrigos, mas também para fins medicinais. Embora no antigo Egito a medicina se apoiasse em elementos mágicos e religiosos, segundo traduções de papiros datados de 1350 a.C., também já recorriam a bastantes plantas tais como a angélica, o anis, o funcho, entre outros (Cunha, Ribeiro e Roque, 2007).

Inscrições na pirâmide de *Queóps* construída em 4500 a.C. referem que o alho era utilizado para evitar doenças e epidemias, sendo administrado a cada escravo uma cabeça de alho com o objetivo de gozar de força e saúde (Cunha, Ribeiro e Roque, 2007).

Ainda no Egito, em 1550 a.C., foi redigido um papiro com mais de vinte metros, onde eram referidas mais de 7000 substâncias medicinais e mais de 800 fórmulas quantitativas. Este só foi decifrado pelo egiptólogo alemão Georg Ebers em 1873, designado posteriormente por papiro de Ebers e representando o primeiro tratado médico egípcio conhecido (Cunha, Silva e Roque, 2014).

Em Portugal, a partir do século XVI iniciou-se o ensino farmacêutico na Universidade de Coimbra, com duração de 6 anos, destinado a quem quisesse ser boticário e possuir de tal título. Os primeiros 2 anos do curso eram exclusivamente para a aprendizagem do latim (Cabral, Pita e Salgueiro, 2013). Enquanto os restantes quatro anos remetiam para um de ensino prático a cargo de um mestre boticário, normalmente o dono da botica, onde este ensino se realizava (Cabral, Pita e Salgueiro, 2013). A identificação e conservação das plantas medicinais para a preparação de medicamentos eram competências obrigatórias para o desempenho do futuro boticário. Entre os séculos XVI e XVIII destacam-se os nomes de Garcia de Orta e Cristóvão da Costa, que muito contribuíram para o avanço da botânica medicinal através das obras *Colóquios dos Simples* (1563) (Figura 8) e *Tractado de las drogas y medicinas de las Indias orientales* (1578) (Figura 9), respetivamente (Cabral, Pita e Salgueiro, 2013).

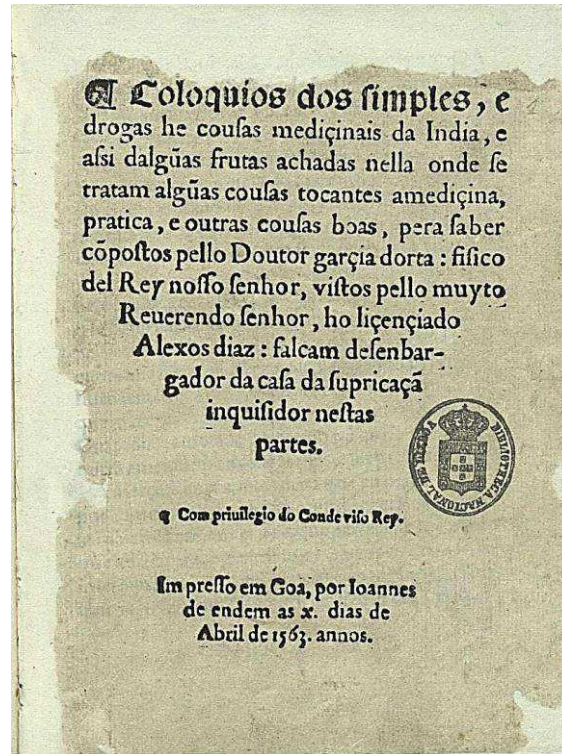


Figura 8. Colóquios dos Simples de Garcia de Orta (1563)

(Retirado de Biblioteca Nacional de Portugal)

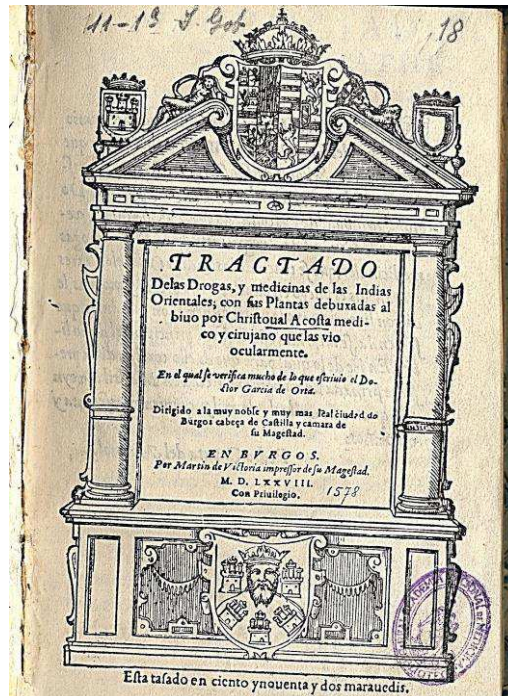


Figura 9. Tractado de las drogas y medicinas de las Indias orientales (1578)

(Retirado de Banco de Imágenes de la Medicina Española)

A partir da reforma pombalina da Universidade (1772) o ensino farmacêutico passou a ser de quatro anos, efetuado no Laboratório Químico e no Dispensatório Farmacêutico da Universidade, continuando o latim a ser um conhecimento fundamental e obrigatório, uma vez que a maior parte dos tratados e farmacopeias eram escritas em latim (Cabral, Pita e Salgueiro, 2013).

Nos finais do século XVIII a utilização das plantas em função do diagnóstico era da competência dos médicos, enquanto os boticários procediam à preparação das fórmulas terapêuticas indicadas pelos médicos (Cabral, Pita e Salgueiro, 2013).

Médicos e boticários foram os principais responsáveis pelos estudos terapêuticos relacionados com plantas medicinais. Nesta altura livros como os tratados de matéria médica, floras farmacêuticas e farmacopeias portuguesas, eram fundamentais para o estudo das drogas utilizadas na preparação de medicamentos (Cabral, Pita e Salgueiro, 2013).

A primeira Farmacopeia Portuguesa (*Pharmacopea Lusitana*) data do ano de 1704 e é da autoria de Caetano de Santo António (Cabral, Pita e Salgueiro, 2013).

A vertente analítica dos estudos nas plantas medicinais, só se verificou no início do século XIX, após os avanços químicos, sendo que as matérias-primas vegetais constituíam a maior parte dos produtos terapêuticos (Cabral, Pita e Salgueiro, 2013).

Também as correlações entre a estrutura química dos constituintes ativos e a ação fisiológica deram origem à descoberta de novas moléculas naturais de elevado potencial farmacológico, apesar da quantidade existente nas plantas ser bastante reduzida (Cunha, Silva e Roque, 2014).

A significativa evolução de métodos radioimunológicos, cromatográficos e espectrométricos, apoiada por aparelhos cada vez mais sofisticados, tem possibilitado a consolidação e constatação não só da estrutura de componentes ativos mas também da composição química das respetivas plantas (Cunha, Ribeiro e Roque, 2007).

Nas últimas décadas as plantas têm sido alvo de aprofundados estudos químicos e farmacológicos com o objetivo de certificar a sua ação terapêutica ou a de alguns dos seus constituintes (Cunha, Ribeiro e Roque, 2007; Royal Botanic Gardens Kew, 2017).

Atualmente a fitoquímica moderna passa por isolar, identificar e dosear os possíveis constituintes de atividade farmacológica de cada espécie vegetal que suscite interesse terapêutico (Cunha, Ribeiro e Roque, 2007). Apesar de pesquisas efetuadas até aos dias de hoje, constata-se que os constituintes descobertos são apenas uma ínfima parte das possibilidades de encontrar novos compostos ativos ou de novas moléculas e que futuramente possam dar origem a outros produtos farmacologicamente ativos, obtidos por semi-síntese (Cunha, Silva e Roque, 2012).

A maior parte das plantas utilizadas nas sociedades contemporâneas, para efeitos terapêuticos não devem ser menosprezadas, mas sim investigadas química e farmacologicamente com a finalidade de reconhecer os efeitos já evidenciados pelo uso popular e ainda novas possibilidades medicinais (Cunha, Silva e Roque, 2012).

Apesar de já investigados vários componentes ativos nas plantas, reconhece-se que ainda muitos estarão por descobrir, uma vez que o número de plantas não estudadas é significativo tanto no sentido de aplicação direta, como na descoberta de constituintes ativos (Cunha, Silva e Roque, 2014).

Mais recentemente segundo um relatório do Estado das Plantas no Mundo (State of the World's Plants) elaborado pelos Jardins Botânicos de Kew (Londres), foi divulgada a descoberta de 1730 espécies novas de plantas em 2016 (Royal Botanic Gardens Kew, 2017). No que diz respeito a plantas medicinais estão identificadas 28187 com atividade para uso medicinal. No entanto admite-se que este número seja ainda muito inferior ao verdadeiro potencial terapêutico de muitas plantas ainda não descobertas no mundo (Royal Botanic Gardens Kew, 2017).

A possibilidade de extinção de algumas espécies vegetais, antes de serem investigadas química e farmacologicamente, está a ser alvo de preocupação de alguns países africanos, do Japão, da Coreia do Norte e da China (Cunha, Silva e Roque, 2012; Cunha, Ribeiro e Roque, 2007). Estes têm unido esforços contra o tempo tentando alcançar resultados de elevado interesse sob o ponto de vista terapêutico (Cunha, Silva e Roque, 2012; Cunha, Ribeiro e Roque, 2007).

Equipas constituídas por farmacologistas, farmacognosistas e botânicos associados a grandes indústrias de medicamentos, procedem hoje em dia à recolha e investigação de plantas utilizadas na medicina popular (Cunha, Silva e Roque, 2014).

Dos principais constituintes patenteados através da investigação de plantas, há que destacar os óleos essenciais, que têm vindo a ser utilizados tanto por via externa como interna, integrando em certas situações uma ajuda nos cuidados primários de saúde e um excelente complemento terapêutico que pode ser conciliado com a medicina clássica (Cunha, Ribeiro e Roque, 2007).

IV. Plantas com atividade anti-helmíntica

4.1. Alho (*Allium sativum* L.)

4.1.1. Introdução

É uma planta herbácea bulbosa que pertence à família *Liliaceae*, originária da Ásia Central, e que nos dias de hoje é cultivada em todo o mundo (Figura 10) (Cunha *et al.*, 2012).



Figura 10. *Allium sativum* L.

(Fotografia do Autor)

Desde há vários séculos que o alho é usado no tratamento de diversas doenças (Agarwal, 1996). Na China era prescrito em sintomas de diarreia e parasitoses. Na Europa era utilizado para desordens digestivas, renais, dor de dentes, constipações e parasitoses (Ledezma e Apitz-Castro, 2006).

No caso concreto da antiga Grécia era também utilizado como suplemento alimentar nos atletas que participavam nas olimpíadas com a finalidade de lhes aumentar a força (Ledezma e Apitz-Castro, 2006). No entanto, somente há cerca de 50 anos as propriedades do alho começaram a ser cientificamente investigadas (Ledezma e Apitz-Castro, 2006).

4.1.2. Composição Química

Quanto à composição química do alho este contém compostos sulfurados (Tabela 2), não sulfurados (Tabela 3), além de elevadas quantidades de zinco, fósforo e potássio, quantidades moderadas de vitamina A, C e de selênio, e ainda quantidades reduzidas de cálcio, ferro, vitaminas do complexo B, magnésio, manganês e sódio. De todos estes compostos destacam-se os compostos sulfurados, que em *Allium sativum* L. estão presentes, em quantidades três vezes superiores em comparação com outros vegetais como a cebola ou o brócolo (Garcia-Gomez e Sanchez-Muniz, 2000).

Foram reconhecidos como principais compostos ativos do alho os compostos orgânicos com enxofre, flavonóides e saponinas, compostos de selênio e frutosaminas. As evidências levadas a cabo por várias investigações apontam para que as propriedades biológicas e médicas do alho decorrem principalmente do alto conteúdo de compostos orgânicos de enxofre, tais como propan - 1 - tiol (EMA, 2016).

Compostos flavonóides como apigenina, quercetina, rutina, alixina, miricetina e cumarinas como por exemplo a bergamotina, foram identificados como agentes com propriedades benéficas a nível cardiovascular. Foram atribuídas às saponinas do alho características antifúngicas, antitumorais e citotóxicas (EMA, 2016).

Tabela 2. Principais compostos sulfurados de *Allium sativum* L. com possível atividade biológica

Compostos	Possível atividade biológica
Aliína	Hipotensora; Hipoglicemiante.
Ajoeno (ajocisteína)	Antitrombótica; Anti-inflamatória; Antiparasitário; Antitumoral; Antifúngico; Vasodilatadora; Hipotensora; Antibacteriana.
Alicina e tiosulfinaos	Antiibacteriana; Antifúngica; Antiviral.
Alil maercaptano	Hipocolesterolmiante.
S-alil-cisteína e compostos γ -glutâmico	Hipocolesterolmiante; Antioxidante; Anticancerígena; Antimutagénica.
Sulfureto dialilo	Hipocolesterolmante; Antioxidante; Anticancerígena.

(Adaptado de Garcia-Gomez e Sanchez-Muniz, 2000)

Uma das principais enzimas presentes em *A. sativum* L. é a alinase responsável pelo sabor, odor e propriedades farmacológicas. Esta enzima é de elevada importância pois é ela a responsável pela conversão da aliína em alicina (Ankri e Mirelman, 1999).

Através de diversos estudos sabe-se que a alinase e a alicina estão inseridas em compartimentos diferentes do bolbo de *A. sativum*, este facto faz como que o alho possua um mecanismo de defesa contra microrganismos e fungos. Sempre que um bolbo de *A. sativum* é processado, triturado, esmagado ou ao sofrer qualquer outro processo de invasão, há a destruição da membrana que mantém a aliína e a enzima alinase separadas em compartimentos diferentes. Quando estas entram em contacto ocorre uma hidrólise imediata e forma-se a alicina (Figura 11), sendo que este mecanismo fica ativo por um curto espaço de tempo (Akri e Mirelman, 1999).

Tabela 3. Principais compostos não sulfurados de *Allium sativum* L.com possível atividade biológica

Compostos	Possível atividade biológica
Adenosina	Vasodilatadora; Hipotensora; Miorelaxante; Estimuladora da síntese de hormonas esteroides; Estimuladora da libertação do glucagon.
Fructanos (Escorodosa)	Cardioprotetora.
Fração proteica	Estimuladora do sistema imunológico.
Quercetina	Anti-histamínica; Anti-inflamatória; Antivírica; Antibacteriana.
Saponinas: gitonina F	Hipotensora; Antiviral.
Sponinas: eurobído B	Hipotensora; Antifúngica.
Escordinina	Hipotensora; Antibacteriana.
Selénio	Antioxidante.
Ácidos fenólicos	Antiviral; Antibacteriana.

(Adaptado de Garcia-Gomez e Sanchez-Muniz, 2000; Ledezma e Apitz-Castro, 2006)

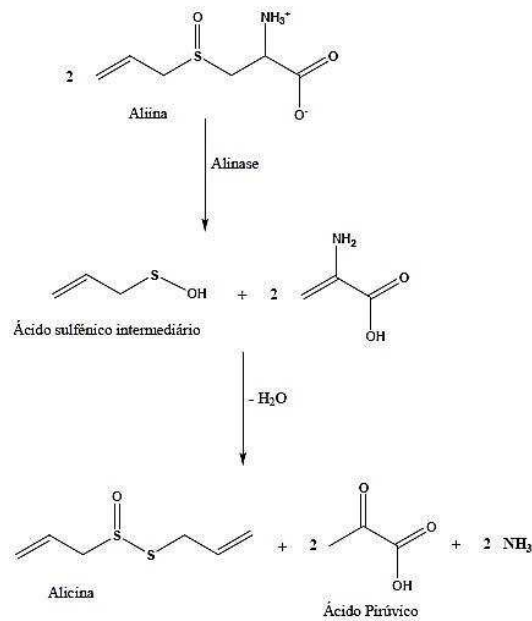


Figura 11. Reação de formação da alicina a partir da aliína

(Adaptado Gruhlke *et al.*, 2017)

O odor particular do alho deve-se a esta interação e consequente produção de alicina, que segundo alguns autores é o principal componente ativo (Katzung, 2003; Vimal e Devaki, 2004).

Em solução oleosa e aquosa a alicina é um composto bastante instável, degradando-se em ajoeno e vinilditinas ao fim de poucas horas (Hansel, Schulz e Tyler, 2006). Particularmente, o composto ajoeno tem uma vasta atividade biológica: efeito antiparasitário, antitumoral, antifúngico e antitrombótico (Ledezma e Apitz-Castro, 2006).

4.1.3. Interação e Toxicidade

O alho é atualmente utilizado não só como especiaria e alimento mas também no tratamento de várias patologias, tendo no entanto algumas contraindicações e efeitos secundários (Tabela 4) (Aviello *et al.*, 2009; Cunha *et al.*, 2012).

Tabela 4. Contraindicações e efeitos secundários de *Allium sativum* L.

Contraindicações	Efeitos secundários
Hemorragias ativas; Pré e pós-operatório; Trombocitopenia.	O consumo exagerado pode levar a irritações gastrointestinais, ardor a nível oral, diarreia, náuseas, vômitos, úlcera gástrica, anemia e reações alérgicas; Por via externa pode causar dermatites de contato.

(Adaptado de Aviello et al., 2009; Cunha et al., 2012; Leonêz, 2008; Newall et al., 2002)

Em seres humanos não existe qualquer registo de efeitos tóxicos (Newall et al., 2002). Segundo Nakagawa foram registados efeitos de tóxicos do *Allium sativum* L., em ratos e murganhos quando administradas concentrações de 30 ml / kg por via oral, intraperitoneal e subcutânea (Cunha et al., 2012; Nakagawa et al., 1984).

Segundo alguns estudos é desaconselhável a utilização de medicamentos como o saquinavir (antiviral, inibidor da protease), a varfarina (anticoagulante), o paracetamol e a clorpropamida (hipoglicimante), em associação com *A. sativum* L. e suplementos alimentares à base de alho (Piscitelli et al., 2002; Izzo e Ernst, 2001).

4.1.4. Uso tradicional

Segundo a medicina popular, historicamente, o alho era utilizado no tratamento de dor de ouvidos, surdez, lepra, diarreia severa, infeções, incluindo as parasitárias, febres, e alívio de dores de estômago (EMA, 2016).

Extratos aquosos e alcoólicos do alho possuíam efeito antiagregante plaquetário, anticancerígeno, antibacteriano, antifúngico e anti-helmíntico. Na forma de infusão ou óleo era utilizado no tratamento de doenças do sistema respiratório como constipações, sinusites e bronquite (Amagase *et al.*, 2001; Kasuga *et al.*, 2001). Também na medicina popular, para o tratamento de parasitoses intestinais provocadas por *N. americanus*, *A. lumbricoides* e *A. duodenale* tem-se recorrido ao consumo de *Allium sativum* L. (Carvalho, 2004).

Tabela 5. Usos tradicionais documentados de *Allium sativum* L.

Usos Tradicionais Documentados	Referência
Prevenção do transtorno gastro intestinal.	WHO, 1999.
Infeções do trato respiratório superior; Profilaxia da aterosclerose; Níveis elevados de lípidos no sangue.	ES COP, 2003.
Tosse convulsa; Bronquite crónica; Resfriados recorrentes; Asma bronquítica; Influenza.	British Herbal Pharmacopoeia, 1976, 1983.

(Adaptado de EMA, 2016)

ES COP - European Scientific Cooperative on Phytotherapy; WHO - World Health Organization

Na Alemanha, desde 1976 que o alho é utilizado na profilaxia da arteriosclerose. Na França, desde 1981 para o tratamento de distúrbios circulatórios. Na Suécia, desde 1985 no alívio de sintomas de constipação (EMA, 2016).

4.1.5. Uso clínico

Cientificamente comprovadas atualmente estão as propriedades anticolesterolémica, anti-hipertensa, antitrombótica, hipoglicémica, antioxidante, antimicrobiana e antifúngica do alho. Todas elas foram comprovadas através de estudos clínicos *in vitro* e /ou *in vivo* (EMA, 2016).

No que diz respeito à atividade antiparasitária ou anti-helmíntica em seres humanos esta foi pouco investigada, sendo que os principais estudos são baseados em ensaios *in vivo* e *in vitro* em animais (Aviello *et al.*, 2009).

4.1.6. Estudos científicos que comprovam a atividade anti-helmíntica do alho (*Allium sativum* L.)

A esquistossomose é uma parasitose provocada pelo helminta *Schistosoma mansoni* e afeta mais de 200 milhões de pessoas na Ásia, África e América do Sul, causando 280 mil mortes por ano (Steinmann *et al.*, 2006).

O praziquantel é uma das várias estratégias de síntese química para a terapêutica desta infecção. No entanto têm vindo a procurar-se novas alternativas terapêuticas à base de plantas, uma vez que em torno do praziquantel persistem dúvidas quanto à sua eficácia e segurança, além de existir uma resistência considerável de *S. mansoni* no estado larval a este composto (De Moraes, 2012).

São ainda vários os estudos que reportam o efeito do alho em camundongos parasitados com *S. mansoni*.

Segundo Mertwally, a administração de 5 ml / kg /dia de óleo de alho, durante 8 semanas em camundongos infetados com *S. mansoni*, reduziu significativamente o número de vermes e ovos, normalizou a quantidade de enzimas hepáticas e a quantidade de glicose sérica. Também constatou a normalização dos níveis de proteínas totais, albumina, lípidos totais e triglicérides (Metwally, 2006).

Riad e colaboradores constataram que a administração de 50 mg/ kg /dia de alho durante 6 semanas em camundongos infetados com *S. mansoni*, provocou a diminuição considerável do parasita, redução do número de ovos por grama de tecido, diminuição da formação de granulomas e de alterações histopatológicas no fígado durante a fase aguda e crônica da infecção (Riad *et al.*, 2007).

Após 7 semanas da infecção de camundongos com *S. mansoni* e de terapêutica de administração intraperitoneal de 125 mg / kg de estrato aquoso do alho, El-Shenawy e colaboradores verificaram uma melhoria significativa dos níveis de albuminas, proteínas totais, glutatona, globulina e colesterol, além de uma redução significativa do número de ovos e vermes (El-Shenawy *et al.*, 2008).

Segundo Mantawy e colaboradores verificaram que camundongos infetados com *S. mansoni* e sujeitos a um tratamento de 2g / 100g de alho, durante 45 dias, tinham uma redução significativa do número de ovos e vermes. Os autores ainda concluíram que houve um aumento da atividade antioxidante do hospedeiro indicado pela redução de oxidação lipídica e estimulação dos níveis de superóxido dismutase, catalase glutatona redutase, tioredoxina redutase e a enzima sorbitol desidrogenase. Esta terapêutica normalizou ainda os níveis de Imunoglobulina G (IgG), Imunoglobulina M (IgM) e citocinas (Mantawy *et al.*, 2012).

Vários botânicos em todo o mundo têm recomendado o alho (*Allium sativum* L.) no tratamento de infecções por parasitas, como as infecções provocadas pelo *Hymenolepis nana*, (Soffar e Mokhtarm, 1991; Streliaeva *et al.*, 2000), *Ascaridia galli*, *Heterakis gallinae* (Nagaich, 2000), *Trichinella spiralis* (Bany *et al.*, 2003), *Gyrodactylus turnbulli* (Schelkle *et al.*, 2014), *Fasciola gigantica* (Kumar e Singh, 2014) e na cisticercose provocada por *T. saginata* (Mahmoud e El Alfy, 2003) (Mahmoud *et al.*, 2016).

No México um estudo realizado com extratos simples e combinados de duas plantas, bolbos de alho (*Allium sativum* L.) extraídos com n-hexano e flores de tagetes (*Tagetes erecta* L.) extraídos com acetona, revelou eficácia quando administrado individualmente ou combinado, contra o helminta *Haemonchus contortus*, em gerbos (*Meriones unguiculatus*) (Palacios-Landín *et al.*, 2015). Na experiência ficou demonstrado que *A. sativum* L. e *T. erecta* L. apresentam resultados satisfatórios na eliminação *H. contortus*, no estado de larva (redução parasitária com valores superiores a 50%). Quando combinados, a taxa de redução larval é apenas 10% inferior (87,5%) à redução observada utilizando o anti-helmíntico de síntese química fenbendazol (97,5%). Os extratos destas plantas são considerados anti-helmínticos aceitáveis uma vez que apresentam uma taxa de redução de helmintas bastante considerável, sendo de origem natural. Com este estudo surgiu uma motivação extra na pesquisa de compostos naturais com atividade anti-helmíntica, uma vez que a extração dos compostos, com diferentes solventes orgânicos, poderá potencializar o seu efeito, assim como a associação com outros compostos de diferentes plantas, poderá aumentar a taxa de redução parasitária (Palacios-Landín *et al.*, 2015). Com este exemplo conclui-se que a combinação de vários extratos de plantas pode resultar num sinergismo que potencia o efeito anti-helmíntico, comparado com a utilização individual de cada planta (Palacios-Landín *et al.*, 2015).

Batatinha e colaboradores realizaram um estudo com o objetivo de avaliar os efeitos de extrato do alho em nematodes gastrointestinais (Stronyloidea) de caprinos. A experiência, decorreu durante sessenta dias após ter sido detetada a infecção natural dos animais por helmintas, não tendo estes sido sujeitos a qualquer prevenção ou tratamento anti-helmíntico (Batatinha *et al.*, 2004).

Posteriormente, durante cinquenta e dois dias, quatro grupos, cada um com cinco caprinos adultos das raças Nubiana e Saanen, foram submetidos a terapêuticas distintas. O grupo I foi submetido a um tratamento de 1g de óleo de alho por cada kg do animal por dia, durante oito dias. O grupo II foi submetido ao mesmo tratamento mas apenas durante 4 dias. O grupo III foi submetido a um tratamento de dose única de 0,2mg de ivermectina (anti-helmíntico de largo espectro). O grupo IV, grupo de controlo, não foi submetido a qualquer tipo de tratamento. Para obtenção dos resultados, semanalmente eram recolhidas fezes dos diferentes grupos, diretamente para uma ampola retal, procedendo-se à contagem do número de ovos por grama de fezes (OPG). No grupo I a maior percentagem de redução de ovos e larvas foi de 11,84% e 74,25% repetidamente, no grupo II não se verificou qualquer resposta ao tratamento. Segundo Horner e Bianchim, 1989, a eficácia de um anti-helmíntico só se verifica quando a redução percentual de ovos e larvas for superior a 95%, constando-se que o alho teve uma baixa eficácia anti-helmíntica, que pode ser devida à ação dos microrganismos ruminais sobre os constituintes químicos ativos presentes no alho, reduzindo assim a biodisponibilidade destes. No grupo III verificou-se uma redução de 94,68% do número de ovos e 89,82% do número de larvas. Estes números podem ser indicativos de uma resistência destes helmintas à ivermectina uma vez que não se registou uma redução percentual superior a 95% (Batatinha *et al.*, 2004).

4.2. Sementes de Abóbora (*Curcubita pepo* L.)

4.2.1. Introdução

A abóbora (*Curcubita pepo* L.) é um fruto pertencente à família Cucurbitaceae. Originária da América Central e México, é nos dias de hoje cultivada em todo o mundo (Figura 12) (Cunha *et al.*, 2012).



Figura 12. Sementes de abóbora (*Curcubita pepo* L.)

(Fotografia do Autor)

Segundo Zitter e colaboradores existem cerca de 760 espécies pertencentes à família Cucurbitaceae, onde estão incluídos os pepinos, melancias e melões, distribuídos por todo o mundo (Zitter *et al.*, 1998).

Em alguns países as sementes de abóbora são utilizadas na dieta alimentar, sendo que são tradicionalmente usadas na Fitoterapia (EMA, 2012). Estas possuem uma coloração branca ou amarelada com reflexos esverdeados de ambos os lados. A sua forma é oval alongada, achatada e possui uma das extremidades pontiaguda (Camargo e Scavone, 2007).

4.2.2. Composição Química

Tem como princípios ativos os fitoesteróis, proteínas, lecitina, fitina, açúcares, vitaminas (A, B e C) sais minerais, ácidos gordos e cucurbitacinas. As sementes de abóbora são ricas em óleos essenciais, proteínas, açúcares, aminoácidos, predominantemente cucurbitina A e cucurbitol, ácidos gordos e minerais (EMA, 2012; Morgan, 1994).

Tabela 6. Composição e princípios ativos das sementes de *Curcubita pepo* L.

Composição	Princípios ativos (por teor)
Ácidos gordos	Ácido linoleico; Ácido oleico; Ácido palmítico; Ácido esteárico.
Aminoácidos	Ácido glutâmico; Arginina; Ácido aspártico; Leucina; Serina; Fenilalanina; Glicina; Valina; Alanina; Isoleucina; Tirosina; Lisina; Prolina; Treonina; Triptofano; Histidina; Metionina; Cisteína; Curcubitina.
Minerais	Selênio; Fósforo; Potássio; Magnésio; Cálcio; Sódio; Ferro; Zinco; Manganês; Cobre.
Tocoferóis	β -tocoferol; γ -tocoferol; α -tocoferol.
Hidratos de carbono	Sacarose; Rafinose; Staquiose.
Vitaminas	Vitamina C; Vitamina B3 (niacina); Vitamina B1 (tiamina); Vitamina B5 (ácido pantoténico); Vitamina B6 (piridoxina); Vitamina B2 (riboflavina); Vitamina A.
Outros compostos	Curcubitol.

(Adaptado de EMA, 2012)

4.2.3. Interação e Toxicidade

Estudos realizados provaram que as sementes de abóbora administradas em associação com fármacos anticolesterolémicos, desencadeiam um efeito de sinergismo, reduzindo os níveis de *Low Density Lipoproteins* (LDL) e aumentado os níveis de *High Density Lipoproteins* (HDL) (Mahmoudo *et al.*, 2002).

A ingestão das suas sementes é inofensiva para o Homem, no entanto, podem ocorrer algumas reações alérgicas e desarranjos gastrointestinais, que devem ser levados em conta. Apesar de não existirem estudos experimentais que comprovem efeitos secundários, não é recomendada a utilização de sementes de *Curcubita pepo* L. e constituintes extraídos das mesmas, em crianças com idade inferior a 18 anos, gravidez e aleitamento (EMA, 2012).

4.2.4. Uso tradicional

As sementes de abóbora têm sido tradicionalmente usadas na Europa, desde a época medieval, como diurético e anti-helmíntico (EMA, 2012).

Desde 1976 na Alemanha, que os extratos de sementes de abóbora eram utilizados no alívio de sintomas do trato urinário inferior, relacionados com hiperplasia benigna da próstata (HBP). Para o tratamento da HBP e problemas a ela associados o seu uso foi adoptado em países como a Alemanha (1976), Hungria (1988) e Polónia (1990). Na Alemanha, eram utilizadas para fortalecer as funções da bexiga. Na Hungria desde 1988 que eram utilizados na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares. Na Polónia desde 1990 que eram utilizados em problemas de micção causados pela HBP (EMA, 2012).

Apresentam toxicidade para vermes entre as quais, *Taenia sp* e *A. lumbricoides* (Espírito-Santo e Vasconcellos, 1998).

Tabela 7. Usos tradicionais documentados de sementes de *Cucurbita pepo* L.

Usos Tradicionais Documentados	Referência
Tratamento sintomático de transtornos de micção nos estágios iniciais de HBP; Bexiga irritável.	British Herbal Compendium, 2006.
Alívio dos sintomas do trato urinário inferior, relacionados com a HBP; Irritação da bexiga e problemas de micção.	Comission E Monograph, 1991.
Tratamento dos sintomas de distúrbios de micção na HBP.	ESCOP, 2009.
Expulsão de ténias; Base de tratamento em distúrbios do trato urinário.	Martindale, 2009.
Dificuldade de micção associada à HBP; Bexiga irritável; Tratamento de infecções por ténias.	WHO, 2009.

(Adaptado de EMA, 2012)

ESCOP - European Scientific Cooperative on Phytotherapy; HBP - Hiperplasia Benigna da Próstata; WHO - World Health Organization

4.2.5. Uso clínico

Al-Zuhair e colaboradores, verificaram que o óleo de sementes de abóbora administrado em conjunto com captopril e felodipina (anti-hipertensivos) originou um efeito sinérgico diminuindo a tensão arterial. O estudo foi realizado em ratos hipertensos, durante quatro semanas. O efeito potenciador do óleo das sementes de abóbora deve-se ao alto teor de tocoferóis (Al-Zuhair *et al.*, 2000).

Dos diversos usos terapêuticos, como emoliente e diurético, destacam-se o efeito anti-inflamatório, pelo qual são responsáveis os fitosteróis, a nível da próstata (efeito benéfico na HBP) (Carbin *et al.*, 1990), a ação hipoglicémica (Quanhong *et al.*, 2003) e o efeito anti-helmíntico, devido à curcubitina (Cunha *et al.*, 2012).

Segundo um estudo de Friedrich e colaboradores, em 2245 pacientes, no decorrer de 12 semanas, através da administração de um produto (Prosta Fink Forte[®]) à base de extratos de sementes de *Curcubita pepo* L., verificaram-se melhorias significativas em doentes com HBP (EMA, 2012). Melhorias essas como a redução do volume prostático, diminuição da taxa de fluxo urinário diária e redução da noctúria, o que levou a um considerável aumento na qualidade de vida dos pacientes (EMA, 2012).

Existem ainda vários estudos (Auel, 1962; Hamvas *et al.*, 1991; Nitsch-Fitz *et al.*, 1979; Weinkamer, 1964), que com produtos à base de extratos de semente de *C. pepo* L. (Kurbis-granufink[®] e Peponen[®] respetivamente) demonstraram resultados positivos em sintomas associados à HBP (EMA, 2012).

Tabela 8. Compostos e possível atividade biológica das sementes de *Curcubita pepo* L.

Compostos	Possível atividade biológica
Fitosteróis	Efeito benéfico na HBP.
Curcubitina	Anti-helmíntica; Hipoglicemiante.
Curcubitacina	Anti-helmíntica.

(Adaptado de EMA, 2012; Cunha *et al.*, 2012; Mahmoudo *et al.*, 2002; Carbin *et al.*, 1990; Quanhong *et al.*, 2003)

HBP - Hiperplasia Benigna da Próstata

4.2.6. Estudos científicos que comprovam a atividade anti-helmíntica das sementes abóbora (*Cucurbita pepo* L.)

Foi observado em estudos clínicos, um efeito positivo na eliminação da infecção por helmintas, através da administração de sementes de abóbora. Segundo os autores concluiu-se que a ação anti-helmíntica se ficou a dever ao composto cucurbitacina presente nestas sementes. Um resultado semelhante foi obtido em estudos realizados em animais (Mahmoudo *et al.*, 2002; Carbin *et al.*, 1990; Quanhong *et al.*, 2003).

Na China foi realizado um estudo, com o objetivo de avaliar os possíveis efeitos anti-helmínticos das sementes de abóbora e de extratos de areca, separadamente e em conjunto. A atividade anti-helmíntica destes dois extratos foi testada em indivíduos voluntários, infetados por *Taenia sp* (*T. saginatum*, *T. asiatica* e *T. solium*) (Li *et al.*, 2012). O estudo consistiu na administração de 120g de sementes de abóboras descascadas, em intervalos de 40 minutos a 1 hora, resultando numa taxa de eficácia terapêutica de 75,0%. A média de tempo para a eliminação completa da *Taenia* foi de 14 horas e 50 minutos. A percentagem de tratamento com sucesso dos portadores de teníase deste estudo foi de 88,9%, o que é ligeiramente inferior a estudos realizados anteriormente, com uma taxa de tratamento com sucesso de 95%. Esta diferença de eficácia pode ser devida ao facto do tratamento não ter sido realizado com o estômago vazio, opostamente ao requerido para o ensaio. Constatou-se que em 46,3% dos indivíduos ocorreram leves distúrbios gastrointestinais, no entanto esta terapêutica tradicional foi bem tolerada. Em conclusão o tratamento à base de sementes de abóbora, demonstrou uma enorme eficácia para a eliminação de *T. saginata*, *T. solium* e outras infecções provocadas por diversas espécies do género *Taenia* (Li *et al.*, 2012).

Outro estudo teve como objetivo verificar a eficácia da semente de abóbora como anti-helmíntico, em avestruzes naturalmente infetadas por nematodes, na região de Cariri no Brasil. Neste estudo foram utilizadas 48 avestruzes de raça negra africana, sendo posteriormente divididas em 4 grupos de 12 avestruzes. No grupo 1, procedeu-se à administração de 0,5g de farinha de sementes de abóbora / kg do peso do animal; No grupo 2, foi administrado 1g de farinha de semente de abóbora / kg do peso do animal; O grupo 3 foi tratado com o albendazol 5% (anti-helmíntico de síntese química), na dosagem de 1mL / 10kg do peso do animal. O grupo 4 foi escolhido como grupo de controlo, não recebendo qualquer tipo de tratamento. Os grupos 1 e 2 receberam um total de 9 administrações (durante 30 dias), sendo administrado o tratamento por 3 dias consecutivos (1 administração / dia) seguindo-se uma paragem de 7 dias até nova administração. O albendazol a 5% foi administrado uma única vez, no início do estudo, de acordo com as indicações do fabricante. Foram efetuados testes parasitários no primeiro dia, que demonstraram a existência de helmintíases em todos os grupos de estudo. Todos os ovos dos parasitas encontrados nas fezes pertenciam à classe Secernentea e ao género da Strongylida. Ao décimo dia de tratamento procedeu-se a nova contagem de ovos fecais. No grupo 1 e 2 verificou-se uma taxa de redução dos ovos nas fezes, sendo que no grupo 1 a taxa de redução foi de 38% e no grupo 2 foi de 65,6%. Por outro lado, o grupo 3, tratado com albendazol a 5%, demonstrou uma atividade anti-helmíntica menos satisfatória, atingindo uma percentagem de redução de ovos fecais de 28,5%. Após os 30 dias de tratamento o grupo 2 apresentou a maior taxa de redução de ovos fecais (90%). O grupo 1 também aumentou a sua taxa de redução de ovos fecais para 68,5%. Já no grupo 3 verificou-se um decréscimo para 21,3% (Feitosa *et al.*, 2013).

4.3. Romã (*Punica granatum* L.)

4.3.1. Introdução

A romã (*Punica granatum* L.) (Figura 13) da família Punicaceae é um fruto proveniente da romãzeira, originária do sudeste da Ásia e cultivada na Europa e América do Sul, num total de mais de 100 países em todo o mundo (Cunha *et al.*, 2012; Ross *et al.*, 2001).



Figura 13. *Punica granatum* L.

(Fotografia do autor)

4.3.2. Composição Química

Punica granatum L. possui diversos compostos fitoquímicos dos quais se destacam os polifenóis como por exemplo os flavonóides e ácidos fenólicos. Estes compostos exercem uma atividade antioxidante, anticarcinogénica e anti-inflamatória (Jurenka, 2008; Pereira *et al.*, 2005).

Para além destes compostos *P. granatum* L. é uma fonte rica em açúcares e taninos (Hidaka *et al.*, 2005; Prashanth *et al.*, 2001; Ross *et al.*, 2001).

A ação sinérgica dos constituintes da romã evidencia ser superior à dos seus constituintes isolados (Jurenka, 2008).

Tabela 9. Partes e constituintes de *Punica granatum* L.

Parte da planta	Composição
Sumo do fruto	Antocianinas; Glucose; Ácido ascórbico; Ácido elágico; Ácido gálgico; Ácido cafeico; Catequina; Epigallocatequina galato; Quercetina; Vitamina P (Rutina); Minerais (Ferro); Aminoácidos.
Óleo de sementes	Ácido punícico; Ácido elágico e ácidos gordos; Esteróis.
Pericarpo	Punicalaginas fenólicas; Ácido gálgico e ácidos gordos; Catequina; Quercetina; Vitamina P (Rutina) e outros flavonóides.
Folhas	Taninos (punicalina e punicafolina); Glicósidos de flavonas (luteonina e apigenina).
Flor	Ácido gálgico; Ácido ursólico; Triterpenóides (Ácido maslínico e ácido asiático).

(Adaptado de Alternative Medicine Review, 2008)

4.3.3. Toxicidade

Por possuir grandes quantidades de alcaloides, pode tornar-se tóxica se administrada em elevadas dosagens (Vidal *et al.*, 2003).

4.3.4. Uso tradicional

Estudos já realizados comprovam a utilidade de diversas partes da romãzeira (flor, fruto e casca) em diversas patologias, principalmente gastrointestinais (Ross *et al.*, 2001). O sumo da romã é utilizado no tratamento da dispepsia, de úlceras genitais e bucais, diarreias e alívio de dor de ouvido. As flores da romãzeira podem ser usadas no tratamento da doença periodontal (prevenindo a perda dentária) e também na terapêutica de diabetes mellitus. Podem ainda ser utilizados no tratamento da bronquite (Langley, 2000).

Segundo Navarro e colaboradores, no México as diversas partes da fruta são utilizadas em diferentes patologias tais como diarreias, aftas, abscessos, tosse, angina de peito, inflamação urinária, úlceras, lesões na pele e parasitismo (Caceres *et al.*, 1987; Navarro *et al.*, 1996).

Segundo Pereira e colaboradores, *Punica granatum* L. evidencia propriedade antimicrobiana, antiviral e anti-helmíntica (Pereira *et al.*, 2005).

O tratamento de isquemia cerebral infantil, infertilidade masculina, doença de *Alzheimer*, artrite, obesidade, doenças cardiovasculares, infecções bacterianas e prevenção de cancro, são outras potenciais aplicações dos extratos de *P. granatum* L. (Jurenka, 2008).

4.3.5. Uso clínico

Vários estudos *in vitro* (Braga *et al.*, 2005; Naqvi *et al.*, 1991; Voravuthikunchai e Limsuwan, 2006) e um estudo realizado em humanos (Vasconcelos *et al.*, 2003) demonstraram atividade antimicrobiana e antifúngica dos extratos de romã. O crescimento de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Candida albicans* foi inibido através da atividade antibacteriana direta da romã (Jurenka, 2008).

Outros estudos realizados *in vitro* (Albrecht, 2004; Malik *et al.*, 2005; Lansky *et al.*, 2005) mostraram que diferentes formas de extratos de *Punica granatum* L. combinadas, ou individualmente inibem o crescimento de células do cancro da próstata, induzindo a apoptose de várias linhas celulares do mesmo. Para além de resultados benéficos no cancro da próstata outros estudos, revelaram resultados positivos na inibição de cancro do cólon (Adams, 2006), mama (Jeune, 2005; Mehta e Lanksy, 2004), pele (Afaq, 2005) e leucemia (Kawaii, 2004) (Jurenka, 2008).

4.3.6. Estudos científicos que comprovam a atividade anti-helmíntica da romã (*Punica granatum* L.)

Um estudo realizado no Paquistão teve como objetivo investigar a eficácia anti-helmíntica *in vitro* de *Punica granatum* L. contra *H. contortus*. Os parasitas foram recolhidos do abomaso de ovelhas e caprinos recentemente abatidos, sendo posteriormente lavados com água da torneira e de seguida com água destilada. No final estes foram colocados em solução de tampão fosfato salina (PBS) e incubados a 27° C. Os compostos químicos da casca de romã foram extraídos com uma solução de metanol. O estudo proporcionou a divisão em 6 grupos de trabalho. O grupo 1 (grupo de controlo) foi tratado com uma solução salina, o grupo 2 foi tratado com 15 mg / ml de albendazol. Neste grupo o tempo médio para ocorrer paralisia do parasita foi de 21,67 minutos e o tempo médio até a morte ser provocada foi de 39,67 minutos. Os grupos 3, 4, 5 e 6 foram tratados com extrato metanólico de casca de *P. granatum* L., a uma concentração de 15, 25, 50, 75 mg / ml, respetivamente. No grupo 3, o tempo médio para ocorrer paralisia de *H. contortus* foi de 54,67 minutos e o tempo médio até provocar a morte foi de 69,33 minutos. No grupo 4, o tempo médio para ocorrer paralisia de *H. contortus* foi de 46,67 minutos e o tempo médio até provocar a morte do mesmo foi de 61,67 minutos. No grupo 5, o tempo médio para ocorrer paralisia e morte de *H. contortus* foi de 39,00 e 57,00 minutos respetivamente. No grupo 6, o tempo médio para ocorrer paralisia de *H. contortus* foi de 32,33 minutos e o tempo médio até provocar a morte foi de 42,00 minutos. Com estes resultados ficou demonstrado, que a casca de *P. grantatum* L. possui uma eficácia anti-helmíntica considerável, com a necessidade de ser ainda testada *in vivo* (Jabeen *et al.*, 2015).

Um estudo realizado no mesmo ano teve como objetivo demonstrar a percentagem de redução de ovos de *Strongiloides*, por ação de um extrato alcoólico de casca de romã, em cabras. Foram tratados 4 grupos com albendazol, ivermectina, pó de casca de romã e extrato alcoólico de casca de romã, durante 30 dias. Os resultados obtidos demonstraram que o albendazol e o pó da casca de romã administrados por via oral, não conseguiram diminuir significativamente o número de ovos, no entanto a ivermectina injetável diminuiu significativamente a percentagem de ovos. O extrato alcoólico de casca de romã demonstrou uma percentagem de redução de ovos semelhante à ivermectina. Conclui-se que devido ao uso continuado do mesmo agente anti-helmíntico (albendazol) existe resistência significativa dos ovos de *Strongiloides* a este composto. O extrato alcoólico de romã revelou ser uma alternativa à ivermectina e consequentemente ao albendazol no que diz respeito aos ovos (Boonmasawai *et al.*, 2013).

Num estudo realizado em 2013, com o objetivo de comparar a eficácia entre levamisol e casca seca de *P. granatum* L., em galinhas infetadas naturalmente com *Ascaridia galli*, revelou ao final de 32 semanas de administração uma redução de ovos de *A. galli* nas fezes. Em doses mais baixas de levamisol (10 e 20 mg / kg) e de extrato de casca de *P. granatum* L. (0,5 e 1,0 g / kg), ao final de 32 semanas o levamisol demonstrou uma eficácia bastante superior (56,94 % e 92,97% respetivamente) em relação à eficácia de *P. granatum* (12,83% e 66,03% respetivamente). No entanto em doses superiores (levamisol 30 mg/ kg) a taxa de eficácia de redução de ovos nas fezes foi de 95,09%, enquanto no extrato de casca seca de *P. granatum* L. (1,5 g / kg) foi de 90,37%. Conclui-se assim, um efeito anti-helmíntico equiparado (Sabri, 2013).

Mais recentemente, no Egipto, foi comprovada a eficácia de extratos de folhas de *Punica granatum* L. (EFPG) e de cascas de *Punica granatum* L. (ECPG) em infeções provocadas por *S. mansoni*. Este estudo consistiu na administração destes extratos a várias concentrações, *in vitro* (100, 300 e 500 µg / ml) e *in vivo* (600 e 800 mg / kg). Como termo de comparação foi administrado praziquantel, nas concentrações de 10 µg / ml e 200 mg / kg *in vitro* e *in vivo*, respetivamente. No ensaio *in vitro*, com duração de 12 horas, avaliou-se a taxa de mortalidade de *S. mansoni* (Yones *et al.*, 2016).

Ficou comprovado que ECPG a uma concentração de 500 µg / ml e praziquantel a 10 µg / ml obtiveram o mesmo resultado (100% de mortalidade) a partir da quarta hora do ensaio. No ensaio *in vivo*, com a duração de 7 dias, foi avaliada a quantidade de ovos de *S. mansoni* no fígado. Os resultados revelaram ausência de ovos para ECPG (600 e 800 mg / kg), EFPG (800 mg / kg) e praziquantel (200 mg / kg). De referir que este ensaio foi repetido 3 vezes. Conclui-se que ECPG e EFPG demonstram uma ação anti-helmíntica equivalente ao praziquantel em *S. mansoni*, tanto nos ensaios *in vitro* como nos *in vivo*. No entanto são ainda necessários mais estudos para isolar e identificar os compostos ativos da romã contra este parasita, a fim de compreender o mecanismo de ação. (Yones *et al.*, 2016).

Segundo vários estudos *in vitro* e *in vivo*, foi confirmada a promissora atividade anti-helmíntica de *P. granatum* L. contra *S. mansoni* (Fahmy *et al.*, 2009; Abozeid *et al.*, 2012; Yones *et al.*, 2016).

Relatórios anteriores de Prakash e colaboradores referem que extratos de casca de romã, possuem atividade anti-helmíntica ao inibir a eclosão de ovos de *H. contortus* (Prakash *et al.*, 1980).

4.4. Outras plantas cuja atividade anti-helmíntica está comprovada por estudos científicos

Um ensaio realizado por Levecke e colaboradores, teve como objetivo verificar a eficácia anti-helmíntica de sementes de *Carica papaya* L. em comparação com albendazol, em porcos infetados com *Trichuris suis*. O ensaio revelou que a administração de uma dose única, de 450 µmol, de cisteína proteínase de *C. papaya*, obteve maior taxa de redução de ovos e larvas, que uma dose única de albendazol 400 mg (Levecke *et al.*, 2014).

Tanto Weibson e colaboradores como Ferreira e colaboradores procederam a estudos com o objetivo de comprovar a eficácia de óleo essencial de *Thymus vulgaris* contra *H. contortus* em caprinos. Após análise dos resultados verificaram a capacidade de *T. vulgaris* em reduzir significativamente o número de ovos, bem como a capacidade de inibir a incubação, desenvolvimento e motilidade de larvas de *H. contortus* (Ferreira *et al.*, 2016; Weibson *et al.*, 2017).

Há estudos que demonstram que outras plantas possuem atividade anti-helmíntica, como *Spigelia anthelmia* L. que apresenta uma taxa de redução parasitária de 74% contra *Nippostrongylus brasiliensis* em ratos. Também o jasmim (*Jasminum abyssinicum* L.) reduziu a produção de ovos do *H. contortus* em ovelhas. Em caprinos a administração conjunta de *Mentha piperita* e *Chenopodium ambrosioides* diminui em 95% a população de larvas infecciosas de nematodes (De-Almeida *et al.*, 2007; Komen *et al.*, 2005).

Num estudo realizado na China, com objetivo de avaliar os possíveis efeitos anti-helmínticos das sementes de abóbora e de extratos de areca, separadamente e em conjunto, testou-se atividade anti-helmíntica destes dois extratos, em indivíduos voluntários, infetados por *Taenia sp* (*T. saginatum*, *T. asiatica* e *T. solium*). No que diz respeito à areca, a taxa de eficácia terapêutica foi de 63,6% e a média de tempo para a eliminação completa de *Taenia* foi de 6 horas e 27 minutos (Li *et al.*, 2012).

Com a administração dos extratos em conjunto verificou-se uma taxa terapêutica de 88,9% e uma média de tempo de eliminação completa de *Taenia* de 2 horas, o que leva a concluir o efeito de sinergismo destes dois extratos quando administrados conjuntamente (Li *et al.*, 2012).

Com estes exemplos, observou-se que a combinação de extratos de várias plantas pode resultar num sinergismo que potencia o efeito anti-helmíntico, comparado com a utilização individual de cada uma (Palacios-Landín *et al.*, 2015).

O uso de extratos de plantas é uma alternativa viável e sustentável para controlo de infeções parasitária em animais, podendo substituir parcialmente, a terapêutica através de anti-helmínticos de síntese química (Palacios-Landín *et al.*, 2015).

V. Conclusão

Dada a preocupação da resistência dos parasitas a variados anti-helmínticos de síntese química, tem-se vindo a desenvolver uma enorme diversidade de estudos fitoterápicos, com o objetivo de descobrir compostos que possuam atividade anti-helmíntica, tão ou mais eficaz do que os compostos químicos.

As plantas abordadas neste trabalho, alho (*Allium sativum* L.), sementes de abóbora (*Cucurbita pepo* L.), romã (*Punica granatum* L.) entre outras, demonstram através de estudos científicos já realizados e comprovados, possuem atividade anti-helmíntica, podendo contribuir de forma segura e eficaz no tratamento das helmintíases, desde de que respeitadas as doses terapêuticas.

Quando utilizadas conjuntamente, algumas plantas apresentam efeito anti-helmíntico sinérgico, potenciando a atividade anti-helmíntica. Deste modo, o uso de extratos naturais pode em alguns casos vir a ser uma alternativa ao uso de compostos químicos, evitando a resistência que alguns parasitas adquirem a estes. Outra das soluções tem sido o uso parcial de compostos de síntese química conjuntamente com extratos de origem natural, diminuindo assim a dose de princípio químico utilizada. Uma dieta que inclua de forma moderada e controlada os extratos destas plantas, poderá contribuir na prevenção de helmintíases.

De referir a escassez de estudos para algumas plantas e para outras nem sequer existirem. Além disso, dos estudos científicos efetuados, a maior parte deles recorre a modelos *in vitro*, havendo ainda a necessidade de colmatar a falta de estudos *in vivo* e ensaios clínicos em humanos.

No entanto a utilização destas e outras plantas no tratamento das helmintíases, não deve ser minimizada nem maximizada, apenas deve ser tida em conta como alternativa terapêutica. É ainda de salientar os benefícios económicos e ambientais, relativamente aos tratamentos de síntese química.

VI. Bibliografia

Abozeid, K. *et al.* (2012). In vitro tests for efficacy of tannins extracted from pomegranate (*Punica granatum*) against *Schistosoma mansoni* miracidia. *Journal of Science and Technology*, 13 (1), pp. 55-65.

Agarwal, K. C. (1996). Therapeutic actions of garlic constituents. *Medical Research Reviews*, 16 (1), pp. 111-124.

Almeida, A. M. e Atouguia, J. (2014). *Microbiologia Médica*. Lisboa: Lidel.

Alves, L. R. V. (2006). Controle da verminose gastrintestinal em pequenos ruminantes. [Em linha]. Disponível em <<http://www.caroata.com.br/asp/manejo2.asp>>. [Consultado em 13/12/16].

Al-Zuhair, H. *et al.* (2000). Pumpkin seed oil modulates the effect of felodipine and captopril in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacological Research*, 41 (5), pp. 555-563.

Amagase, H. *et al.* (2001). Intake of garlic and its bioactive components. *Journal of Nutrition*, 131 (62), pp. 955-962.

Ankri, S. e Mirelman, D. (1999). Antimicrobial properties of allicin from garlic. *Microbes and Infection*, 1 (2), pp. 125-129.

Aviello, G. *et al.* (2009). Garlic: empiricism or science?. *Natural Product Communications*, 4 (12), pp. 1785-1796.

Batatinha, M. J. M. *et al.* (2004). Effects of garlic juice (*Allium sativum* Linn.) on gastrointestinal nematodes of goats. *Ciência Rural*, 34 (4), pp. 1265-1266.

Boonmasawai, S. *et al.* (2013). Effects of alcoholic extract from pomegranate (*Punica granatum* L.) peels on gastrointestinal nematode egg counts in doe. *Journal of Applied Animal Science*, 6 (2), pp. 27-37.

Cabral, C.; Pita, J. e Salgueiro, L. (2013). *Plantas Medicinais: Entre o Passado e o Presente*. Coimbra: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

- Caceres, A. *et al.* (1987). Screening of antimicrobial activity of plants popularly used in Guatemala for treatment of dermatomucosal. *Journal of Ethnopharmacology*, 20, pp. 223-237.
- Camargo, M. T. L. A. e Scavone, O. (2007). Plantas usadas como anti-helmíntico na medicina popular. *Ciência y Tropica*, 6 (1), pp. 89-106.
- Campos, C. M. S. e Soares, C. B. (2003). The production of mental health services: the conception of the workers. *Ciências e Saúde Coletiva*, 8 (2), pp. 621-628.
- Carbin, B. E. *et al.* (1990). Treatment of benign prostatic hyperplasia with phytosterols. *British Journal of Urology*, 66 (6) pp. 639-641.
- Carvalho, A. R. e Coelho, C. (2005). *Manual de Parasitologia Humana*, Canoas: Ulbra.
- Carvalho, J. C. T. (2004). *Fitoterápicos Anti-Inflamatórios: aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas*. Ribeirão Preto: Tecmedd.
- Carvalho-Costa, F. A. *et al.* (2007). *Giardia lamblia* and other intestinal parasitic infections and their relationships with nutritional status in children in Brazilian Amazon. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 49 (3), pp. 147-153.
- Cunha, A.; Ribeiro, J. e Roque, O. (2007). *Plantas Aromáticas em Portugal. Caracterização e Utilizações*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Cunha, A.; Silva, A. e Roque, O. (2012). *Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- Cunha, A.; Silva, A. e Roque, O. (2014). *Plantas na Terapêutica. Farmacologia e Ensaio Clínicos*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.
- De Moraes, J. (2012). Antischistosomal natural compounds: present challenges for new drug screens. *In: Rodrigues-Morales, A. J. Current topics in Tropical Medicine*. Croácia: InTech, pp. 333-358.
- De-Almeida, M. A. *et al.* (2007). Effects of aqueous extracts of *Mentha peperita* L. and *Chenopodium ambrosioides* L. leaves in infective larvae cultures of gastrointestinal nematodes of goats. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 16, pp. 57-59.

El-Shenawy, N. S. *et al.* (2008). The effect of antioxidant properties of aqueous garlic extract and *Nigella sativa* as anti-schistosomiasis agents in mice. *Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 50, pp. 29-36.

Espirito-Santo, D. e Vasconcellos, J. (1998). *Enciclopédia Verbo*. Lisboa, São Paulo: Verbo.

European Medicines Agency (2012). Assessment report on *Cucurbita pepo* L., seeds. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2013/03/WC500140759.pdf>. [Consultado em 07/06/2017].

European Medicines Agency (2016). Assessment report on *Allium sativum* L., bulbus. [Em linha]. Disponível em <www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2016/07/WC500210924.pdf>. [Consultado em 02/06/2017].

Fahmy, Z. H. *et al.* (2009). Potential antiparasitic activity of pomegranate extracts against schistosomes and mature worms of *Schistosoma mansoni*: in vitro and in vivo study. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 3, pp. 4634-4643.

Feitosa, T. F. *et al.* (2013). Anthelmintic efficacy of pumpkin seed (*Cucurbita pepo* Linnaeus, 1753) on ostrich gastrointestinal nematodes in a semiarid region of Paraíba State, Brazil. *Tropical Animal Health and Production*, 45, pp. 123-127.

Ferreira, L. E. *et al.* (2016). *Thymus vulgaris* L. essential oil and its main component thymol: Anthelmintic effects against *Haemonchus contortus* from sheep. *Journal Veterinary Parasitology*, 228, pp. 70-76.

García-Gómez, L. e Sánchez-Muniz, F. (2000). Efectos cardiovasculares del ajo (*Allium sativum*). *Archivos Latinoamericanos de Nutricion*, 50 (3), pp. 219-227.

Gata, L. *et al.* (2008). Parasitoses intestinais em crianças e adultos. Estudos realizados em laboratórios do ambulatório e hospitalar. *Saúde Infantil Hospital Pediátrico de Coimbra*, 30 (3), pp. 106-109.

Gruhlke, M. C. H. *et al.*(2017). The effects of allicin, a reactive sulfur species from garlic, on a selection of mammalian cell lines. *Antioxidants*, 6 (1), pp. 1-16.

Hansel, R.; Schulz, V. e Tyler, V. E. (2006). *Fitoterapia racional: um guia de fitoterapia para as ciências da saúde*. Rio de Janeiro: Manole.

Hidaka, M. *et al.* (2005). Effects of pomegranate juice on human cytochrome p450 3a (cyp3a) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. *Drug Metabolism and Disposition*, 5 (33), pp. 644-648.

Izzo, A. A. e Ernst, E. (2001). Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs*, 61 (15), pp. 2163-2175.

Jabeen, N. *et al.* (2015). In vitro anthelmintic efficacy of native plants against *Haemonchus contortus*. *Drug Research*, 72 (5), pp. 1051-1055.

Jensen, J. *et al.* (2003). Effects of the antibacterial agents tiamulin, olanquinox and metronidazole and the anthelmintic ivermectin on the soil invertebrate species *Folsomia fimetaria* (Collembola) and *Enchytraeus crypticus* (Enchytraeidae). *Journal Chemosphere*, 50 (3), pp. 437-443.

Jurenka, J. (2008). Therapeutic applications of pomegranate (*Punica granatum* L.): A review. *Alternative Medicine Review*, 13 (2), pp. 128-144.

Kasuga, S. *et al.* (2001). Pharmacological activities of aged garlic extract in comparison with other garlic preparations. *Journal of Nutrition*, 131, pp. 1080-1084.

Katzung, B. G. (2003). *Farmacologia Básica e Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Komen, C. *et al.* (2005). Efficacy of rinum abyssinicum treatment against *Haemonchus contortus* in sheep. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 2 (3), pp. 264-268.

Kumar, P. e Singh, D. K. (2014). In vitro anthelmintic activity of *Allium sativum*, *Ferula asafoetida*, *Syzygium aromaticum* and their active components against *Fasciola gigantica*. *Journal of Biology and Earth Science*, 41, pp. B57-B65.

Langley, P. (2000). Why a pomegranate?. *British Medical Journal*, 321 (4), pp. 1153-1154.

Ledezma, E. e Aritz-Castro, R. (2006). Ajoene the main active compound of garlic (*Allium sativum*): a new antifungal agent. *Revista Iberoamericana de Micologia*, 23, pp. 75-80.

Leonêz, A. C. (2008). *Alho: alimento e saúde, Monografia*. Brasília: Universidade de Brasília-UNB / Centro de Excelência e Turismo.

Levecke, B. *et al.* (2014). Cysteine proteinases from papaya (*Carica papaya*) in the treatment of experimental *Trichuris suis* infection in pigs: two randomized controlled trials. *Journal Parasites & Vectors*, 7 (255), pp. 1-8.

Li, T. *et al.* (2012). Usefulness of pumpkin seeds combined with areca nut extract in community-based treatment of human taeniasis in northwest Scihuan province, China. *Acta Tropica Journal*, 124, pp. 152-157.

Mahmoud, Y. I. *et al.* (2016). Garlic attenuates histological and histochemical alterations in livers of *Schistosoma mansoni* infected mice. *Biotechnic e Histochemistry*, 91 (6), pp. 389-395.

Mahmoudo, O. M. *et al.* (2002). The effect of *Calotropis procera* on small ruminants. II. Effects of administration of the latex to sheep and goats. *Journal of Comparative Pathology*, 89, pp. 251-264.

Mantawy, M. M. *et al.* (2012). Antioxidant and schistosomicidal effects of *Allium sativum* and *cepa* against *Schistosoma mansoni* different stages. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16 (3), pp. 69-80.

Metwally, N. S. (2006). Potency of *Allium sativum* and *Allium cepa* oils against *Schistosoma mansoni* infection in mice. *Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 23, pp. 319-332.

Morgan, R. (1994). *Enciclopédia das ervas e plantas medicinais*. São Paulo: Editora Hemus.

- Nakagawa, S. *et al.* (1984). Acute toxicity test of garlic extract. *Journal of Toxicological Sciences*, 9 (1), pp. 57-60.
- Navarro V. *et al.* (1996). Antimicrobial evaluation of some plants used in mexican traditional medicine for the treatment of infectious diseases. *Journal Ethnopharmacology*. 53 (3), pp. 143-147.
- Neves, D. P. *et al.* (2011). *Parasitologia Humana*, São Paulo: Atheneu.
- Newall, C. A. *et al.* (2002). *Plantas medicinais: Guia para profissionais de saúde*. São Paulo, Premier, pp. 185-188.
- Nogueira, P. *et al.* (2014). Portugal idade maior em números, 2014. *Direção-Geral da Saúde*, p. 80.
- Palacios-Landín, J. *et al.* (2015). In vitro and in vivo nematocidal activity of *Allium sativum* and *Tagetes erecta* extracts against *Haemonchus contortus*. *Turkish Journal of Parasitology*, 39, pp. 260-264.
- Peraboa, H. (2002). Helminthas intestinais em alunos das escolas primárias no concelho de Lisboa e Setúbal, *Tese de Mestrado*. Lisboa: Instituto de Higiene e Medicina Tropical.
- Pereira E. R. T. *et al.* (2005). Investigação do potencial quimioprotetor da *Punica granatum*. *Revista Eletrónica de Farmácia*, 2 (2), pp. 168-171.
- Piscitelli, S. C. *et al.* (2002). The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clinical Infectious Diseases*, 34 (2), pp. 234-238.
- Prakash, V. *et al.* (1980). Anthelmintic activity of *Punica granatum* and *Artemisia silversiana*. *Indian Journal of Pharmacology*, 12 (62), pp. 119-122.
- Prashanth, D. *et al.* (2001). Antibacterial activity of *Punica granatum*. *Fitoterapia*, 72 (2), pp. 171-173.
- Quanhong, L. *et al.* (2003). Study on the hypoglycemic action of pumpkin extract in diabet rat. *Acta Nutrimenta Sinica*. 25 (1), pp. 34-36.

Riad, N. H. *et al.* (2007). The effect of garlic on some parasitological parameters and on hepatic tissue reactions in experimental schistosomiasis mansoni. *Journal of Applied Sciences Research*, 3, pp. 949-960.

Ross R. G. *et al.* (2001). Immunomodulatory activity of *Punica granatum* in rabbits - a preliminary study. *Journal Ethnopharmacology*, 78 (1), pp. 85-87.

Royal Botanic Gardens Kew. (2017). *State of the World's Plants 2017*. Londres: Royal Botanic Gardens Kew.

Sabri, M. H. (2013). Comparison the efficiency of levamisole and *Punica granatum* pell against *Ascaridia galli* in layer hens that naturally infested. *Euphrates Journal of Agriculture Science*, 5 (3), pp. 1-13.

Silva, J. (2000). *Enciclopédia Verbo*. Lisboa, São Paulo: Verbo.

Steinmann, P. *et al.* (2006). Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. *Lancet Infectious diseases*, 6 (7), pp. 411-425.

Stephenson, L.S. *et al.* (2000). Global malnutrition parasitology. *Cambridge University Press*, 121 (1), pp. S5-S22.

Teixeira, J. C. e Heller, L. (2004). Fatores ambientais associados às helmintoses intestinais em áreas de assentamento subnormal. *Engenharia Sanitária e Ambiental*, 9 (4), pp. 301-305.

Vidal A. *et al.* (2003). Studies on the toxicity of *Punica granatum* L. (Punicaceae) whole fruit extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 89 (2-3), pp. 295-300.

Vieira, L. S. e Cavalcante, A. C. R. (1998). Resistência anti-helmíntica em nematódeos gastrintestinais de caprinos. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 20 (3), pp. 112-117.

Vimal, V. e Devaki, T. (2004). Hepatoprotective effects of allicin on tissue defense system in galactosamine/endotoxin challenged rats. *Journal Ethnopharmacology*, 90(1), pp. 151-154.

Weibson, A. *et al.* (2017). Anthelmintic effect of thymol and thymol acetate on sheep gastrointestinal nematodes and their toxicity in mice. *Revista Brasileira de Parasitologia e Veterinária*, 26 (3), pp. 323-330.

Wolstenholme, A .J. *et al.* (2004). Drug resistance in veterinary helminthes. *Journal Trends in Parasitology*, (10), pp. 469-476.

World Health Organization. (2017). Soil-transmitted helminth infections. [Em linha]. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/en/>>. [Consultado em 05/04/2017].

Yones, D. A. *et al.* (2016). Comparative evaluation of anthelmintic activity of edible and ornamental pomegranate ethanolic extracts against *Schistosoma mansoni*. *Journal BioMed Research International*, 2016, pp. 1-15.

Zitter, T. *et al.* (1998). *Compendium of cucurbit diseases*. Minnesota: American Phytopathological Society.