

Uma variedade de agentes quimioterápicos pode ser utilizada para o tratamento da giardíase. Porém, a maioria desses agentes apresenta efeitos adversos consideráveis e são muitas vezes contra-indicados. Além disto, a Giardia parece ter uma grande habilidade para desenvolver resistência a estes agentes, o que torna a investigação de novos fármacos uma área atrativa e promissora. Neste trabalho, avaliamos a atividade giardicida de algumas substâncias obtidas a partir da modificação da cadeia alifática do metronidazol (MTZ), que constitui hoje a droga mais usada no tratamento da giardíase. Escolhemos estas substâncias não só pelo valor promissário, no que tange a atividade giardicida, concedido pelo MTZ, mas também pela facilidade de modificação da cadeia lateral do MTZ para obtenção destes análogos. O efeito do MTZ e seis de seus análogos (MTZ-MS, MTZ-I, MTZ-Br, MTZ-N3, MTZ-NH<sub>2</sub>.HCl e MTZ-Tr) sobre o crescimento dos trofozoítos de *G. lamblia*, cepa Portland-1, foi determinado "in vitro". Os análogos MTZ-MS, MTZ-I, MTZ-Br e MTZ-N3, apresentaram atividade inibitória maior, ou seja, IC<sub>50</sub> menor que o MTZ. Entre eles o MTZ-Br e MTZ-I foram os mais ativos. Os análogos MTZ-Tr e MTZ-NH<sub>2</sub>.HCl foram os que apresentaram menor atividade anti-giardia.

Visando investigar o potencial citotóxico dos análogos sintetizados, avaliamos o efeito dos mesmos sobre a proliferação de células mononucleares do sangue periférico humano (CMSP) comparado ao MTZ. Os análogos nitroimidazóis não apresentaram efeito citotóxico sobre CMSP.

O efeito dos análogos MTZ-I e MTZ-Br em infecções experimentais de gerbils foi obtido determinando a DE<sub>50</sub> (dose necessária para matar 50% dos trofozoítos de *G. lamblia*) comparada a do MTZ. Os animais infectados experimentalmente por trofozoítos de *G. lamblia* foram tratados com concentrações que variaram de 0.1 a 6.0 µmol/kg do MTZ e dos análogos. MTZ-I e MTZ-Br apresentaram atividade giardicida superior a do MTZ.

Os efeitos dos análogos sobre a morfologia e ultra-estrutura dos trofozoítos foram avaliados por Microscopia Eletrônica de Transmissão. Vacuolização, dilatação de vesículas periféricas, internalização de flagelos e de disco adesivo, formação de figuras de mielina e extração citoplasmática foram as principais alterações observadas em trofozoítos incubados com os análogos do MTZ. Alterações similares foram observadas em trofozoítos tratados com MTZ, sinalizando a eficácia dos análogos. Estes resultados somados à excelente atividade giardicida do MTZ-I, MTZ-Br, MTZ-Ms e MTZ-N3, comprovam que esses análogos nitroimidazóis são importantes opções terapêuticas