

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Tricomoniase humana e animal: prospecção de compostos a partir de produtos naturais amazônicos e efeito de viridicatum toxina A**

BÁRBARA BORTOLOZZO RIBEIRO SOARES

Porto Alegre, 2026



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Tricomoniase humana e animal: prospecção de compostos a partir de produtos naturais amazônicos e efeito de viridicatum toxina A**

Dissertação apresentada por **Bárbara Bortolozzo Ribeiro Soares**  
para obtenção do GRAU DE MESTRE em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tiana Tasca

Porto Alegre, 2026

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 27 abril de 2026, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dra. Miriam Anders Apel

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Marilise Brittes Rott

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dra. Lucélia Santi

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

#### CIP - Catalogação na Publicação

Soares, Bárbara Bortolozzo Ribeiro  
Tricomoníase humana e animal: prospecção de  
compostos a partir de produtos naturais amazônicos e  
efeito de viridicatum toxina A / Bárbara Bortolozzo  
Ribeiro Soares. -- 2026.  
234 f.  
Orientador: Tiana Tasca.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre,  
BR-RS, 2026.

1. Trichomonas vaginalis. 2. Tritrichomonas foetus.  
3. Viridicatum toxina A. 4. Produtos naturais da  
Amazônia. I. Tasca, Tiana, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **Descrição**

Este trabalho foi desenvolvido no Grupo de Pesquisa em Tricomonas no laboratório 509 da Faculdade de Farmácia e no laboratório 213 do Centro de Biotecnologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Esta dissertação de mestrado foi financiada pelo CNPq (#309764/2021-1) e pelo Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia – Probiom Pharmaceuticals Amazônia, financiado pelo CNPq (#406819/2022-0). Durante o desenvolvimento desta dissertação, a discente Bárbara Bortolozzo Ribeiro Soares recebeu bolsa de estudos da CAPES entre os meses de setembro de 2024 até junho de 2025.



## **Agradecimentos**

Ao longo desta jornada, fui cercada por pessoas que me apoiaram, ensinaram, encorajaram e acolheram. Estiveram comigo nos momentos de incerteza, quando achei que não daria conta, e celebraram, com o mesmo entusiasmo, cada experimento que deu certo. Este trabalho também é de vocês.

Ao meu marido, Andrei, minha fonte constante de entusiasmo e parceria. Sou profundamente grata por toda compreensão nos momentos em que precisei me dedicar à escrita, pelas adaptações na nossa rotina e, sobretudo, pelo orgulho com que compartilha a minha pesquisa com todos ao seu redor.

Aos meus pais, Karen e Rogério, que nunca mediram esforços para que eu tivesse oportunidades e meios de avançar nos meus estudos e na minha profissão. Ao meu irmão, Victor, aos meus sogros, Isaac e Lusi (que com carinho sempre perguntam “como estão os bichinhos”, referindo-se ao *Trichomonas vaginalis*), aos meus cunhados, Amanda e Gui, e à minha querida “Vó” Joana, por estarem sempre presentes e por se orgulharem de cada etapa concluída. Amo muito todos vocês.

À Prof. Tiana, por acreditar no meu potencial como pesquisadora e por me abrir as portas do GPTrico. Você é, para mim, uma grande referência de mulher e cientista, e teve um papel fundamental em meu crescimento profissional. Obrigada pelo carinho, pela confiança e por todos os ensinamentos.

Ao GPTrico, especialmente ao Saulo, à Fernanda e à Catarine, minha sincera gratidão por estarem sempre presentes. Obrigada pelo apoio, pela paciência e por todo incentivo ao longo do caminho. Fê e Saulo, vocês foram essenciais nessa trajetória — com vocês, aprendi não apenas sobre pesquisa, mas sobre o verdadeiro significado de “sermos um time”.

Ao Prof. Alexandre e aos integrantes do LaBDiM, com quem tive a oportunidade de conviver, dividindo não apenas as bancadas, mas também conversas, risadas e lanches/cafés.

A todos os professores e professoras com quem tive aulas, aos laboratórios 217 e 213, e funcionários e funcionárias que me auxiliaram em algum momento. Obrigada!



## RESUMO

A tricomoníase é a infecção sexualmente transmissível não viral mais comum no mundo, causada pelo parasito *Trichomonas vaginalis*, enquanto *Tritrichomonas foetus* é o agente etiológico da tricomoníase bovina, que está associada a importantes prejuízos econômicos na pecuária. Em humanos, o tratamento baseia-se exclusivamente nos fármacos da classe dos 5-nitroimidazóis, associados a efeitos adversos e ao aumento de casos de resistência. Em bovinos, não há tratamento aprovado. Nesse contexto, a prospecção de novos compostos bioativos torna-se essencial. Produtos naturais oriundos da biodiversidade amazônica representam uma fonte promissora de moléculas com potencial farmacológico, e os metabólitos secundários de origem fúngica também têm se destacado como candidatos relevantes no desenvolvimento de novos fármacos. Este estudo teve como objetivo avaliar a atividade anti-*T. vaginalis* e anti-*T. foetus* de extratos, frações, óleos e bio-óleos obtidos de plantas amazônicas, bem como caracterizar a atividade anti-*T. vaginalis* da viridicatum toxina A (VTA). A análise da literatura dos últimos dez anos (2016 – 2026) foi conduzida com o intuito de compilar e analisar criticamente compostos naturais com atividade tricomonocida no âmbito humano e veterinário, destacando classes químicas promissoras e lacunas no conhecimento atual. Os resultados deste trabalho demonstraram que diferentes produtos naturais apresentaram atividade antiparasitária relevante, evidenciando o potencial da biodiversidade amazônica como fonte de compostos bioativos. A VTA destacou-se por apresentar efeito potente anti-*T. vaginalis*, sendo capaz de induzir a formação de pseudocistos, visualizados na microscopia eletrônica de varredura. Além disso, a avaliação *in silico* da molécula sugere alta compatibilidade com formulações farmacêuticas para uso tópico. Em conjunto, os resultados desta dissertação ampliam o conhecimento sobre o potencial antiparasitário de produtos naturais amazônicos e de metabólitos fúngicos, contribuindo para a identificação de compostos promissores no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento da tricomoníase humana e bovina.

**Palavras-chave:** tricomoníase; *Trichomonas vaginalis*; *Tritrichomonas foetus*; produtos naturais; Amazônia; atividade antiprotozoária; viridicatoxina A.



## ABSTRACT

Trichomoniasis is the most common non-viral sexually transmitted infection worldwide, caused by the parasite *Trichomonas vaginalis*, whereas *Tritrichomonas foetus* is the etiological agent of bovine trichomoniasis, a disease associated with significant economic losses in livestock production. In humans, treatment relies exclusively on drugs from the 5-nitroimidazole class, which are associated with adverse effects and an increasing number of resistance cases. In cattle, no approved treatment is currently available. In this context, the prospection of new bioactive compounds becomes essential. Natural products derived from Amazonian biodiversity represent a promising source of molecules with pharmacological potential, and fungal secondary metabolites have also emerged as relevant candidates in the development of new drugs. This study aimed to evaluate the anti-*T. vaginalis* and anti-*T. foetus* activity of extracts, fractions, oils, and bio-oils obtained from Amazonian plants, as well as to characterize the anti-*T. vaginalis* activity of viridicatum toxin A (VTA). A literature review covering the last ten years (2016–2026) was conducted in order to compile and critically analyze natural compounds with trichomocidal activity in both human and veterinary contexts, highlighting promising chemical classes and gaps in current knowledge. The results of this work demonstrated that different natural products exhibited relevant antiparasitic activity, highlighting the potential of Amazonian biodiversity as a source of bioactive compounds. VTA stood out by showing potent anti-*T. vaginalis* activity and was capable of inducing pseudocyst formation, as observed by scanning electron microscopy. In addition, *in silico* evaluation of the molecule suggested high compatibility with pharmaceutical formulations for topical application. Taken together, the findings of this dissertation expand the current knowledge regarding the antiparasitic potential of Amazonian natural products and fungal metabolites, contributing to the identification of promising compounds for the development of new therapeutic strategies for the treatment of human and bovine trichomoniasis.

**Keywords:** trichomoniasis; *Trichomonas vaginalis*; *Tritrichomonas foetus*; natural products; Amazon; antiprotozoal activity; viridicatumtoxin A.



## LISTA DE FIGURAS

### ESTUDO DA ARTE

<b>Figura 1:</b> Estrutura molecular de tetraciclina.....	42
<b>Figura 2:</b> Estrutura molecular da Viridicatum toxina A (1) e da Viridicatum toxina B (2).....	42

### CAPÍTULO I

<b>Fig. 1</b> Chemical structures of nitroimidazoles used for human and veterinary trichomoniasis: metronidazole (a), tinidazole (b), secnidazole (c), and carnidazole (d).....	51
<b>Fig. 2</b> Schematic representation of the proposed trichomonacidal mechanisms of action of natural products identified in this review.....	112

### CAPÍTULO II

<b>Fig. 1:</b> General flowchart for obtaining extracts from Amazonian plants and industrial residues.....	144
<b>Fig. 2:</b> General flowchart of the fractionation of industrial <i>Pentaclethra macroloba</i> seed residue by liquid–liquid partitioning and sequential solvent extraction.....	146
<b>Fig. 3:</b> Gas chromatography–mass spectrometry (GC–MS) chromatogram of PRF.....	151
<b>Fig. 4:</b> Gas chromatography–mass spectrometry (GC–MS) chromatogram of PRM.....	152

### CAPÍTULO III

**Fig. 1:** Effect of VTA on *T. vaginalis* trophozoite viability. Parasites were exposed to serial dilutions of VTA. Trophozoite viability, MIC and IC<sub>50</sub> were determined after incubation. Positive control: TYM medium; Vehicle: DMSO; Data represent mean ± SD of three independent experiments. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by Šídák's multiple comparisons test

versus the vehicle control (\*\*p < 0.001; \*\*\*\*p < 0.0001).....165

**Fig. 2:** Growth kinetics of *Trichomonas vaginalis* ATCC 30236 treated with VTA at the MIC. Parasite counts were determined at the indicated time points. Data represent the mean ± SD of three independent experiments. Statistical analysis was performed using two-way ANOVA followed by Šídák's multiple comparisons test. \*p < 0.05, \*\*\*\*p < 0.0001.....166

**Fig. 3:** Light microscopy of *T. vaginalis* trophozoites (indicated) in the control group (vehicle, DMSO) (A) and after treatment with VTA (B) at the MIC concentration, both following 24 h of incubation.....166

**Fig. 4:** Hemolytic activity of VTA. Results are expressed as percentage of hemolysis. Positive Control: Triton X-100; Negative control: PBS; Vehicle: DMSO; Data are presented as mean ± SD of three independent experiments. Statistical analysis was performed using two-way ANOVA followed by Šídák's multiple comparisons test. \*\*\*\* < 0.0001.....167

**Fig. 5:** Cell viability determined by the MTT assay after treatment with Cell viability determined by the MTT assay after treatment with VTA. Positive control: DMEM; Negative control: Triton X-100; Vehicle: DMSO; Results are expressed as percentage of cell viability. Data represent mean ± SD of three independent experiments. Statistical analysis was performed using one-way ANOVA followed by Šídák's multiple comparisons test versus the vehicle control (\*\*p < 0.05; \*\*\*\* p < 0.0001).....167

**Fig. 6:** (A) Bioavailability radar for Metronidazole and (B) Metronidazole molecular structure; (C) Bioavailability radar for VTA and (D) VTA molecular structure.....171

**Fig. 7:** Scanning electron microscopy of ATCC 30236 control group (A and B), and incubated at IC<sub>50</sub> (C and D) and MIC (E and F) values of VTA.....172

## CAPÍTULO IV

**Figura 1:** Atividade anti-*T. vaginalis* analisada na concentração final de 1 mg/mL de extratos ou frações da planta *Byrsonima aerugo*; a viabilidade dos trofozoítos é calculada em porcentagem, sendo a média das triplicatas  $\pm$  desvio padrão, considera-se 100% de viabilidade para o controle. O controle de veículo (DMSO na concentração final de 0,6%) obteve  $97,00 \pm 1,53\%$  de viabilidade.....190

**Figura 2:** Atividade anti-*T. foetus* analisada na concentração final de 0,5 mg/mL de extratos da planta *Byrsonima aerugo*; a viabilidade dos trofozoítos é calculada em porcentagem, sendo a média das triplicatas  $\pm$  desvio padrão, considera-se 100% de viabilidade para o controle. O controle de veículo (DMSO na concentração final de 0,3%) obteve  $98,80 \pm 2,22\%$  de viabilidade.....191

**Figura 3:** (A) Atividade anti-*T. vaginalis* analisada na concentração final de 1,0 mg/mL de extratos ou frações das plantas *Justicia secunda*, *Deguelia nitidula*, *Apuleia leiocarpa*, *Metrodorea flavia*, *Tabernamontana angulata*, *Ficus maxima*, e *Switenia macrophylla*; a viabilidade dos trofozoítos é calculada em porcentagem, sendo a média das triplicatas  $\pm$  desvio padrão, considera-se 100% de viabilidade para o controle. O controle de veículo (DMSO na concentração final de 0,6%) obteve  $99,10 \pm 0,80\%$  de viabilidade. (B) Atividade anti-*T. foetus* analisada na concentração final de 0,5 mg/mL de extratos ou frações das plantas *Justicia secunda*, *Deguelia nitidula*, *Apuleia leiocarpa*, *Metrodorea flavia*, *Tabernamontana angulata*, *Ficus maxima*, e *Switenia macrophylla*; a viabilidade dos trofozoítos é calculada em porcentagem, sendo a média das triplicatas  $\pm$  desvio padrão, considera-se 100% de viabilidade para o controle. O controle de veículo (DMSO na concentração final de 0,3%) obteve  $97,32 \pm 2,35\%$  de viabilidade.....192

**Figura 4:** (A) Atividade anti-*T. vaginalis* analisada na concentração final de 1,0 mg/mL de extratos ou frações das plantas *Ficus citrofolia*, *Phyllanthus brasiliensis*, *Chrysobalanus icaco*, *Apuleia leiocarpa*, *Bagassa guianensis*, *Justicia secunda*, *Manilkara huberii* e *Ficus elliotiana*, a viabilidade dos trofozoítos é calculada em porcentagem, sendo a média das triplicatas  $\pm$  desvio padrão, considera-se 100% de viabilidade para o controle. O controle de veículo (DMSO na concentração final de

0,6%) obteve  $97,53 \pm 2,46$  % de viabilidade. (B) Atividade anti-*T. foetus* analisada na concentração final de 0,5 mg/mL de extratos ou frações das plantas *Ficus citrifolia*, *Phyllanthus brasiliensis*, *Chrysobalanus icaco*, *Apuleia leiocarpa*, *Bagassa guianensis*, *Justicia secunda*, *Manilkara huberii* e *Ficus elliotiana*; a viabilidade dos trofozoítos é calculada em porcentagem, sendo a média das triplicatas  $\pm$  desvio padrão, considera-se 100% de viabilidade para o controle. O controle de veículo (DMSO na concentração final de 0,3%) obteve  $96,50 \pm 0,76$  % de viabilidade.....193

**Figura 5:** (A) Atividade anti-*T. vaginalis* analisada na concentração final de 1,0 mg/mL de óleos ou bio-óleos de: *Mauritia flexuosa*, *Bactris gasipaes*, *Astrocaryum aculeatum*, *Endopleura uchi*, *Attalea maripa*, *Euterpe oleracea*, a viabilidade dos trofozoítos é calculada em porcentagem, sendo a média das triplicatas  $\pm$  desvio padrão, considera-se 100% de viabilidade para o controle. O controle de veículo (DMSO na concentração final de 0,6%) obteve  $100,00 \pm 0,00$  % de viabilidade. (B) Atividade anti-*T. foetus* analisada na concentração final de 0,5 mg/mL de óleos ou bio-óleos de: *Mauritia flexuosa*, *Bactris gasipaes*, *Astrocaryum aculeatum*, *Endopleura uchi*, *Attalea maripa*, *Euterpe oleracea*; a viabilidade dos trofozoítos é calculada em porcentagem, sendo a média das triplicatas  $\pm$  desvio padrão, considera-se 100% de viabilidade para o controle. O controle de veículo (DMSO na concentração final de 0,3%) obteve  $100,00 \pm 0,00$  % de viabilidade.....194

## LISTA DE TABELAS

### ESTUDO DA ARTE

<b>Tabela 1.</b> Resumo dos principais estudos do Grupo de Pesquisa em Tricomonas (UFRGS) sobre atividade anti- <i>T. vaginalis</i> e anti- <i>T. foetus</i> de produtos naturais.....	36
--	----

### CAPÍTULO I

<b>Table 1.</b> Natural products from plants with trichomonacidal activity reported against human and veterinary trichomonads.....	59
--	----

<b>Table 2.</b> Isolated natural compounds with trichomonacidal activity reported against human and veterinary trichomonads.....	84
--	----

<b>Table 3.</b> Microbial-derived natural products with anti- <i>T. vaginalis</i> activity.....	99
---	----

<b>Table 4.</b> Nanotechnology-based formulations of natural products investigated against trichomoniasis.....	104
--	-----

### CAPÍTULO II

<b>Table 1.</b> Description of the collected plant materials.....	141
---	-----

<b>Table 2.</b> Description of oleoresins and essential oils.....	142
---	-----

<b>Table 3.</b> Description of plants and industrial residues crude extracts.....	143
---	-----

<b>Table 4.</b> Fractions obtained from industrial residue of mechanically pressed <i>Pentaclethra macroloba</i> seeds.....	145
---	-----

<b>Table 5.</b> Anti- <i>T. vaginalis</i> and anti- <i>T. foetus</i> activity of plants extracts and industrial residues.....	148
---	-----

<b>Table 6.</b> Anti- <i>T. vaginalis</i> and anti- <i>T. foetus</i> activity of <i>Pentaclethra macroloba</i> industrial residues and fractions obtained from industrial residue of mechanically pressed <i>Pentaclethra macroloba</i> seeds.....	149
--	-----

<b>Table 7.</b> Anti- <i>T. vaginalis</i> and anti- <i>T. foetus</i> activity of <i>Aniba roseadora</i> and linalool, the majoritary component of the essential oil.....	150
--	-----

### CAPÍTULO III

**Table 1.** Antitrichomonal activity and cytotoxicity parameters of VTA.....168

**Table 2.** *In silico* ADMET profiles predictions for Metronidazole .....168

**Table 3.** *In silico* ADMET profiles predictions for VTA.....170

### CAPÍTULO IV

**Tabela 1.** Amostras recebidas pelo GPTrico de extratos, frações, óleos e bio-  
óleos provenientes dos grupos de fase 1 do INCT.....186

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>ESTUDO DA ARTE.....</b>	<b>25</b>
<i>Trichomonas vaginalis</i> e tricomoníase urogenital.....	26
<i>Tritrichomonas foetus</i> e tricomoníase bovina.....	29
Potencial farmacológico de produtos naturais.....	33
Biodiversidade brasileira e amazônica.....	35
Produtos naturais derivados de fungos.....	40
Viridicatum toxinas.....	41
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>45</b>
Objetivo geral.....	45
Objetivo específico.....	45
<b>CAPÍTULO I: Soares, Bárbara Bortolozzo Ribeiro; Menezes, Saulo Almeida; Tasca, Tiana. Natural products with activity against human and veterinary trichomonads: an updated review. Submetido ao periódico: Journal of Natural Products.....</b>	<b>47</b>
<b>CAPÍTULO II: Soares, Bárbara Bortolozzo Ribeiro; da Silva, Lucas Alvarenga; Adam, Catarine Oliveira; Menezes, Saulo Almeida; Barata, Lauro Euclides Soares; Tasca, Tiana. Anti-<i>Trichomonas vaginalis</i> and anti-<i>Tritrichomonas foetus</i> activities from plants and industrial residues from Brazilian Amazonian region. Será submetido para: Natural Products and Bioprospecting.....</b>	<b>135</b>
<b>CAPÍTULO III: Soares, Bárbara Bortolozzo Ribeiro; Menezes, Saulo Almeida; Cardoso, Fernanda Gomes; da Silva, Fernanda Motta Ribeiro; Costa, Caroline de Moura; Silva, Denise Brentan; Tasca, Tiana. Viridicatumtoxin A exhibits potent anti-<i>Trichomonas vaginalis</i> activity and favorable <i>in silico</i> ADMET properties. Será submetido para: Fungal Biology.....</b>	<b>157</b>
<b>CAPÍTULO IV: Resultados preliminares obtidos de atividade anti-<i>Trichomonas vaginalis</i> e anti-<i>Tritrichomonas foetus</i> no screening com as amostras de produtos naturais enviadas pelos grupos de fase I do INCT – PROBIAM Pharmaceuticals</b>	

<b>Amazônia – Prospecção de biocompostos amazônicos com potencial ação contra agentes infecciosos emergentes e/ou resistentes para obtenção de produtos farmacêuticos.....</b>	<b>183</b>
<b>DISCUSSÃO GERAL.....</b>	<b>197</b>
<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>203</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>207</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>227</b>

## **INTRODUÇÃO**

A tricomoníase é uma infecção sexualmente transmissível (IST) causada pelo protozoário flagelado e extracelular *Trichomonas vaginalis*, sendo considerada a IST não viral mais comum no mundo. Apesar de manifestações clínicas relacionadas à vaginite serem comuns, 80% dos casos são assintomáticos, tanto em homens quanto mulheres.

A infecção pode causar sérias consequências, tais como: parto prematuro, aumento da taxa de aquisição e transmissão de HIV, prostatite, infertilidade, câncer cervical, câncer de próstata. Ainda mais preocupante, os poucos casos sintomáticos e notificados podem ser resistentes ao tratamento farmacológico, pois até o momento, apenas uma classe de medicamentos, os 5-nitroimidazóis – metronidazol, tinidazol e secnidazol (que possuem o mesmo mecanismo de ação) - é utilizada para o tratamento da doença. Além disso, os medicamentos disponíveis também podem causar reações adversas durante o tratamento, gerando sua interrupção precoce e assim, a terapia farmacológica acaba sendo prejudicada.

A tricomoníase bovina, causada pelo *Tritrichomonas foetus*, é transmitida durante o coito por bois assintomáticos. É uma doença que provoca grandes prejuízos financeiros, podendo chegar a 1 bilhão de dólares anualmente, nos EUA, para o setor da pecuária, devido à diminuição da produção de carne, leite e de bezerros.

Não há medicamento aprovado para tricomoníase bovina, pois o FDA proíbe o uso de 5-nitroimidazóis em animais destinados à produção de alimentos. Apesar das tentativas de uma vacina, e os animais de corte e leiteiro apresentarem produção de anticorpos, o imunizante ainda não parece suprir as necessidades para o controle da doença. Dessa forma, o descarte é indicado quando o gado está infectado.

Diante das limitações existentes, torna-se urgente o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e preventivas que apresentem maior eficácia no controle da tricomoníase bovina e humana.

De 1981 até 2019, dos 1881 medicamentos aprovados, 41,9% tiveram sua origem em produtos naturais, 20 deles sendo antiparasitários, e apenas nove deles foram derivados de produtos naturais ou constituíam produtos naturais não modificados. Por ser um país de ampla região geográfica, o Brasil possui diversas áreas com climas diferentes, e apresenta a maior biodiversidade mundial. A Amazônia ocupa metade do

território brasileiro e detém a maior floresta tropical do mundo. Em comunidades amazônicas, as plantas e óleos vegetais/essenciais são recursos utilizados para o tratamento de diversas doenças, principalmente por aquelas localidades que estão distantes de centros médicos.

Os fungos endofíticos constituem uma fonte promissora de novos compostos bioativos. A viridicatum toxina A (VTA) pode ser produzida pelos gêneros *Penicillium*, *Aspergillus* e *Paecilomyces*. Apresenta similaridade estrutural com as tetraciclinas, constituindo um metabólito policetídeo raro e é considerado um composto estruturalmente privilegiado, em virtude de sua capacidade de interagir com múltiplos alvos biológicos, sendo ativo contra cepas bacterianas resistentes e apresentando citotoxicidade em linhagens celulares neoplásicas.

Frente ao potencial farmacológico demonstrado pela VTA e à imensa diversidade vegetal ainda inexplorada no território brasileiro, especialmente na região Amazônica, torna-se evidente a relevância de investigar produtos naturais como fontes de novas moléculas bioativas, principalmente no contexto de resistência à medicamentos. A avaliação da atividade biológica de metabólitos fúngicos, como a VTA, associada ao *screening* de extratos, frações, óleos e bio-óleos provenientes de plantas amazônicas, configura uma abordagem científica promissora. Tal estratégia pode contribuir não apenas para a identificação de novos candidatos terapêuticos, mas também para a valorização sustentável da biodiversidade nacional e para o avanço no desenvolvimento de alternativas inovadoras no controle de doenças infecciosas de relevância humana e veterinária. Assim, neste trabalho as atividades anti-*T. vaginalis* e anti-*T. foetus* de extratos, óleos, bio-óleos e frações obtidos de plantas da Amazônia foram avaliadas, bem como caracterizamos a atividade anti-*T. vaginalis* da viridicatum toxina A, a fim de ampliar o arsenal de possibilidades terapêuticas baseadas em produtos naturais, buscando contribuir para a identificação de compostos promissores que possam ser desenvolvidos como alternativas aos fármacos atualmente disponíveis.



**ESTUDO DA ARTE**

## ***Trichomonas vaginalis* e tricomoníase urogenital**

O parasito *Trichomonas vaginalis* foi descrito pela primeira vez em 1836 por Alfred Donné, ao observar microrganismos móveis em secreção vaginal purulenta de uma mulher com irritação local. Contudo, apenas entre 1934 e 1939 foi estabelecido que o parasito era o agente etiológico de uma doença venérea (HARP et al. 2011).

O *T. vaginalis* é um protozoário flagelado, classificado no filo Zoomastigina, devido à presença de flagelos; na classe Parabasalia, por possuir corpo parabasal; e na ordem Trichomonadida (DYER, 1990; SCHWEBKE & BURGESS, 2004). Apresenta formato piriforme, podendo assumir conformação ameboide ou formas pseudocísticas/endoflagelares quando exposto a condições desfavoráveis à sua sobrevivência, como baixo pH e escassez de nutrientes (PEREIRA-NEVES et al. 2003; BERI et al. 2020). Apresenta exclusivamente o estágio de trofozoíto em seu ciclo de vida.

O parasito possui cerca de 9 a 7 µm, quatro flagelos anteriores e um flagelo formando a membrana ondulante, que fica livre na região posterior, os quais conferem motilidade. O núcleo é proeminente e o axóstilo, responsável por cariocinese e sustentação, atravessa o corpo celular da porção anterior até a posterior. *T. vaginalis* possui corpo parabasal, responsável pelo processamento de proteínas; vacúolos, que armazenam nutrientes; e inúmeros hidrogenossomos, responsáveis pelo metabolismo energético (HONIGBERG, 1964; NIELSEN & NIELSEN, 1975; BENCHIMOL, 2004).

Diferentemente da maioria dos eucariotos, *T. vaginalis* é um organismo amitocondriado, possuindo hidrogenossomos em substituição às mitocôndrias (LINDMARK & MULLER, 1973). Classificado como anaeróbio, utiliza metabolismo fermentativo para produção de energia, empregando carboidratos como principal fonte energética. Para neutralizar os efeitos deletérios das espécies reativas de oxigênio (EROs), expressa genes que regulam sistemas antioxidantes e reações REDOX, incluindo tiorredoxina redutases, peroxirredoxinas, superóxido dismutases e rubrerritinas (HARP et al. 2011).

Além dos carboidratos, o parasito necessita de aminoácidos, nucleotídeos púricos e pirimidínicos, ferro e sais inorgânicos. Uma vez que não é capaz de sintetizar purinas, pirimidinas e determinados lipídeos *de novo*, obtém esses compostos por meio da

fagocitose de bactérias, eritrócitos e fragmentos de células epiteliais vaginais, que constituem importantes fontes nutricionais (NIELSEN & NIELSEN, 1975; MACK & MULLER, 1980; ROSSET et al. 2002; BENCHIMOL, 2004; SUTAK et al. 2004; FICHOROVA et al. 2006; CARLTON et al. 2007; SOODS & KAPIL, 2008). O ferro desempenha papel central no funcionamento de enzimas hidrogenossomais envolvidas no metabolismo fermentativo e na produção de energia, como a piruvato-ferredoxina oxidorreductase (PFOR) e a ferredoxina. *T. vaginalis* adquire ferro proveniente da lactoferrina, presente em eritrócitos e células epiteliais (MORENO-BRITO et al. 2005; TORRES-ROMERO & ARROYO, 2009). A conformação ameboide do parasito favorece tanto a aquisição de nutrientes quanto a adesão às células hospedeiras por meio da formação de pseudópodes (HONIGBERG & BRUGEROLLE, 1990).

Os seres humanos constituem os hospedeiros naturais de *T. vaginalis* e o parasito é incapaz de sobreviver fora do organismo humano pois não apresenta forma cística (SCHWEBKE & BURGESS, 2004). Após fixar-se à mucosa do trato genital inferior feminino ou à uretra e próstata masculinas, o protozoário multiplica-se por fissão binária longitudinal. A transmissão ocorre por meio de relações sexuais desprotegidas, uma vez que o parasito permanece na vagina e no orifício uretral (CDC, 2024).

A tricomoníase é considerada a infecção sexualmente transmissível (IST) não viral mais prevalente no mundo. Dados da OMS, referentes a 2016, estimaram prevalência de 0,6% em homens e 5,3% em mulheres entre 15 e 49 anos, com aproximadamente 156 milhões de novos casos anuais. Entretanto, esses números são subestimados, considerando que cerca de 80% das infecções são assintomáticas (POOLE & MCCLELLAND, 2013; ROWLEY et al. 2019; WORKOWSKI et al. 2021). A escassez de estudos epidemiológicos e a ausência de notificação compulsória contribuem para a subestimação dos dados disponíveis na literatura. Ademais, LINDROSE et al. 2022 observou maior prevalência de *T. vaginalis* em indivíduos que procuram serviços de diagnóstico para ISTs, reforçando a importância da inclusão da tricomoníase em políticas de educação sexual.

O diagnóstico pode ser realizado por exame direto a fresco, método amplamente utilizado, porém com baixa sensibilidade (50%), utilizando secreção vaginal, uretral ou urina como amostras. O padrão ouro no diagnóstico corresponde às técnicas de

amplificação de ácidos nucleicos (TAAN), que apresentam maior sensibilidade e especificidade, embora pouco utilizadas na prática clínica devido ao alto custo e necessidade de equipamentos e pessoal especializado (SCHWEBKE et al. 2004; BAUR et al. 2017).

Clinicamente, a manifestação aguda da tricomoníase em mulheres sintomáticas caracteriza-se por corrimento vaginal purulento e fétido, dor abdominal, disúria e prurido vulvar. Um achado característico da infecção é a presença de pontos hemorrágicos no cérvix, denominada *colpitis macularis* ou cérvix com “aspecto de morango”; no entanto, ocorre somente em 2-5% das pacientes (MENEZES et al. 2016; GRAVES et al. 2020). Em homens, a infecção é geralmente assintomática, e raramente podem ocorrer complicações como uretrite purulenta, epididimite e prostatite.

Casos assintomáticos tendem a assumir caráter crônico, favorecendo a disseminação do parasito e o desenvolvimento de complicações, incluindo doença inflamatória pélvica, infertilidade, parto prematuro e baixo peso do bebê ao nascer, câncer cervical e de próstata. Além disso, a infecção promove desequilíbrio da microbiota genital, aumentando a suscetibilidade à coinfeção por outros patógenos, como *Neisseria gonorrhoeae* e *Herpes simplex vírus* tipos 1 e 2 (ALLSWORTH et al. 2009; NÖEL et al. 2010; POOLE & MCCLELLAND, 2013; WORKOWSKI et al. 2021).

Adicionalmente, a tricomoníase eleva o risco de aquisição e transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Em Mombasa, Quênia, mulheres com tricomoníase apresentaram risco 1,5 vezes maior de adquirir HIV quando comparadas às não infectadas (SORVILLO et al. 2001; MCCLELLAND et al. 2007; MASHA et al. 2019). Esse aumento de susceptibilidade está relacionado à resposta pró-inflamatória na mucosa cérvico-vaginal, alterações no pH e na microbiota normal, bem como à supressão da imunidade inata local (MAKAROVA et al. 2017). O parasito também promove danos à monocamada epitelial do trato genital, recrutamento de linfócitos T CD4+ e macrófagos para a mucosa cervical e vaginal, além de secretar cisteína peptidases capazes de degradar o inibidor de protease leucocitária secretória (SLPI), proteína importante na proteção da mucosa contra patógenos e na prevenção da infecção pelo HIV (GILBERT et al. 2000; ALVAREZ-SÁNCHEZ et al. 2007).

O metronidazol, introduzido em 1959, foi o primeiro medicamento aprovado para o tratamento da tricomoníase. Posteriormente, outros compostos da mesma classe, como tinidazol (2004) e secnidazol (2021), também foram aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA). Os nitroimidazóis são pró-fármacos que atravessam a membrana do parasito por difusão e atuam no hidrogenossomo e no citoplasma, onde as enzimas PFOR e hidrogenase, nitroreduases promovem a redução do grupo nitro, ativando a molécula. Esse processo resulta na formação de radicais citotóxicos e na morte do parasito (KULDA, 1999; LAND et al. 2001; LEMKE, 2008; HARP et al. 2011).

Apesar da eficácia inicial, falhas terapêuticas foram observadas três anos após a introdução do metronidazol no mercado, principalmente associadas a isolados resistentes aos 5-nitroimidazóis, que compartilham o mesmo mecanismo de ação. O abandono do tratamento pelo paciente devido a efeitos adversos, como hipersensibilidade, cefaleia, rash cutâneo, urticária e febre, também contribuiu para a persistência da infecção e disseminação de cepas resistentes. Atualmente, não existem programas específicos para rastreamento sistemático de isolados de *T. vaginalis* resistentes ou de falhas terapêuticas, e não existe outra classe medicamentosa que substitua os 5-nitroimidazóis para realização de tratamento da tricomoníase.

A resistência pode ser classificada como aeróbica ou anaeróbica (KULDA et al. 1993). A resistência aeróbica, observada clinicamente, associa-se ao aumento da concentração intracelular de oxigênio, que favorece a oxidação, em vez da redução, dos grupos nitro ativos (CONRAD et al. 2013; YARLET et al. 1986), enquanto a resistência anaeróbica, induzida experimentalmente, está relacionada a longos períodos de cultivo *in vitro*, que resultam na diminuição da atividade das enzimas hidrogenossomais responsáveis pela ativação dos 5-nitroimidazóis (RIGO & TASCA, 2020).

### ***Tritrichomonas foetus* e tricomoníase bovina**

As primeiras observações de *Tritrichomonas foetus*, agente etiológico da tricomoníase bovina e da tricomoníase felina, foram realizadas por Kunstler e por Mazzanti, entre os anos de 1988 e 1990, após o abate de duas vacas e uma novilha que apresentavam infertilidade. Vinte e oito anos depois, Riedmüller nomeou o parasito como *Trichomonas foetus*, ao publicar seu estudo com 105 fetos abortados, sendo que

nove deles envolviam infecção pelo protozoário. Posteriormente, com base na estrutura do parasito e a presença de três flagelos, Wenrich e Emmerson estabeleceram a denominação *Tritrichomonas foetus* (MORGAN, 1947). Nos Estados Unidos, o primeiro caso relatado de tricomoníase bovina foi descrito por EMMERSON (1932), ao verificar a presença dos parasitos em esfregaços vaginais observados ao microscópio, provenientes de duas vacas consideradas inférteis.

Do ponto de vista taxonômico, *Tritrichomonas foetus* pertence à família Trichomonadidae, ordem Trichomonadida e filo Parabasalia (BRUGEROLLE & LEE, 2000). Morfologicamente, apresenta formato piriforme, com uma extremidade arredondada e outra pontiaguda, medindo aproximadamente 10–20 µm de comprimento. Possui quatro flagelos — três anteriores livres e um posterior, que se estende em direção à formação da membrana ondulante — além de membrana ondulante bem desenvolvida e axóstilo, estrutura responsável pela sustentação do parasito. Trata-se de um organismo amitocondriado, que apresenta hidrogenossomos distribuídos ao longo dos axóstilos, regulando seu metabolismo energético (HONIGBERG & BRUGEROLLE, 1990). A forma predominante é o trofozoíto, embora possa formar pseudocistos em condições adversas, e recentemente foi descrita a forma cística, uma fase crítica no seu ciclo de transmissão, com implicações significativas para estratégias terapêuticas e de diagnóstico em parasitologia veterinária (PEREIRA-NEVES et al. 2003; CÓCERES et al. 2025).

O metabolismo de *T. foetus* é fermentativo, com produção de acetato, succinato, glicerol e CO<sub>2</sub>, sendo ainda capaz de produzir H<sub>2</sub> em condições anaeróbicas (LINDMARK et al. 1989). A patogenicidade do parasito está relacionada, entre outros fatores, à disponibilidade local de ferro, nutriente que consegue adquirir a partir da transferrina e da lactoferrina do hospedeiro (KULDA & BUDILOVA, 1977; TACHEZY et al. 1996). Esses aspectos metabólicos e fisiológicos contribuem diretamente para sua adaptação ao ambiente do trato reprodutivo e para o estabelecimento da infecção.

A transmissão de *T. foetus* em bovinos ocorre principalmente durante o coito entre vacas e touros, sendo a inseminação artificial também um possível meio de disseminação. Embora o parasito não infecte o sêmen propriamente dito, pode ocorrer

contaminação quando o fluido prepucial é coletado juntamente com o ejaculado e transferido para a vagina. Destaca-se ainda que *T. foetus* apresenta capacidade de sobreviver ao congelamento de forma semelhante aos espermatozoides (RIBEIRO et al. 2021). Em gatos, por sua vez, a transmissão ocorre pela via fecal-oral, estando associada a quadros de diarreia (ŠLAPETA et al. 2012).

Nos touros, o parasito localiza-se principalmente no prepúcio, na uretra distal e nas secreções do revestimento epitelial do pênis. A maioria dos casos é assintomática; contudo, na fase aguda, podem ocorrer inflamação, edema prepucial e secreção mucopurulenta. Ainda assim, a infecção tende a ser autolimitada, com desaparecimento dos sintomas em aproximadamente duas semanas (HONIGBERG, 1978). Assume-se que touros jovens (abaixo de 3 anos) permanecem infectados por períodos mais breves. Entretanto, a partir dos 3–4 anos de idade, o desenvolvimento das criptas epiteliais do pênis favorece a formação de um ambiente microaerófilo adequado à sobrevivência do parasito, possibilitando o estabelecimento de infecção crônica (RAE & CREWS, 2006; PETER, 1997). Nas fêmeas, durante o estro (pico de fertilidade), o parasito atinge o colo uterino, ocorrendo colonização do trato genital em um período de 1 a 2 semanas, e a infecção acaba interferindo no desenvolvimento embrionário (CLARK et al. 1983; BONDURANT, 1985). Outros sintomas nas fêmeas, são: cervicite, infertilidade e morte embrionária precoce (BONDURANT, 1997; COBO et al. 2011; BOGGAN et al. 2024). Aborto e piometra são considerados os primeiros sinais clínicos em vacas infectadas por *T. foetus*, embora se estime que ocorram em menos de 5% das fêmeas infectadas (KIMSEY, 1980).

O diagnóstico da tricomoníase bovina requer a coleta de amostras de esmegma prepucial dos machos e de muco cervicovaginal das fêmeas, sendo recomendado que os touros permaneçam em repouso sexual por, no mínimo, uma semana antes da coleta. As amostras podem ser analisadas a fresco em microscopia ou submetidas a análises moleculares, sendo a reação em cadeia da polimerase considerada o padrão-ouro diagnóstico (NICKEL et al. 2002; DABROWSKA et al. 2019). Contudo, o diagnóstico apresenta desafios importantes, especialmente devido à possibilidade de contaminação das amostras de esmegma por fezes, sangue, sêmen ou urina (MENDOZA-IBARRA et al. 2012).

No que se refere ao tratamento, a classe dos 5-nitroimidazóis constitui a única opção terapêutica disponível para tricomoníase bovina, sendo seu uso proibido em animais produtores de alimentos em diversos países, portanto, não há medicamentos aprovados para uso em bovinos (LOVE et al. 2017; LÓPEZ et al. 2023). Diante da suspeita da doença, recomenda-se a testagem de todo o rebanho, o isolamento de vacas que apresentaram aborto e secreção uterina, bem como a vacinação das fêmeas com a única vacina aprovada pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) contra a tricomoníase, a TrichGuard™, composta por protozoários inativados. O protocolo vacinal consiste em duas injeções subcutâneas com intervalo de 2 a 4 semanas antes da estação de monta, seguidas de reforço anual quatro semanas antes de cada nova estação. Contudo, a vacina não confere imunidade duradoura nem previne a infecção, apenas reduz sua gravidade e duração. Além disso, não é eficaz em machos, que permanecem sem alternativa terapêutica, motivo pelo qual grande parte dos animais positivos é encaminhada para abate (KVASNICKA & HALL, 1999; CORBEIL et al., 2003; RAE & CREWS, 2006; EDMONDSON et al. 2017; ORTEGA-MORA et al. 2022).

Diante desse cenário, a tricomoníase bovina destaca-se como uma das enfermidades de maior impacto na produção pecuária, sobretudo em razão de seus efeitos sobre a eficiência reprodutiva. A redução no número de vacas prenhas resulta em menor quantidade de bezerros nascidos ou em bezerros com menor peso ao nascimento, além de acarretar custos adicionais com testes diagnósticos, descarte de machos infectados e reposição de animais inférteis (YAO, 2021). Esses dados são preocupantes visto que não existe tratamento nem vacina eficazes e a monta natural ainda é a escolha predominante de reprodução utilizada no Brasil (80%) (SILVA et al. 2022; SANTOS et al. 2025).

Dados de prevalência reforçam a magnitude do problema: na Austrália, foram observadas prevalências de 15,4%, 13,8% e 11,4% nas regiões do Território Norte, Queensland e Austrália Ocidental, respectivamente (IRONS et al. 2022). Nos Estados Unidos, RAE et al. (2004) identificaram prevalência de 6% de touros infectados com *T. foetus* em uma amostra de 1984 animais de três rebanhos na Flórida; dentro dos rebanhos, a prevalência alcançou 30,4%, o que corresponde a pelo menos um touro

infectado por rebanho. Como consequência, os prejuízos financeiros são expressivos, estimados em até 1 bilhão de dólares nos EUA (FUCHS et al., 2017; MARTIN et al. 2021; GIFFORD et al. 2022; ABDEL-GLIL et al. 2024). No Brasil, *T. foetus* já foi detectado nos estados do Rio Grande do Sul (CARLI et al. 2022), Alagoas (NASCIMENTO et al. 2018), Paraíba (FILHO et al. 2015), Pernambuco (DE OLIVEIRA et al. 2015) e Minas Gerais (BOTELHO et al. 2018). Esses dados são preocupantes, uma vez que ainda não há tratamento eficaz ou vacina disponível, e a monta natural permanece como o principal método reprodutivo utilizado (80%) (SILVA et al. 2022).

Portanto, tanto a tricomoníase humana, causada por *T. vaginalis*, quanto a tricomoníase bovina, associada a *T. foetus*, configuram importantes desafios sanitários, com repercussões clínicas, epidemiológicas e econômicas expressivas. Em humanos, a elevada prevalência, o caráter frequentemente assintomático e a associação com outras IST agravam o impacto da doença. Na pecuária, as perdas reprodutivas e os prejuízos financeiros reforçam a relevância do problema no contexto produtivo. A dependência exclusiva dos 5-nitroimidazóis, somada ao surgimento de isolados resistentes de *T. vaginalis* e à ausência de tratamentos aprovados e eficazes para *T. foetus* em bovinos, evidenciam a limitação das estratégias terapêuticas atualmente disponíveis. Assim, a busca por novas abordagens farmacológicas torna-se não apenas pertinente, mas urgente. O desenvolvimento de alternativas terapêuticas seguras e eficazes é essencial para reduzir a persistência das infecções, conter sua disseminação e minimizar seus impactos na saúde humana e na produção animal.

### **Potencial farmacológico de produtos naturais**

O conhecimento acerca do uso de plantas medicinais foi construído historicamente a partir da observação empírica e da experimentação humana ao longo de séculos. Esse processo envolveu práticas baseadas em tentativa e erro, incluindo a avaliação da palatabilidade e, em alguns casos, efeitos adversos graves ou letais (HICKS, 1966). O primeiro registro do uso de produtos naturais remonta a 2600 a.C., em escritos cuneiformes dos povos mesopotâmicos, que descreviam a utilização de óleos de espécies como *Cupressus sempervirens* e *Commiphora* sp. no tratamento de

tosses, inflamações e resfriados. Outros documentos históricos, como o Papiro de Ebers (2900 a.C.), a Matéria Médica Chinesa (1100 a.C.) e o Herbário Tang (659 d.C.), também relatam o emprego de produtos naturais no tratamento de enfermidades, incluindo descrições de formulações e modos de uso (CRAGG & NEWMANN, 2005).

Esse acúmulo de conhecimento empírico precedeu a compreensão dos princípios ativos responsáveis pelos efeitos terapêuticos observados. Com o avanço da química e da farmacologia, tornou-se possível identificar que tais propriedades estão associadas à presença de compostos bioativos específicos, dentre os quais se destacam os metabólitos secundários. Esses compostos apresentam biossíntese frequentemente específica de determinados organismos ou associada a características particulares de uma espécie, desempenhando papel relevante na interação com o ambiente. Embora não estejam diretamente envolvidos nos processos essenciais de crescimento, desenvolvimento ou reprodução, os metabólitos secundários contribuem para estratégias adaptativas, como mecanismos de defesa contra predadores e outros estressores ambientais, favorecendo a sobrevivência do organismo (MAPLESTONE et al. 1992; DEWICK, 2002; COLEGATE et al. 2008).

Diversos metabólitos naturais apresentam importância histórica na terapêutica moderna. A salicina, isolada da casca de *Salix alba* L., originou a síntese do ácido acetilsalicílico, um anti-inflamatório não esteroideamente utilizado. A digitoxina, proveniente de *Digitalis purpurea* L., é um glicosídeo cardiotônico que atua na melhora da contratilidade cardíaca. Já a quinina, isolada de *Cinchona succirubra* Pav. ex Klotsh, foi empregada por séculos no tratamento da malária, febre e outros distúrbios, sendo aprovada pelo FDA apenas em 2004 (DER MARDEROSIAN & BEUTLER, 2003). Outro exemplo é o antimalárico artemisinina, derivada da planta *Artemisia annua*, descoberto na década de 70, e no ano de 2015 a farmacologista chinesa Dra. Tu Youyou recebeu o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina pela sua contribuição (SU et al. 2015; NOBEL PRIZE OUTRESEARCH, 2026).

Apesar do reconhecido potencial terapêutico dos produtos naturais, o desenvolvimento de fármacos derivados dessas fontes ainda enfrenta desafios significativos, incluindo questões relacionadas ao acesso e uso de recursos biológicos, barreiras técnicas na triagem — muitas vezes restrita a modelos *in vitro* —, dificuldades

no isolamento e caracterização de compostos e limitações quanto à produção em escala e abastecimento (CONRADO et al. 2024).

### **Biodiversidade brasileira e amazônica**

A biodiversidade brasileira representa um recurso estratégico de grande relevância para a prospecção de compostos bioativos. Aproximadamente 20% de todas as espécies vivas conhecidas e 22% das plantas terrestres descritas mundialmente encontram-se no Brasil, que abriga seis biomas continentais — Caatinga, Mata Atlântica, Cerrado, Floresta Amazônica, Pampa e Pantanal — além da chamada Amazônia Azul, correspondente aos 7.367 km de extensão do litoral brasileiro (CASTRO et al. 2017; VALLI et al. 2018; SAVI et al. 2019).

A riqueza biológica nacional já resultou no desenvolvimento de medicamentos disponíveis no mercado. O Acheflan®, fitoterápico produzido integralmente no Brasil, é obtido a partir do óleo volátil de *Varronia curassavica* Jacq. (Boraginaceae), planta do litoral da Mata Atlântica, tendo o  $\alpha$ -humuleno como princípio ativo, com atividade anti-inflamatória (MARTIM et al. 2021). O Fitoscar® é uma pomada à base de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville, espécie do Cerrado conhecida como “barbatimão”, indicada para cicatrização de lesões cutâneas (RIBEIRO et al. 2022). De forma mais ampla, entre 1981 e 2019, aproximadamente 41.9% dos fármacos aprovados para uso humano foram derivados, direta ou indiretamente, de fontes naturais (NEWMAN & CRAGG, 2020).

Dentre os biomas brasileiros, a Amazônia destaca-se pela expressiva diversidade biológica e pelo conhecimento tradicional acumulado por suas comunidades, configurando-se como um importante repositório de soluções terapêuticas naturais (RODRIGUES et al. 2025). Espécies de gêneros como *Casearia*, *Croton* e *Physalis* apresentaram  $IC_{50} < 1,0 \mu\text{g/mL}$  contra formas amastigotas ou promastigotas de *Leishmania* spp. (MENEGUETTI et al. 2015). Extratos de *Andropogon leucostachyus*, *Croton cajucara*, *Miconia nervosa*, *Xylopia amazonica*, *Paullinia cupana* e *Zanthoxylum djalma-batistae* demonstraram atividade antiplasmódica (LIMA et al. 2015). Além disso, compostos como elipticina (*Aspidosperma vargasii*), orinocinolídeo (*Simaba orinocensis*) e quassinoide (*Quassia amara*) exibiram potente atividade

antimalárica, inclusive contra cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes à cloroquina (CALDERON, 2009).

Pesquisas conduzidas em diferentes regiões do mundo têm avaliado a atividade de compostos naturais frente a *T. vaginalis* e *T. foetus*. GHANADIAN et al. (2023) observaram que o carnosol, isolado de *Salvia abrotanoides*, apresentou atividade anti-*T. vaginalis*, com  $IC_{50} = 675 \mu\text{g/mL}$ . O flavonoide wogonina, extraído de *Scutellaria havanensis*, demonstrou  $IC_{50} = 56 \mu\text{M}$  contra *T. vaginalis* (FERNÁNDEZ-CALIENES et al. 2016). Além disso, tomatina,  $\alpha$ -solanina e  $\alpha$ -chaconina exibiram atividade tanto contra *T. vaginalis* quanto contra *T. foetus* (LIU et al. 2016; FRIEDMAN et al. 2018). O nosso grupo de pesquisa (Grupo de Pesquisa em Tricomonas, GPTrico) já avaliou o potencial de diversas plantas e compostos naturais que desempenharam atividade anti-*T. vaginalis* e/ ou anti-*T. foetus*, e os dados publicados foram reunidos na Tabela 1. No capítulo I desta dissertação, encontra-se o Artigo de Revisão, que aborda os principais estudos encontrados entre os anos de 2016 a 2026 relacionados à atividade de produtos naturais anti-*T. vaginalis*, *T. foetus* e *T. gallinae*.

Entretanto, apesar do amplo potencial terapêutico já demonstrado, não foram identificados, na literatura, estudos que investigaram especificamente o potencial bioativo de plantas amazônicas contra estes parasitos. No capítulo II desta dissertação encontra-se um manuscrito com os dados obtidos sobre o potencial de extratos e óleos essenciais de plantas e de resíduos madeireiros provenientes da Amazônia que desempenharam atividade anti-*T. vaginalis* e anti-*T. foetus*, e no Capítulo IV, um compilado dos resultados obtidos de atividade anti-*T. vaginalis* e anti-*T. foetus* de óleos, bio-óleos, frações e extratos de plantas provenientes da Amazônia.

**Tabela 1.** Resumo dos principais estudos do Grupo de Pesquisa em Tricomonas (UFRGS) sobre atividade anti-*T. vaginalis* e anti-*T. foetus* de produtos naturais.

Produto natural	Patógeno testado	Observações	Referência
Alcaloides candimina e licorina extraídos dos bulbos de <i>Hippeastrum morelianum</i>	<i>T. vaginalis</i>	MIC: N.D. IC <sub>50</sub> : N.D. MECANISMO DE AÇÃO: inibição das atividades de	GIORDANI et al. 2010 A and B

		NTPDase e ecto-5'-nucleotidase; interrupção do ciclo celular; morte celular por paraptose	GIORDANI et al. 2011 VIEIRA et al. 2011
Extrato de <i>Hypericum polyanthemum</i>	<i>T. vaginalis</i>	<b>MIC:</b> N.D. <b>IC<sub>50</sub>:</b> derivado floroglucinol - 121,96 µM Benzopirano - 226,50 µM HP2 - 833,65 µM HP3 - 1230,40 µM <b>MECANISMO DE AÇÃO:</b> N.D.	CARGNIN et al. 2012.
Frações obtidas de micélios de fungos associados a organismos marinhos da costa Sul do Brasil: <i>H. lixii</i> , <i>Simplicillium lanosoniveum</i> , <i>Penicillium citrinum</i> , <i>Aspergillus versicolor</i> , <i>Aspergillus oryzae</i> , <i>Penicillium</i> sp.	<i>T. vaginalis</i>	<b>MIC:</b> 2,5 mg/mL a 20 mg/mL <b>IC<sub>50</sub>:</b> N.D. <b>MECANISMO DE AÇÃO:</b> N.D.	SCOPEL et al. 2012
<i>Polygala decumbens</i>	<i>T. vaginalis</i>	<b>MIC:</b> 1,56 mg/mL <b>IC<sub>50</sub>:</b> N.D. <b>MECANISMO DE AÇÃO:</b> N.D.	FRASSON et al. 2012
Extratos de espécies <i>Passiflora Quillaja</i> e <i>Ilex</i> contendo saponinas	<i>T. vaginalis</i>	<b>MIC:</b> 0,025% a 0,1% <b>IC<sub>50</sub>:</b> N. D. <b>MECANISMO DE AÇÃO:</b> N. D.	ROCHA et al. 2012
Extratos aquosos de <i>Verbena</i> sp. e <i>Campomanesia xanthocarpa</i>	<i>T. vaginalis</i>	<b>MIC:</b> 4.0 mg/mL <b>IC<sub>50</sub>:</b> N.D. <b>MECANISMO DE AÇÃO:</b> N.D.	BRANDELLI et al., 2013

Bactérias associadas a <i>Rhipicephalus (Boophilus) microplus</i>	<i>T. foetus</i> e <i>T. vaginalis</i> (sem atividade)	<b>MIC:</b> N.D. <b>IC<sub>50</sub>:</b> N. D. <b>MECANISMO DE AÇÃO:</b> N.D.	ZIMMER, et al. 2013
Extrato de <i>Vitis labrusca</i>	<i>T. vaginalis</i>	<b>MIC:</b> N.D. <b>IC<sub>50</sub>:</b> N.D. <b>MECANISMO DE AÇÃO:</b> N.D.	SERPA et al. 2014
Extrato de folhas de <i>Manilkara rufula</i> : saponina	<i>T. vaginalis</i>	<b>MIC:</b> 0,5 mg/mL <b>IC<sub>50</sub>:</b> N.D. <b>MECANISMO DE AÇÃO:</b> Lise da membrana do parasito	DE BRUM VIEIRA et al. 2017
Própolis marrom brasileiro	<i>T. vaginalis</i>	<b>MIC:</b> 400 µg/mL <b>IC<sub>50</sub> (frações):</b> 2,32-3,80 µg/mL <b>MECANISMO DE AÇÃO:</b> N.D.	DE OLIVEIRA DEMBOGURS KI et al., 2018
Frutos de <i>P. microphylla</i>	<i>T. vaginalis</i>	<b>MIC:</b> N.D. <b>IC<sub>50</sub>:</b> Fração rica em taninos M5: 70,41 µg/mL e M10: 142,1 µg/mL, <b>MECANISMO DE AÇÃO:</b> N.D.	SILVA et al. 2020
Extrato de <i>Pterocaulon balansae</i> rico em cumarina	<i>T. vaginalis</i>	<b>MIC:</b> 30 µg/mL <b>IC<sub>50</sub>:</b> 3,2 µg/mL <b>MECANISMO DE AÇÃO:</b> N.D.	BRASIL et al. 2021
Fase orgânica do caldo de <i>Aspergillus niger</i> e o complexo <i>Trichoderma harzianum/Hypocrea lixii</i>	<i>T. vaginalis</i>	<b>MIC:</b> <i>A. niger</i> - 2,0 mg/mL, complexo <i>Trichoderma harzianum/Hypocrea lixii</i> – 1,0 mg/mL	SENGER et al. 2022

		<b>IC<sub>50</sub></b> : N.D. <b>MECANISMO DE AÇÃO</b> : N.D.	
Seis espécies de fungos: frações aquosa, metanólica e orgânica de <i>Trichoderma longibrachiatum</i> (FMPV51); <i>Penicillium citrinum</i> (FMPV15); <i>Aspergillus autoafricans</i> (FMPV24); <i>Aspergillus tamarii</i> (FMPV25); <i>Aspergillus welwitschiae</i> (FMPV28); e frações aquosa e orgânica do fungo <i>Trichoderma asperellum</i> (FMPV23)	<i>T. vaginalis</i>	<b>MIC</b> : Extrato bruto de <i>P. citrinum</i> (FMPV15) - 0,5 mg/mL <i>T. longibrachiatum</i> (FMPV51) – N.D. <b>IC<sub>50</sub></b> : Extrato bruto de <i>P. citrinum</i> (FMPV15) - 0,26 mg/mL <i>T. longibrachiatum</i> (FMPV51) – 0,98 mg/mL <b>MECANISMO DE AÇÃO</b> : N.D.	ENDRES et al. 2022
<i>Eugenia gracillima</i> , <i>Eugenia pohliana</i> , <i>Myrciaria floribunda</i> , e <i>Psidium myrsinites</i> (EOEg, EOEp, EOMf e EOPm)	<i>T. vaginalis</i>	<b>MIC</b> : EOEg – 500 µg/mL, EOEp – 500 µg/mL EOMf – 500 µg/mL EOPm – 500 µg/mL <b>IC<sub>50</sub></b> : EOEg – 185,6 µg/mL, EOEp – 257,8 µg/mL EOMf – 162,9 µg/mL EOPm – 179,6 µg/mL <b>MECANISMO DE AÇÃO</b> : N.D.	ALMEIDA DE MENEZES et al. 2022
Extratos de <i>Ximenia americana</i> , <i>Anadenanthera colubrina</i> var. Cebil, <i>Myracrodruon urundeuva</i> , <i>Schinopsis brasiliensis</i> , <i>Cedrela</i> sp., <i>Commiphora leptophloeos</i> , <i>Hymenaea courbaril</i> , <i>Sideroxylon</i>	<i>T. vaginalis</i> e <i>T. foetus</i>	<b>MIC</b> : N.D. <b>IC<sub>50</sub></b> : 0,68 mg/mL a 0,83 mg/mL <b>MECANISMO DE AÇÃO</b> : N.D.	SILVA et al. 2024

<i>obtusifolium</i> e <i>Amburana cearensis</i> . E uma mistura de extratos vegetais seguindo os métodos da medicina tradicional			
---	--	--	--

\* N.D.: Não Determinado.

### Produtos naturais derivados de fungos

Fungos endofíticos são aqueles que conseguem habitar diversos tecidos vegetais em alguma fase de seu ciclo de vida, sem causar sintomas ou danos aos hospedeiros, sendo uma fonte importante de metabólitos secundários bioativos, derivados da interação entre fungo e planta (KAUL et al. 2012; SUNITHA et al. 2013). Espécies do gênero *Penicillium*, *Epicoccum*, *Fusarium*, *Chaetomium*, *Trichoderma*, *Curvularia* e *Piriformospora* possuem a capacidade de melhorar a tolerabilidade das plantas em que se hospedam, contra estresses bióticos e abióticos (MASTOURI et al. 2010; MURPHY et al. 2014).

Alexander Fleming, no ano de 1929, contribuiu para um acontecimento mundialmente histórico: a descoberta da penicilina, derivada do fungo *Penicillium notatum*, com um alto rendimento, salvou milhares de vidas (MANN, 1994). A Vancomicina, outro antimicrobiano, isolada no ano de 1953 por Edmund Kornfeld, é proveniente de culturas de *Amycolatopsis orientalis* (BUTLER, 2004), sendo ativo contra gram-positivos, gram-negativos, micobactérias e fungos. Já a eritromicina, isolada de *Saccharopolyspora erythraea*, possui atividade contra cocos e bacilos gram-positivos (DEWICK, 2002; BUTLER, 2004). Isolado dos corpos de frutificação e esporos do fungo *Ganoderma lucidum*, o ácido ganodérico  $\beta$  demonstrou ser ativo em proteases de HIV-1, de forma significativa (MIN et al. 1998). O medicamento Adriamicina®, possui como princípio ativo a doxorubicina, isolada de *Streptomyces peucetius*, sendo utilizado para tratar alguns tipos de cânceres, como linfomas, sarcomas de tecidos moles e ósseos, entre outros (DEWICK, 2002; BUTLER, 2004).

Apesar da reconhecida capacidade biossintética desses organismos em produzir metabólitos secundários estruturalmente diversos e biologicamente ativos, nenhum composto de origem fúngica foi consolidado como antiparasitário para uso clínico humano ou veterinário. Entretanto, conforme discutido na revisão apresentada no

Capítulo I desta dissertação, estudos experimentais têm identificado metabólitos fúngicos com atividade antiparasitária promissora, especialmente em modelos *in vitro*, visando ampliar o repertório de candidatos terapêuticos frente às limitações dos tratamentos atualmente disponíveis e ao crescente problema da resistência aos medicamentos atuais.

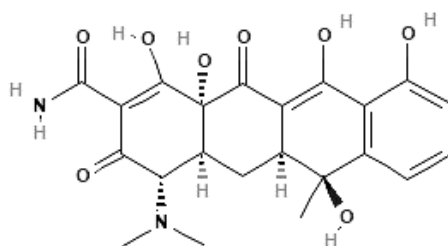
### **Viridicatum toxinas**

Entre os candidatos promissores derivados de fungos, destacam-se as viridicatum toxinas, metabólitos secundários produzidos por *Paecilomyces* sp. e *Penicillium* sp. As viridicatum toxinas são compostos raros, estruturalmente relacionados às tetraciclinas, classificados como policetídeo-isoprenoides. Essas moléculas compartilham um núcleo tetracíclico de carboxamida semelhante ao das tetraciclinas (FIGURA 1). Apesar das similaridades estruturais, as viridicatum toxinas (FIGURA 2 (1)) apresentam características químicas distintas. A principal diferença reside na presença de uma porção espiro formada por duas unidades isoprenoides, responsável pela geração de dois anéis adicionais na molécula. Ademais, diferentemente das tetraciclinas, as viridicatum toxinas não apresentam o grupo 4-dimetilamino em sua estrutura química (HUTCHISON et al. 1973; KABUTO et al. 1976; ZHENG et al. 2008).

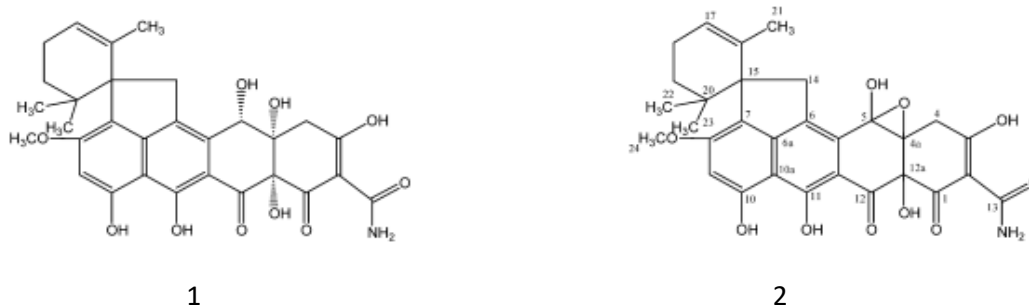
Embora compartilhem elementos estruturais, tetraciclinas e viridicatum toxinas diferem quanto à origem e ao espectro de ação. As tetraciclinas são derivadas de bactérias, e não de fungos (LI et al. 2020), e apresentam amplo espectro contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (CHOPRA & ROBERTS et al. 2001). Em contraste, as viridicatum toxinas demonstram atividade antimicrobiana significativa, com valores de concentração inibitória mínima (MIC) variando entre faixas micromolares e nanomolares, especialmente contra bactérias Gram-positivas resistentes, como *Enterococcus* resistente à vancomicina (VRE), *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e resistentes a quinolonas (QRSA) (ZHENG et al. 2008; LI et al. 2020).

A viridicatum toxina B (VTB), igualmente isolada de *Penicillium* sp., corresponde a um epóxido derivado da viridicatum toxina A (VTA) e demonstrou atividade expressiva contra MRSA e QRSA, bem como contra outras bactérias

cl clinicamente relevantes, como *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus pneumoniae* (ZHENG et al. 2008) (Figura 2 (2)).



**Figura 1:** Estrutura molecular de tetraciclina. (Fonte: Adaptado de NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2026)



**Figura 2:** Estrutura molecular da Viridicatum toxina A (1) e da Viridicatum toxina B (2). (Fonte: Adaptado de ZHENG et al. 2008)

Posteriormente, novos membros dessa classe estrutural foram identificados. SHANG et al. (2015) relataram que uma cultura de *Paecilomyces* (CMB-MF010) foi capaz de produzir, além de VTA (HUTCHISON et al. 1973) e VTB (ZHENG et al. 2008), também as viridicatum toxinas D (VTD), E (VTE) e F (VTF). O fracionamento da fase sólida dessa cultura resultou ainda no isolamento de espirohexalina (INOKOSHI et al. 2013), previridicatumtoxina (CHOOI et al. 2012) e viridicatum toxina C (VTC), completando os membros atualmente conhecidos dessa classe.

No que se refere à atividade citotóxica em células neoplásicas, SHANG et al. (2015) demonstraram que as viridicatum toxinas apresentaram efeitos promissores em linhagens tumorais humanas, incluindo NHCI-H460 (pulmão), KB3-1 (colo de útero) e SW620 (cólon). Destacam-se especialmente VTA e VTB, que exibiram valores de IC<sub>50</sub>

considerados reduzidos (entre 0,6 e 2,5  $\mu\text{M}$ ) para todos os tipos celulares testados, quando comparadas aos demais análogos (entre 4,1 e  $> 30 \mu\text{M}$ ).

Apesar do crescente número de estudos demonstrando a atividade antibacteriana e antitumoral das viridicatum toxinas, não há relatos na literatura acerca da investigação dessa classe de compostos contra protozoários.

Dessa forma, o Capítulo III dessa dissertação apresenta o primeiro estudo avaliando a atividade da viridicatum toxina A em *Trichomonas vaginalis*. Considerando seu perfil estrutural singular e os resultados promissores previamente descritos frente a bactérias resistentes e células neoplásicas, a viridicatum toxina A se apresenta como um composto potente e promissor, abrindo novas perspectivas para o desenvolvimento de estratégias inovadoras no combate à tricomoníase humana.



## OBJETIVOS

### Objetivo geral

O objetivo geral desta dissertação foi verificar a atividade anti-*Trichomonas vaginalis* e anti-*Tritrichomonas foetus* de óleos essenciais, extratos e frações provenientes de plantas da Amazônia; bem como caracterizar a atividade anti-*Trichomonas vaginalis* da viridicatum toxina A.

### Objetivos específicos

1. Revisar a literatura dos últimos 10 anos (2016-2026) sobre produtos naturais com atividade anti-*T. vaginalis*, anti-*T. foetus* e anti-*T. gallinae*;
2. Realizar screening com óleos, extratos e frações provenientes de plantas da Amazônia, recebidos através da parceria com o INCT-Probiom Pharmaceuticals Amazônia, em *T. vaginalis* e *T. foetus*;
3. Avaliar a ação e citotoxicidade da viridicatum toxina A contra *T. vaginalis*;
4. Avaliar a citotoxicidade da viridicatum toxina A em células mamíferas e o efeito hemolítico;
5. Realizar o perfil ADMET *in silico* da viridicatum toxina A;
6. Avaliar, através da microscopia eletrônica de varredura, os efeitos da viridicatum toxina A na ultraestrutura do *T. vaginalis*.



## CAPÍTULO I

O Capítulo 1, correspondente aos intervalos de página de 48 à 134, no texto desta dissertação, foi suprimido por tratar-se de manuscrito submetido à publicação em periódico científico.

A tricomoníase humana e veterinária é um importante problema negligenciado na medicina e na saúde animal, tornando necessária a busca por novos agentes tricomicidas. O artigo de revisão correspondente ao Capítulo I desta dissertação, foi realizada considerando a literatura publicada entre os anos de 2016 a 2026 que abordaram produtos naturais com atividade anti-*Trichomonas vaginalis*, anti-*Tritrichomonas foetus* e anti-*Tritrichomonas gallinae*, como fontes promissoras e ainda pouco exploradas de compostos bioativos, incluindo extratos vegetais, óleos essenciais, compostos isolados, metabólitos microbianos e nanoformulações.

Apesar do potencial observado, a literatura apresenta limitações importantes. A maioria dos estudos concentra-se em *T. vaginalis*, enquanto *T. gallinae* e principalmente *T. foetus* permanecem menos investigados. Além disso, predominam estudos *in vitro* focados, principalmente, em atividade antiparasitária e citotoxicidade, com poucos dados sobre seletividade e validação de mecanismos de ação sugeridos. Estudos *in vivo* também são escassos, especialmente para *T. foetus*, dificultando o avanço pré-clínico e o desenvolvimento de novas terapias.

Estudos de *docking* sugerem que alguns produtos naturais atuam em múltiplos alvos específicos dos parasitos, incluindo integridade de membrana, fatores de virulência, metabolismo energético anaeróbio e homeostase redox. Assim, futuros trabalhos devem priorizar a validação dos mecanismos de ação e estudos *in vivo*, a fim de transformar compostos promissores em alternativas terapêuticas eficazes para a tricomoníase humana e veterinária, podendo então, ultrapassar o “vale da morte” no desenvolvimento de fármacos.















































































































































































## CAPÍTULO II

O Capítulo II, correspondente aos intervalos de página de 136 à 156, no texto desta dissertação, foi suprimido por tratar-se de manuscrito que será submetido à publicação em periódico científico.

Produtos naturais derivados da biodiversidade amazônica representam uma fonte promissora de compostos bioativos com potencial antiparasitário. Neste capítulo, extratos brutos e óleos essenciais de diferentes espécies vegetais e resíduos industriais provenientes da Amazônia foram avaliados quanto à atividade anti-*Trichomonas vaginalis* e anti-*Tritrichomonas foetus*.

Entre as 11 amostras testadas, cinco apresentaram potente atividade anti-*T. vaginalis*, promovendo mais de 90% de mortalidade dos trofozoítos, enquanto todas as amostras avaliadas contra *T. foetus* reduziram a viabilidade parasitária para menos de 1%. Destacou-se o óleo essencial das folhas de *Aniba rosaeodora* e o seu resíduo industrial das folhas, que promoveram eliminação completa dos trofozoítos em ambas as espécies. Em contraste, o óleo obtido da madeira apresentou atividade limitada anti-*T. vaginalis*, evidenciando diferenças de suscetibilidade entre os parasitos.

Embora o linalol, principal constituinte dos óleos de *A. rosaeodora*, tenha sido avaliado isoladamente, ele não apresentou atividade anti-*T. vaginalis*, sugerindo que os efeitos observados estejam relacionados à interação sinérgica entre múltiplos compostos minoritários presentes nos óleos. As análises adicionais das amostras ativas demonstraram baixos valores de concentração inibitória mínima (MIC) e IC<sub>50</sub>, reforçando o potencial antiparasitário desses produtos naturais.

Dessa forma, o Capítulo II destacou a biodiversidade amazônica e seus subprodutos industriais como fontes sustentáveis e valiosas de novos compostos bioativos, constituindo a primeira investigação exclusivamente voltada para a atividade anti-*T. vaginalis* e anti-*T. foetus* desses recursos naturais.











































### CAPÍTULO III

O Capítulo III, correspondente aos intervalos de página de 158 à 182, no texto desta dissertação, foi suprimido por tratar-se de manuscrito que será submetido à publicação em periódico científico e posteriormente à patente.

A tricomoníase humana sendo uma doença negligenciada, com opções terapêuticas limitadas aos derivados 5-nitroimidazólicos e relatos crescentes de resistência, reforçando a necessidade de novas alternativas de tratamento, motivaram a busca por compostos naturais que possuam atividade anti-*T. vaginalis*.

Neste Capítulo, demonstrou-se que a viridicatum toxina A (VTA), um composto policetídeo raro produzido por fungos e com semelhança estrutural às tetraciclina, possui potencial terapêutico promissor com potente e rápida ação. Este estudo representa a primeira avaliação da atividade antiparasitária da VTA, cujos resultados sugerem efeito tricomicida associado à desestabilização de membrana e à indução de alterações morfológicas relacionadas ao estresse celular, como a formação de pseudocistos. Além disso, suas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas preditas *in silico* indicam baixa absorção sistêmica e boa retenção local, favorecendo seu potencial uso em formulações tópicas.

Entretanto, ainda são necessários estudos adicionais para esclarecer seu mecanismo de ação, estabilidade e tolerabilidade em formulações farmacêuticas, além de experimentos em modelos *in vivo*, ensaios clínicos e desenvolvimento farmacêutico adequado, garantindo os padrões de qualidade e segurança necessários para futura aplicação medicinal no tratamento da tricomoníase.



















































## CAPÍTULO IV

O Capítulo IV, correspondente aos intervalos de página de 184 à 196, no texto desta dissertação, foi suprimido por tratar-se de resultados preliminares do trabalho em conjunto com o INCT-PROBIAM *pharmaceuticals* Amazônia, que segue em andamento no Grupo de Pesquisa em Tricomonas (GPTrico) e serão posteriormente submetidos à publicação em periódico científico.

As atividades do INCT estão organizadas em três fases complementares: a fase 1 é responsável pela obtenção de extratos, frações e compostos de matrizes naturais amazônicas, além de sua caracterização química; a fase 2, da qual o GPTrico faz parte, realiza a avaliação biológica desses materiais frente a diferentes microrganismos patogênicos; e a fase 3 contempla o desenvolvimento de formulações e aplicações tecnológicas dos compostos promissores.

Foram recebidas 55 amostras provenientes dos grupos da fase 1, e avaliadas quanto à atividade anti-*Trichomonas vaginalis* e/ou anti-*Tritrichomonas foetus*. Diversos extratos, frações, óleos e bio-óleos demonstraram atividade tricomonocida, sendo considerados ativos aqueles que promoveram mais de 90% de inviabilidade dos trofozoítos. Algumas amostras apresentaram resultados promissores também em ensaios de MIC e IC<sub>50</sub>, destacando-se CERMh010307, bio-óleo de caroço de açaí 400°C 1M NaOH e a mistura das frações Fr.AcOEt + Fr.DCM de B.a-0310.

Os resultados demonstrados no Capítulo IV reforçam o potencial dos produtos naturais amazônicos como fontes promissoras de compostos com atividade anti-tricomonas. Além disso, evidenciou a importância da investigação das interações sinérgicas entre frações e da identificação das moléculas bioativas responsáveis pela atividade observada, visando futuros estudos sobre mecanismos de ação e desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas.



























**DISCUSSÃO GERAL**

A tricomoníase humana, causada por *Trichomonas vaginalis*, é a infecção sexualmente transmissível não viral mais comum no mundo, apesar de negligenciada. Apesar deste dado epidemiológico impactante e preocupante, as opções terapêuticas são limitadas, baseando-se predominantemente em fármacos da classe dos 5-nitroimidazóis, como o metronidazol (fármaco de primeira escolha), cuja eficácia tem sido progressivamente comprometida pelo aumento de casos de resistência. Além disso, a tricomoníase bovina, causada por *Tritrichomonas foetus*, representa um importante problema na medicina veterinária, estando associada a significativas perdas econômicas na pecuária. Diferentemente da tricomoníase humana, não existem tratamentos terapêuticos amplamente eficazes e aprovados para uso em bovinos, sendo o controle da doença baseado principalmente em medidas de manejo, como descarte de animais infectados. Esse cenário evidencia não apenas o impacto negativo dessas infecções na saúde pública e na pecuária, mas também a urgência no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que possam atender tanto à saúde humana quanto à saúde animal.

Nesse contexto, o capítulo I destaca os produtos naturais como uma fonte quimicamente diversa e ainda subexplorada de compostos bioativos, incluindo extratos vegetais, óleos essenciais ricos em terpenoides, alcaloides, flavonoides, metabólitos microbianos e formulações nanoestruturadas contendo produtos naturais, os quais demonstram potencial promissor contra diferentes espécies, incluindo *T. vaginalis*, *T. foetus* e *T. gallinae*.

Embora haja um número crescente de compostos com atividade promissora *in vitro*, ainda existe uma escassez significativa de estudos *in vivo* e de investigações aprofundadas que elucidam mecanismos de ação. Além disso, observa-se uma distribuição desigual entre as espécies estudadas, com predominância de estudos voltados a *T. vaginalis*, em detrimento das espécies veterinárias. Entretanto, há um crescente espaço na introdução de nanotecnologia para o auxílio da otimização de características essenciais e mitigação de limitações

que podem comprometer o desempenho terapêutico de produtos naturais candidatos a fármacos.

De forma mais ampla, esses achados refletem um desafio recorrente na área de descoberta de fármacos, frequentemente descrito como o “vale da morte” da inovação farmacêutica, no qual inúmeros compostos demonstram atividade promissora em estágios iniciais, mas poucos avançam para etapas clínicas.

Seguindo este raciocínio, esta dissertação teve como objetivo contribuir na busca de novos compostos para o tratamento da tricomoníase humana e animal a partir de produtos naturais. A avaliação de extratos e óleos essenciais provenientes da biodiversidade amazônica, no capítulo II e IV, amplia ainda mais o escopo deste estudo, destacando a prospecção de novas fontes de compostos naturais e metabólitos secundários bioativos oriundos da biodiversidade brasileira, além de ser a primeira vez em que um estudo é realizado considerando apenas produtos naturais amazônicos que possuem atividade anti-*T. vaginalis* e/ou anti-*T. foetus*. É importante destacar que muitos dos extratos testados neste estudo são provenientes de resíduos industriais, principalmente da indústria madeireira, evidenciando uma preocupação com a sustentabilidade e com o aproveitamento de subprodutos que, de outra forma, poderiam ser descartados, mas que demonstram potencial valor biotecnológico. Nestes capítulos também foi possível observar que mesmas amostras desempenham viabilidades diferentes entre os parasitos, evidenciando a diferença entre eles.

Destacou-se, no capítulo II, a análise dos óleos essenciais de *Aniba rosaeodora* (pau-rosa), extraídos tanto das folhas (PRF) quanto da madeira (PRM). Embora ambos apresentassem o linalol como composto majoritário, conforme evidenciado nos relatórios da cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas, foram observadas diferenças marcantes na atividade antiparasitária. O óleo essencial proveniente das folhas de *A. rosaeodora* demonstrou atividade potente contra *T. vaginalis* e *T. foetus*, porém, o óleo essencial proveniente da madeira manteve mais de 60% dos trofozoítos viáveis em *T. vaginalis*, mas apresentou elevada atividade contra *T. foetus*, com menos de 1% de viabilidade, evidenciando diferenças importantes na susceptibilidade entre as espécies.

A partir da identificação do linalol como composto majoritário, foram conduzidos ensaios utilizando o linalol sintético (mistura racêmica L2602 Linalool 97%, Sigma-Aldrich). No entanto, não foi apresentada atividade contra *T. vaginalis*, sugerindo que o efeito observado no óleo essencial pode não ser unicamente atribuído ao composto majoritário isolado. Este resultado indica que a atividade tricomonocida pode estar relacionada a interações sinérgicas entre o linalol e compostos minoritários presentes no óleo essencial, reforçando a importância da complexidade química de matrizes naturais na determinação da atividade biológica. Apesar desta hipótese, até o momento, não foi possível identificar o isômero específico de linalol presente no óleo essencial das folhas de *A. rosaeodora*. Essa caracterização possui grande importância para o aprofundamento dos mecanismos envolvidos e para a correta atribuição da atividade anti-*T. vaginalis* observada.

Pensando no potencial farmacológico dos metabólitos secundários de fungos, os resultados obtidos com a viridicatum toxina A, no capítulo III, representam um avanço relevante, ao demonstrar, pela primeira vez, a potente e seletiva atividade anti-*T. vaginalis*. As análises morfológicas indicaram alterações compatíveis com estresse do parasito, incluindo a formação de pseudocisto, enquanto os achados da microscopia ótica e do experimento de hemólise sugerem que o composto possa atuar diretamente na membrana plasmática, apesar de a VTA ter demonstrado ser pouco hemolítica nas concentrações ativas em *T. vaginalis*. Além disso, a combinação de atividade tricomonocida com resultados preliminares de mecanismo posiciona a VTA como um candidato promissor para o desenvolvimento de novas terapias anti-*T. vaginalis*.

Os resultados de predições *in silico* de propriedades ADMET mostram que a molécula da VTA pode ser compatível com formulações tópicas. Entretanto, são necessários mais experimentos que de fato comprovem, como citotoxicidade em células do epitélio vaginal, por exemplo. Além disso, como visto no capítulo I, o uso de nanotecnologia pode ser benéfico na etapa de estudo de formulações farmacêuticas.

Considerando testes *in vivo*, existe uma limitação significativa na disponibilidade de modelos experimentais adequados para infecções do trato urogenital feminino. Embora o modelo em primata não-humano, como *Macaca nemestrina*, tenha sido descrito como uma alternativa relevante para o estudo da tricomoníase (Patton et al. 2006), a utilização de primatas não-humanos apresenta importantes restrições. Entre elas, destacam-se o número limitado de animais disponíveis para experimentação, os elevados custos associados à manutenção e ao transporte, bem como a necessidade de aprovação por comitês de ética altamente rigorosos (Cauvin et al. 2015). Esses fatores contribuem para a baixa aplicabilidade desse modelo em estudos pré-clínicos, dificultando o avanço translacional de compostos.

Nesse sentido, a VTA pode ser posicionada como um composto promissor ainda em fase inicial de experimentos, que, assim como muitos outros produtos naturais, está sujeita a enfrentar os desafios do “vale da morte” da inovação farmacêutica. A transição deste composto de um candidato ativo *in vitro* para uma alternativa terapêutica viável dependerá de etapas críticas adicionais, incluindo validação em modelos *in vivo*, estudos de segurança e otimização farmacológica.

As evidências da literatura, no capítulo I, mostram o potencial de produtos naturais como fonte de compostos ativos contra tricomonádídeos. Assim, o foco deste trabalho foi a identificação de compostos naturais que possam se mostrar promissores no desenvolvimento de futuros fármacos para o tratamento da tricomoníase humana e bovina. Além disso, ao evidenciar limitações importantes, como a necessidade de estudos *in vivo* e de melhor compreensão dos mecanismos de ação, os resultados apresentados ajudam a direcionar futuras pesquisas e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.



## CONCLUSÕES

Os resultados obtidos nesta dissertação permitem concluir:

(I) Os produtos naturais constituem uma fonte quimicamente diversa e promissora de compostos com atividade anti-tricomonadídeos, incluindo extratos vegetais, óleos essenciais e metabólitos microbianos;

(II) Apesar do número crescente de compostos com atividade *in vitro*, ainda há limitações importantes na área, especialmente relacionadas à escassez de estudos *in vivo* e à limitada elucidação de mecanismos de ação;

(III) A literatura apresenta uma distribuição desigual entre as espécies estudadas, com predominância de estudos voltados a *T. vaginalis*, em comparação com outras espécies, mostrando a necessidade de maior atenção às espécies de interesse veterinário;

(IV) A biodiversidade amazônica representa uma fonte relevante local e ainda pouco explorada de metabólitos secundários bioativos com potencial aplicação contra tricomoníase humana e animal, sendo este estudo o primeiro na avaliação direcionada de compostos naturais amazônicos com atividade anti-*T. vaginalis* e anti-*T. foetus*;

(V) A ausência de atividade do linalol isolado sugere que a atividade observada no óleo essencial das folhas de pau-rosa pode estar relacionada a efeitos sinérgicos entre compostos majoritários e minoritários;

(VI) A VTA demonstrou atividade anti-*T. vaginalis* potente e seletiva, representando um composto promissor para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, demonstrando (*in silico*) possuir características moleculares compatíveis com formulações para uso tópico;

(VII) Os estudos preliminares indicam que a VTA pode atuar na membrana plasmática do parasito, embora estudos adicionais sejam necessários para

elucidação completa do mecanismo de ação, além da realização do estudo de citotoxicidade em células do epitélio vaginal.

## **PERSPECTIVAS**

Como perspectivas futuras, propõe-se:

- (I) O aprofundamento dos estudos de mecanismos de ação tanto da VTA quanto dos produtos naturais provenientes da Amazônia;
- (II) A avaliação de segurança e citotoxicidade em células do epitélio vaginal;
- (III) A realização de experimentos utilizando modelos *in vivo*, como a *Galleria mellonella* e o HetCam;
- (IV) A busca por estratégias de formulações farmacêuticas, podendo incluir abordagens baseadas em nanotecnologia, visando otimizar o desempenho terapêutico e favorecer aplicações clínicas e veterinárias.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-GLIL, M. Y. et al. Chromosome-level genome assembly of *Tritrichomonas foetus*, the causative agent of Bovine Trichomonosis. *Scientific Data*, v. 11, n. 1, p. 1030, 2024. DOI: 10.1038/s41597-024-03818-8.

ALLSWORTH, J. E. et al. Trichomoniasis and other sexually transmitted infections: Results from the 2001–2004 national health and nutrition examination surveys. *Sexually Transmitted Diseases*, v. 36, p. 738–744, 2009.

ALLSWORTH, J. E.; RATNER, J. A.; PEIPERT, J. F. Trichomoniasis and other sexually transmitted infections: Results from the 2001–2004 national health and nutrition examination surveys. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 36, p. 738–744, 2009. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e3181b38a4b.

ALMEIDA DE MENEZES, S. et al. Anti-*Trichomonas vaginalis* activity of essential oils extracted from Caatinga Myrtaceae species and chemical composition of *Eugenia pohliana* DC. **Natural Product Research**, v. 37, n. 6, p. 1042–1046, mar. 2023. DOI: 10.1080/14786419.2022.2101050.

ALVAREZ-SÁNCHEZ, M. E. et al. Polyamine depletion down-regulates expression of the *Trichomonas vaginalis* cytotoxic CP65, a 65-kDa cysteine proteinase involved in cellular damage. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 40, n. 11, p. 2442–2451, 2008. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.04.023.

ANACLETO-SANTOS, J. et al. Antibacterial, Trichomonacidal, and Cytotoxic Activities of *Pleopeltis crassinervata* Extracts. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 5, 624, 2024. DOI: 10.3390/pharmaceutics16050624.

BAUR, D. et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, p. 990–1001, 2017. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30325-0.

BENCHIMOL, M. Trichomonads under Microscopy. **Microscopy and Microanalysis**, v. 10, n. 5, p. 528-50, out. 2004. DOI: 10.1017/S1431927604040905.

BENCHIMOL, M. Trichomonads under microscopy. *Microscopy and Microanalysis*, v. 10, n. 5, p. 528–550, 2004. DOI: 10.1017/S1431927604040905.

BERI, D. et al. Demonstration and Characterization of Cyst-Like Structures in the Life Cycle of *Trichomonas vaginalis*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 9, p. 430, 2020. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00430.

BOGGAN, S.; AWOSILE, B.; KOZIOL, J. Describing the Reproductive Microbiome of *Tritrichomonas foetus* Chronically Infected Bulls and Diagnostic Collection Device Performance. **Animals**, v. 14, n.18, 2689, set. 2024. DOI: 10.3390/ani14182689.

BONDURANT, R. H. Diagnosis, treatment, and control of bovine trichomoniasis. 1985.

BONDURANT, R. H. Pathogenesis, diagnosis, and management of trichomoniasis in cattle. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 13, n. 2, p. 345-61, jul. 1997. DOI: 10.1016/s0749-0720(15)30346-7.

BOTELHO, M. et al. Prevalence of *Tritrichomonas foetus* and *Campylobacter fetus* subsp. *venerealis* among bulls slaughtered in the state of Minas Gerais, Brazil. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 39, p. 2039, 2018. DOI: 10.5433/1679-0359.2018v39n5p2039.

BRANDELLI, C. L.; VIEIRA, P. B.; MACEDO, A. J.; TASCA, T. Remarkable anti-*Trichomonas vaginalis* activity of plants traditionally used by the Mbyá-Guarani indigenous group in Brazil. **BioMed Research International**, v. 2013, 826370, 2013. DOI: 10.1155/2013/826370.

BRASIL, N. T. et al. Optimization of Coumarins Extraction from *Pterocaulon balansae* by Box-Behnken Design and Anti-*Trichomonas vaginalis* Activity. **Planta Medica**, v. 87, n. 6, p. 480-488, maio 2021. DOI: 10.1055/a-1373-6074.

BRUGEROLLE, G.; LEE, J. Phylum Parabasalia. In: LEE, J.; LEEDALE, G.; BRADBURY, P. (ed.). *The Illustrated Guide to the Protozoa*. 2. ed. Lawrence: Society of Protozoologists, 2000. p. 1196–1210.

BUTLER, M. S. The role of natural product in chemistry in drug discovery. *Journal of Natural Products*, v. 67, p. 2141–2153, 2004. DOI: 10.1021/np040106y.

CALDERON, L. et al. Amazonian biodiversity: a view of drug development for Leishmaniasis and malaria. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 20, p. 1011–1023, 2009. DOI: 10.1590/S0103-50532009000600003.

CARGNIN, S. T. et al. Anti-*Trichomonas vaginalis* activity of *Hypericum polyanthemum* extract obtained by supercritical fluid extraction and isolated compounds. *Parasitology International*, v. 62, n. 2, p. 112–117, abr. 2013. DOI: 10.1016/j.parint.2012.10.006.

CARLI, S. D. et al. Survey of beef bulls in Brazil to assess their role as source of infectious agents related to cow infertility. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v. 34, n. 1, p. 54–60, 2022. DOI: 10.1177/10406387211050636.

CARLTON, J. M. et al. Draft genome sequence of the sexually transmitted pathogen *Trichomonas vaginalis*. *Science*, v. 315, p. 207–212, 2007. DOI: 10.1126/science.1132894.

CASTRO, B. M. et al. A Amazônia Azul: recursos e preservação. *Revista USP*, n. 113, p. 7–26, 2017. DOI: 10.11606/issn.2316-9036.v0i113p7-26.

CAUVIN, A. J.; PETERS, C.; BRENNAN, F. Advantages and Limitations of Commonly Used Nonhuman Primate Species in Research and Development of Biopharmaceuticals. In: *The Nonhuman Primate in Nonclinical Drug*

*Development and Safety Assessment*. 2015. p. 379–395. DOI: 10.1016/B978-0-12-417144-2.00019-6.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Trichomoniasis. Atlanta: CDC, 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/trichomoniasis/index.html>. Acesso em: 24 fev. 2026.

CHATHURDEVI, G.; GOWRIE, S. Endophytic fungi isolated from medical plant—A promising source of potential bioactive metabolites. **International Journal of Current Pharmaceutical Research**, v. 8, p. 50–56, 2016.

CHOOI, Y. H. et al. Discovery and characterization of a group of fungal polycyclic polyketide prenyltransferases. *Journal of the American Chemical Society*, v. 134, n. 22, p. 9428–9437, jun. 2012.

CHOOI, Y. H.; CACHO, R.; TANG, Y. Identification of the viridicatumtoxin and griseofulvin gene clusters from *Penicillium aethiopicum*. **Chemistry & Biology**, v. 17, p. 483–494, 2010. DOI: 10.1016/j.chembiol.2010.03.015.

CLARK, B. L.; DUFTY, J. H.; PARSONSON, I. M. The effect of *Tritrichomonas foetus* infection on calving rates in beef cattle. *Australian Veterinary Journal*, v. 60, n. 3, p. 71–74, 1983.

COBO, E. R.; CORBEIL, L. B.; BONDURANT, R. H. Immunity to Infections in the Lower Genital Tract of Bulls. *Journal of Reproductive Immunology*, v. 89, p. 55–61, 2011. DOI: 10.1016/j.jri.2011.02.002.

CÓCERES, V. et al. True cyst formation in *Tritrichomonas foetus*: a survival and drug-resistance strategy redefining protozoan biology. *Research Square*, 2025. DOI: 10.21203/rs.3.rs-7411338/v1.

COLEGATE, S. M.; MOLYNEUX, R. J. *Bioactive Natural Products: Detection, Isolation and Structure Determination*. Boca Raton: CRC Press, 2008. p. 421–437.

CONRAD, M. D. et al. Getting trichy: tools and approaches to interrogating *Trichomonas vaginalis* in a post-genome world. **Trends in Parasitology**, v. 29, n. 1, p. 17-25, jan. 2013. DOI: 10.1016/j.pt.2012.10.004.

CONRADO, G. et al. Building Natural Product–Based Libraries for Drug Discovery: Challenges and Opportunities from a Brazilian Pharmaceutical Industry Perspective. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 34, 2024. DOI: 10.1007/s43450-024-00540-9.

CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO PARÁ (CRF-PA). Projeto INCT-Probiom Pharmaceuticals Amazônia – UFPA. Disponível em: <https://crfpara.org.br/projeto-inct-probiom-pharmaceuticals-amazonia-ufpa/>. Acesso em: 8 abr. 2026.

CORBEIL, L. B.; CAMPERO, C. M.; RHYAN, J. C.; BONDURANT, R. H. Vaccines against sexually transmitted diseases. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 1, p. 118, 2 dez. 2003. DOI: 10.1186/1477-7827-1-118.

CRAGG, G. M.; NEWMANN, D. J. Biodiversity: A continuing source of novel drug leads. *Pure and Applied Chemistry*, v. 77, p. 7–24, 2005.

DA SILVA, E. C. et al. PLANTAS MEDICINAIS AROMÁTICAS E DOS ÓLEOS (FIXO E ESSENCIAL): SABERES, USOS E FORMULAÇÕES CASEIRAS EM UMA COMUNIDADE RURAL, AMAZÔNIA TOCANTINA, PARÁ. **Biodiversidade**, v. 23, n. 1, 2024.

DABROWSKA, J. et al. *Tritrichomonas foetus* as a causative agent of tritrichomonosis in different animal hosts. *Journal of Veterinary Research*, v. 63, n. 4, p. 533–541, 2019. DOI: 10.2478/jvetres-2019-0072.

DAS, S.; HUENGSBERG, M.; SHAHMANESH, M. Falha no tratamento da tricomoníase vaginal na prática clínica. **International Journal of STD & AIDS**, v. 16, n. 4, p. 284–286, 2005. DOI: 10.1258/0956462053654258.

DE BRUM VIEIRA, P. et al. Trichomonocidal and parasite membrane damaging activity of bidesmosic saponins from *Manilkara rufula*. *PLoS ONE*, v. 12, n. 11, e0188531, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0188531.

DE OLIVEIRA DEMBOGURSKI, D. S. et al. Brown propolis-metabolomic innovative approach to determine compounds capable of killing *Staphylococcus aureus* biofilm and *Trichomonas vaginalis*. *Food Research International*, v. 111, p. 661–673, set. 2018. DOI: 10.1016/j.foodres.2018.05.033.

DE OLIVEIRA, J. M. et al. Prevalence and risk factors associated with bovine genital campylobacteriosis and bovine trichomonosis in the state of Pernambuco, Brazil. *Tropical Animal Health and Production*, v. 47, n. 3, p. 549–555, 2015. DOI: 10.1007/s11250-015-0761-3.

DER MARDEROSIAN, A.; BEUTLER, J. A. *The Review of Natural Products*. 2. ed. Seattle: Facts and Comparisons, 2003. p. 13–43.

DEWICK, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. 2. ed. West Sussex: John Wiley and Son, 2002. p. 520.

DEWICK, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. 2. ed. West Sussex: John Wiley and Son, 2002. p. 520.

DOS SANTOS, O. et al. Anti-*Trichomonas vaginalis* activity of marine-associated fungi from the South Brazilian Coast. *Experimental Parasitology*, v. 133, n. 2, p. 211–216, fev. 2013. DOI: 10.1016/j.exppara.2012.11.006.

DYER, B. Phylum Zoomastigina Class Parabasalia. In: MARGULIS, L. et al. (ed.). *Handbook of Protoctista*. Boston: Jones and Bartlett, 1990. p. 252–258.

EDMONDSON, M. A. et al. Impact of a killed *Tritrichomonas foetus* vaccine on clearance of the organism and subsequent fertility of heifers following experimental inoculation. *Theriogenology*, v. 90, p. 245–251, mar. 2017. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2016.09.056.

- EMMERSON, M. A. *Trichomoniasis in Cattle: A Preliminary Report*. 1932.
- ENDRES, C. T. et al. Mass Spectrometry Metabolomics Approach Reveals Anti-*Trichomonas vaginalis* Scaffolds from Marine Fungi. **Marine Biotechnology**, v. 24, n. 5, p. 1014-1022, out. 2022. DOI: 10.1007/s10126-022-10164-6.
- EREIRA-NEVES, A.; RIBEIRO, K. C.; BENCHIMOL, M. Pseudocysts in trichomonads—new insights. *Protist*, v. 154, n. 3-4, p. 313–329, 2003. PETER, D. Bovine venereal diseases. *Current Therapy in Large Animal Theriogenology*, v. 1, p. 355–363, 1997.
- FERNÁNDEZ-CALIENES VALDÉS, A. et al. Antiprotozoal screening of the Cuban native plant *Scutellaria havanensis*. *Pharmaceutical Biology*, v. 54, n. 12, p. 3197–3202, dez. 2016. DOI: 10.1080/13880209.2016.1216130.
- FICHOROVA, R. N. et al. *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan triggers a selective upregulation of cytokines by human female reproductive tract epithelial cells. *Infection and Immunity*, v. 74, n. 10, p. 5773–5779, 2006. DOI: 10.1128/IAI.00631-06.
- FILHO, R. B. O. et al. Prevalence and risk factors associated with *Tritrichomonas foetus* infection in cattle in the state of Paraíba, Brazil. *Acta Parasitologica*, v. 63, n. 2, p. 346–353, 2018. DOI: 10.1515/ap-2018-0039.
- FRASSON, A. P. et al. First report of anti-*Trichomonas vaginalis* activity of the medicinal plant *Polygala decumbens* from the Brazilian semi-arid region, Caatinga. *Parasitology Research*, v. 110, n. 6, p. 2581–2587, jun. 2012. DOI: 10.1007/s00436-011-2787-4.
- FRIEDMAN, M. et al. Anti-Parasitic Activity of Cherry Tomato Peel Powders. *Foods*, v. 10, n. 2, p. 230, jan. 2021. DOI: 10.3390/foods10020230.
- FUCHS, L. I. et al. Clearance of *Tritrichomonas foetus* in experimentally infected heifers protected with vaccines based on killed-*T. foetus* with different adjuvants. **Vaccine**, v. 35, n. 9, p. 1341-1346, 2017.

GHANADIAN, M. et al. Bioassay-guided isolation in *Salvia abrotanoides* Karel. stem based on its anti-fungal and anti-trichomonas activity. *Research in Pharmaceutical Sciences*, v. 18, n. 3, p. 317–325, mar. 2023. DOI: 10.4103/1735-5362.371587.

GHELFI, A.; MARIMON JUNIOR, B. H.; MARIMON, B. S. O USO DE AGROTÓXICOS COMO UMA AMEAÇA À CONSERVAÇÃO NOS DIFERENTES BIOMAS BRASILEIROS. **Revista Foco**, v. 17, n. 7, e5433, 2024. DOI: 10.54751/revistafoco.v17n7-089.

GIFFORD, C. A. et al. Factors important for bull purchasing decisions and management in extensive rangeland production systems of New Mexico: a producer survey. **Translational Animal Science**, v. 7, n. 1, txac167, 22 dez. 2022. DOI: 10.1093/tas/txac167.

GILBERT, R. O. et al. Cytopathogenic effect of *Trichomonas vaginalis* on human vaginal epithelial cells cultured *in vitro*. *Infection and Immunity*, v. 68, n. 7, p. 4200–4206, jul. 2000. DOI: 10.1128/IAI.68.7.4200-4206.2000.

GIORDANI, R. B. et al. Candimine-induced cell death of the amitochondriate parasite *Trichomonas vaginalis*. **Journal of Natural Products**, v. 73, n. 12, p. 2019-2023, 2010.

GIORDANI, R. B. et al. Lycorine induces cell death in the amitochondriate parasite, *Trichomonas vaginalis*, via an alternative non-apoptotic death pathway. **Phytochemistry**, v. 72, n. 7, p. 645-50, maio 2011. DOI: 10.1016/j.phytochem.2011.01.023.

GIORDANI, R. B. et al. *Trichomonas vaginalis* nucleoside triphosphate diphosphohydrolase and ecto-5'-nucleotidase activities are inhibited by lycorine and candimine. **Parasitology International**, v. 59, n. 2, p. 226-31, jun. 2010. DOI: 10.1016/j.parint.2010.02.004.

GOUDA, S. et al. Endophytes: A treasure house of bioactive compounds of medicinal importance. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. 1538, 2016. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01538.

GRAVES, K. J. et al. A systematic review of the literature on mechanisms of 5-nitroimidazole resistance in *Trichomonas vaginalis*. *Parasitology*, v. 147, n. 13, p. 1383–1391, nov. 2020. DOI: 10.1017/S0031182020001237.

HARP, D. F.; CHOWDHURY, I. Trichomoniasis: evaluation to execution. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 157, n. 1, p. 3-9, jul. 2011. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.02.024.

HICKS, S. *Desert Plants and People*. 1. ed. San Antonio: Naylor Co., 1966. p. 75.

HONIGBERG, B. M. *Trichomonads of veterinary importance*. 1978.

HONIGBERG, B. M.; BRUGEROLLE, G. Structure. In: HONIGBERG, B. M. (ed.). *Trichomonads Parasitic in Humans*. New York: Springer, 1990. DOI: 10.1007/978-1-4612-3224-7\_3.

HONIGBERG, B. M.; KING, V. M. Structure of *Trichomonas vaginalis* Donne. *Journal of Parasitology*, v. 50, p. 345–364, 1964.

HUTCHISON, R. D.; STEYN, P. S.; VAN RENSBURG, S. J. Viridicatumtoxin, a new mycotoxin from *Penicillium viridicatum* Westling. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 24, p. 507–509, 1973. DOI: 10.1016/0041-008x(73)90057-4.

INOKOSHI, J. et al. Spirohexalines, new inhibitors of bacterial undecaprenyl pyrophosphate synthase, produced by *Penicillium brasilianum* FKI-3368. *Journal of Antibiotics*, v. 66, n. 1, p. 37–41, jan. 2013.

IRONS, P. C. et al. Prevalence of *Tritrichomonas foetus* in beef bulls slaughtered at two abattoirs in northern Australia. *Australian Veterinary Journal*, v. 100, n. 5, p. 201–204, maio 2022. DOI: 10.1111/avj.13149.

KABUTO, C. et al. X-Ray structure of viridicatumtoxin: a new class of mycotoxin from *Penicillium viridicatum* Westling. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, n. 18, 1976.

KAUL, S. et al. Endophytic Fungi from Medicinal Plants: A Treasure Hunt for Bioactive Metabolites. *Phytochemistry Reviews*, v. 11, p. 487, 2012.

KIMSEY, P. B. et al. Bovine trichomoniasis: diagnosis and treatment. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 177, n. 7, p. 616, 1980.

KISSINGER, P. et al. *Trichomonas vaginalis* treatment reduces vaginal HIV-1 shedding. *Sexually Transmitted Diseases*, v. 36, n. 1, p. 11–16, jan. 2009. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e318186decf.

KULDA, J. Trichomonads, hydrogenosomes and drug resistance. **International Journal for Parasitology**, v. 29, n. 2, p. 199-212, fev. 1999. DOI: 10.1016/s0020-7519(98)00155-6.

KULDA, J.; BUDILOVA, J. The effect of ferric ammonium citrate on the multiplication of *Tritrichomonas foetus* in the peritoneal cavity of mice. 1977.

KULDA, J.; TACHEZY, J.; CERKASOVOVA, A. *In vitro* induced anaerobic resistance to metronidazole in *Trichomonas vaginalis*. **Journal of Eukaryotic Microbiology**, v. 40, p. 262–269, 1993.

KVASNICKA, W. G.; HALL, M. R.; HANKS, D. R. Bovine trichomoniasis. *Current Veterinary Therapy*, v. 4, p. 420–425, 1998.

LAND, K. M. et al. Loss of multiple hydrogenosomal proteins associated with organelle metabolism and high-level drug resistance in trichomonads. *Experimental Parasitology*, v. 97, p. 102–110, 2001.

LEMKE, T. L. Antiparasitic Agents. *In*: FOYE, W. O. (Ed.). **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. [S. l.]: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 1377.

LI, W. L. et al. Investigations into the Antibacterial Mechanism of Action of Viridicatumtoxins. *ACS Infectious Diseases*, v. 6, n. 7, p. 1759–1769, jul. 2020. DOI: 10.1021/acsinfecdis.0c00031.

LIMA, R. B. et al. *In vitro* and *in vivo* anti-malarial activity of plants from the Brazilian Amazon. *Malaria Journal*, v. 14, p. 508, 2015. DOI: 10.1186/s12936-015-0999-2.

LINDMARK, D. G. et al. Carbohydrate, energy and hydrogenosomal metabolism of *Tritrichomonas foetus* and *Trichomonas vaginalis*. *Journal of Protozoology*, v. 36, n. 2, p. 214–216, 1989. DOI: 10.1111/j.1550-7408.1989.tb01076.x.

LINDMARK, D.; MULLER, M. Hydrogenosome, a cytoplasmic organelle of the anaerobic flagellate *Tritrichomonas foetus*, and its role in pyruvate metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, v. 248, p. 7724–7728, 1973.

LINDROSE, A. R.; HTET, K. Z.; O'CONNELL, S.; MARSH, J.; KISSINGER, P. J. Burden of trichomoniasis among older adults in the United States: a systematic review. *Sexual Health*, v. 19, n. 3, p. 151-156, jun. 2022. DOI: 10.1071/SH22009.

LIU, J. et al. Anti-protozoal effects of the tomato tetrasaccharide glycoalkaloid tomatine and the aglycone tomatidine on mucosal trichomonads. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 64, n. 46, p. 8806–8810, 2016. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b04030.

LÓPEZ, L. A. et al. Evaluation of the susceptibility of *Tritrichomonas foetus* to extracts of *Lantana camara* (Verbenaceae) by flow cytometry. **Veterinary Research Communications**, v. 47, n. 3, p. 1687-1695, set. 2023. DOI: 10.1007/s11259-023-10124-y.

LOVE, D. et al. Metronidazole for the treatment of *Tritrichomonas foetus* in bulls. **BMC Veterinary Research**, v. 13, n. 1, 107, abr. 2017. DOI: 10.1186/s12917-017-0999-2.

MACK, S. R.; MÜLLER, M. End products of carbohydrate metabolism in *Trichomonas vaginalis*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B*, v. 67, n. 2, p. 213–216, 1980. DOI: 10.1016/0305-0491(80)90133-9.

MAGNUS, M. et al. *Trichomonas vaginalis* Among HIV-Infected Women: Are Immune Status or Protease Inhibitor Use Associated With Subsequent *T. vaginalis* Positivity? **Sexually Transmitted Diseases**, v. 30, n. 11, p. 839–43, 2003. Disponível em: [suspicious link removed].

MAKAROVA, N. et al. Topical tenofovir protects against vaginal simian HIV infection in macaques coinfecting with *Chlamydia trachomatis* and *Trichomonas vaginalis*. *AIDS*, v. 31, n. 6, p. 745–752, mar. 2017. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001389.

MANN, J. *Murder, Magic, and Medicine*. New York: Oxford University Press, 1994. p. 164–170. MORGAN, B. Um resumo da pesquisa sobre *Trichomonas foetus*. *Journal of Parasitology*, v. 33, p. 201–206, 1947.

MAPLESTONE, R. A.; STONE, M. J.; WILLIAMS, D. H. The evolutionary role of secondary metabolites—A review. *Gene*, v. 115, p. 151–157, 1992. DOI: 10.1016/0378-1119(92)90553-2.

MARTIM, J. K. P. et al. Review: role of the chemical compounds present in the essential oil and in the extract of *Cordia verbenacea* DC as an anti-inflammatory, antimicrobial and healing product. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 265, 113300, 2021. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113300.

MARTIN, K. A.; HENDERSON, J.; BREWER, M. T. Bovine Trichomonosis Cases in the United States 2015-2019. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, p. 692199, 9 ago. 2021. DOI: 10.3389/fvets.2021.692199.

MASHA, S. C. et al. *Trichomonas vaginalis* and HIV infection acquisition: a systematic review and meta-analysis. *Sexually Transmitted Infections*, v. 95, n. 1, p. 36–42, fev. 2019. DOI: 10.1136/sextrans-2018-053713.

MASTOURI, F.; BJÖRKMAN, T.; HARMAN, G. E. Seed treatment with *Trichoderma harzianum* alleviates biotic, abiotic, and physiological stresses in germinating seeds and seedlings. *Phytopathology*, v. 100, n. 11, p. 1213–1221, 2010.

MCCLELLAND, R. S. et al. Infecção por *Trichomonas vaginalis* aumenta o risco de aquisição do HIV-1. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 195, n. 5, p. 698–702, 1 mar. 2007. DOI: 10.1086/511278.

MENDOZA-IBARRA, J. A. et al. High prevalence of *Tritrichomonas foetus* infection in Asturiana de la Montaña beef cattle kept in extensive conditions in Northern Spain. *The Veterinary Journal*, v. 193, n. 1, p. 146–151, jul. 2012. DOI: 10.1016/j.tvjl.2011.09.020.

MENEGUETTI, D. et al. PLANTAS DA AMAZÔNIA BRASILEIRA COM POTENCIAL LEISHMANICIDA *in vitro*. *Revista de Patologia Tropical*, v. 44, 2015. DOI: 10.5216/rpt.v44i4.39236.

MENEZES, C. B.; FRASSON, A. P.; TASCA, T. Trichomoniasis - are we giving the deserved attention to the most common non-viral sexually transmitted disease worldwide? **Microbial Cell**, v. 3, n. 9, p. 404-419, jun. 2016. DOI: 10.15698/mic2016.09.526.

MIN, B. S. et al. Triterpenes from the spores of *Ganoderma lucidum* and their inhibitory activity against HIV-1 protease. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, v. 46, p. 1607–1612, 1998. DOI: 10.1248/cpb.46.1607.

MORENO-BRITO, V. et al. A *Trichomonas vaginalis* 120 kDa protein with identity to hydrogenosome pyruvate:ferredoxin oxidoreductase is a surface adhesin induced by iron. *Cellular Microbiology*, v. 7, n. 2, p. 245–258, fev. 2005. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2004.00455.x.

MURPHY, B. R.; DOOHAN, F. M.; HODKINSON, T. R. Yield increase induced by the fungal root endophyte *Piriformospora indica* in barley grown at low temperature is nutrient limited. *Symbiosis*, v. 62, n. 1, p. 29–39, 2014.

MUZNY, C. A. Why Does *Trichomonas vaginalis* Continue to be a "Neglected" Sexually Transmitted Infection? *Clinical Infectious Diseases*, v. 67, n. 2, p. 218–220, jul. 2018. DOI: 10.1093/cid/ciy085.

NASCIMENTO, G. et al. Occurrence of *Campylobacter fetus* subsp. *venerealis* and *Tritrichomonas foetus* DNA in bulls from Alagoas State, Brazil. *Semina: Ciências Agrárias*, v. 39, 2018.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem compound Database. Tetracycline (CID 54675776). Bethesda, MD: National Library of Medicine (NIH). Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tetracycline>. Acesso em: 04 mar. 2026.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770-803, 27 mar. 2020. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285.

NICKEL, D. D.; OLSON, M. E.; SCHULTZ, G. A. An improved polymerase chain reaction assay for the detection of *Tritrichomonas foetus* in cattle. *Canadian Veterinary Journal*, v. 43, n. 3, p. 213–216, 2002.

NIELSEN, M.; NIELSEN, R. Electron microscopy of *Trichomonas vaginalis* Donne: interaction with vaginal epithelium in human trichomoniasis. *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica Section B*, v. 83, p. 305–320, 1975.

NOËL, J. C. et al. High prevalence of high-risk human papillomavirus infection among women with *Trichomonas vaginalis* infection on monolayer cytology. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, v. 282, p. 503–505, 2010.

NOËL, J. C. et al. High prevalence of high-risk human papillomavirus infection among women with *Trichomonas vaginalis* infection on monolayer cytology. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 282, p. 503–505, 2010. DOI: 10.1007/s00404-009-1291-x.

ORTEGA-MORA, L. M. et al. A new inactivated *Tritrichomonas foetus* vaccine that improves genital clearance of the infection and calving intervals in cattle. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 9, p. 1005556, 6 out. 2022. DOI: 10.3389/fvets.2022.1005556.

PATTON, D. L. et al. Development of a nonhuman primate model for *Trichomonas vaginalis* infection. *Sexually Transmitted Diseases*, v. 33, n. 12, p. 743–746, dez. 2006. DOI: 10.1097/01.olq.0000218871.89901.61.

PEARLMAN, M. D. et al. An incremental dosing protocol for women with severe vaginal trichomoniasis and adverse reaction to metronidazole. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 174, n. 3, p. 934–936, 1996. DOI: 10.1016/s0002-9378(96)70329-0.

PEREIRA-NEVES, A.; RIBEIRO, K. C.; BENCHIMOL, M. Pseudocysts in trichomonads--new insights. *Protist*, v. 154, n. 3-4, p. 313–329, out. 2003. DOI: 10.1078/143446103322454095.

POOLE, D. N.; MCCLELLAND, R. S. Global epidemiology of *Trichomonas vaginalis*. *Sexually Transmitted Infections*, v. 89, n. 6, p. 418–422, set. 2013. DOI: 10.1136/sextrans-2013-051075.

PUBCHEM. Viridicatumtoxin (CID 54686377). Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (NCBI), [2015?]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54686377>. Acesso em: 21 fev. 2026.

RAE, D. O. et al. Epidemiology of *Tritrichomonas foetus* in beef bull populations in Florida. *Theriogenology*, v. 61, n. 4, p. 605–618, fev. 2004. DOI: 10.1016/s0093-691x(03)00236-x.

RAE, D. O.; CREWS, J. E. *Tritrichomonas foetus*. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, v. 22, n. 3, p. 595–611, nov. 2006. DOI: 10.1016/j.cvfa.2006.07.001.

RIBEIRO, M. M. S. et al. An evaluative review on *Stryphnodendron adstringens* extract composition: current and future perspectives on extraction and application. *Industrial Crops and Products*, v. 187, 115325, 2022. DOI: 10.1016/j.indcrop.2022.115325.

RIGO, G. V.; TASCA, T. Vaginitis: review on drug resistance. *Current Drug Targets*, v. 21, n. 16, p. 1672–1686, 2020.

ROCHA, T. D. et al. Anti-*Trichomonas vaginalis* activity of saponins from Quillaja, Passiflora, and Ilex species. **Parasitology Research**, v. 110, n. 6, p. 2551–6, jun. 2012. DOI: 10.1007/s00436-011-2798-1.

RODRIGUES, N. R. dos S. et al. Bioprodutos fitoterapêuticos de espécies vegetais da Amazônia. *Disciplinarum Scientia | Naturais e Tecnológicas*, v. 27, n. 1, p. 73–84, 2025. DOI: 10.37779/nt.v27i1.5575.

ROSSET, I. et al. Scanning electron microscopy in the investigation of the *in vitro* hemolytic activity of *Trichomonas vaginalis*. *Parasitology Research*, v. 88, n. 4, p. 356–359, abr. 2002. DOI: 10.1007/s00436-001-0555-6.

ROWLEY, J. et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: Global prevalence and incidence estimates, 2016. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 97, p. 548–562, 2019.

SANTOS, J. H. M. et al. Systematic Review of Vaccine Strategies Against *Tritrichomonas foetus* Infection in Cattle: Insights, Challenges, and Prospects. *Parasite Immunology*, v. 47, n. 1, e70003, jan. 2025. DOI: 10.1111/pim.70003.

SAVI, D. C.; ALUIZIO, R.; GLIENKE, C. Brazilian plants: an unexplored source of endophytes as producers of active metabolites. *Planta Medica*, v. 85, p. 619–636, 2019. DOI: 10.1055/a-0847-1532.

SCHWEBKE, J. R.; BARRIENTES, F. J. Prevalência de isolados de *Trichomonas vaginalis* com resistência ao metronidazol e tinidazol. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 50, n. 12, p. 4209–4210, 2006. DOI: 10.1128/aac.00814-06.

SCHWEBKE, J. R.; BURGESS, D. Trichomoniasis. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 17, n. 4, p. 794–803, out. 2004. DOI: 10.1128/CMR.17.4.794-803.2004.

SENGER, F. R. et al. Anti-*Trichomonas vaginalis* activity and chemical analysis of metabolites produced by marine-associated fungi. **Parasitology Research**, v. 121, n. 3, p. 981-989, mar. 2022. DOI: 10.1007/s00436-022-07442-6.

SERPA, M. et al. Cytotoxic activity of *Vitis labrusca* extract in cultures of *Trichomonas vaginalis*. **Scientia Medica**, v. 24, p. 73-78, 2014.

SHANG, Z. et al. Viridicatumtoxins: expanding on a rare tetracycline antibiotic scaffold. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 24, p. 12501-12508, 2015.

SILVA, J. C. B.; NICACIO, A. C.; NOGUEIRA, E. A reprodução bovina e seus avanços. EMBRAPA. *Boletim CiCarne*, ed. 57, 12 jul. 2022, ano 3.

SILVA, L. N. et al. Hydrolyzable tannins from *Poincianella* (*Caesalpinia*) *microphylla* fruits: Metabolite profiling and anti-*Trichomonas vaginalis* activity. **Food Research International**, v. 134, 109236, ago. 2020. DOI: 10.1016/j.foodres.2020.109236.

SILVA, N. L. F. et al. The Enhanced Activity of a Plant Mixture from the Brazilian Caatinga Biome against Venereal Trichomonads Confirms the Traditional Use. **Venereology**, v. 3, p. 15-25, 2024. DOI: 10.3390/venereology3010002.

ŠLAPETA, J. et al. Comparative analysis of *Tritrichomonas foetus* (Riedmüller, 1928) cat genotype, *T. foetus* (Riedmüller, 1928) cattle genotype and *Tritrichomonas suis* (Davaine, 1875) at 10 DNA loci. **International Journal for Parasitology**, v. 42, n. 13-14, p. 1143-1149, 2012.

SOOD, S.; KAPIL, A. An update on *Trichomonas vaginalis*. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases*, v. 29, p. 7–14, 2008.

SORVILLO, F. et al. *Trichomonas vaginalis*, HIV, and African-Americans. *Emerging Infectious Diseases*, v. 7, n. 6, p. 927–932, nov./dez. 2001. DOI: 10.3201/eid0706.010603.

SU, X. Z.; MILLER, L. H. The discovery of artemisinin and the Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Science China Life Sciences*, v. 58, n. 11, p. 1175–1179, nov. 2015. DOI: 10.1007/s11427-015-4948-7.

SUNITHA, V. H.; DEVI, D. N.; SRINIVAS, C. Extracellular Enzymatic Activity of Endophytic Fungal Strains Isolated from Medicinal Plants. *World Journal of Agricultural Sciences*, v. 9, p. 01, 2013.

SUTAK, R. et al. Mitochondrial-type assembly of FeS centers in the hydrogenosomes of the amitochondriate eukaryote *Trichomonas vaginalis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 101, n. 28, p. 10368–10373, 2004. DOI: 10.1073/pnas.0401319101.

TACHEZY, J. et al. *Tritrichomonas foetus*: iron acquisition from lactoferrin and transferrin. *Experimental Parasitology*, v. 83, n. 2, p. 216–228, 1996.

TORRES-ROMERO, J. C.; ARROYO, R. Responsiveness of *Trichomonas vaginalis* to iron concentrations: evidence for a post-transcriptional iron regulation by an IRE/IRP-like system. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 9, n. 6, p. 1065–1074, dez. 2009. DOI: 10.1016/j.meegid.2009.06.003.

TU, Y. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach, 2026. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/stories/women-who-changed-science/tu-youyou/>. Acesso em: 07 mar. 2026.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ (UFPA). INCT-Probiom inaugura quarto laboratório de pesquisa e controle microbiológico. Disponível em:

<https://ufpa.br/inct-probiam-inaugura-quarto-laboratorio-de-pesquisa-e-controle-microbiologico/>. Acesso em: 8 abr. 2026.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ (UFPA). INCT-Probiam inaugura quarto laboratório de pesquisa e controle microbiológico. Disponível em: <https://ufpa.br/inct-probiam-inaugura-quarto-laboratorio-de-pesquisa-e-controle-microbiologico/>. Acesso em: 8 abr. 2026.

VALLI, M.; RUSSO, H. M.; BOLZANI, V. S. The potential contribution of the natural products from Brazilian biodiversity to bioeconomy. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v. 90, p. 763–778, 2018. DOI: 10.1590/0001-3765201820170653.

VAN GERWEN, O. T. et al. Trichomoniasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 37, n. 2, p. 245-265, jun. 2023. DOI: 10.1016/j.idc.2023.02.001.

VIEIRA, P. B. et al. Screening and bioguided fractionation of Amaryllidaceae species with anti-*Trichomonas vaginalis* activity. *Planta Medica*, v. 77, n. 10, p. 1054–1059, jul. 2011. DOI: 10.1055/s-0030-1270740.

WORKOWSKI, K. A. et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports*, v. 70, n. 4, p. 1–187, jul. 2021. DOI: 10.15585/mmwr.rr7004a1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Health Sector Strategies on, Respectively, HIV, Viral Hepatitis and Sexually Transmitted Infections for the Period 2022–2030. Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779>. Acesso em: 17 jul. 2024.

YAO, C. Control and eradication of bovine trichomonosis in Wyoming, USA by testing and culling positive bulls. *Veterinary Research*, v. 52, n. 1, p. 129, 2021. DOI: 10.1186/s13567-021-00996-w.

ZHENG, C. J. et al. Viridicatumtoxin B, a new anti-MRSA agent from *Penicillium* sp. FR11. *Journal of Antibiotics*, v. 61, n. 10, p. 633–637, out. 2008. DOI: 10.1038/ja.2008.84.

ZIMMER, K. R. et al. Cattle tick-associated bacteria exert anti-biofilm and anti-*Tritrichomonas foetus* activities. **Veterinary Microbiology**, v. 164, n. 1-2, p. 171-6, maio 2013. DOI: 10.1016/j.vetmic.2013.01.029.

**ANEXO**

## Anexo 1. Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO  
GRANDE DO SUL - UFRGS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Caracterização da atividade anti-Trichomonas vaginalis de viridicatum toxina A: estudo do mecanismo de ação e perfil de segurança em células mamíferas

**Pesquisador:** Tiana Tasca

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 95551726.0.0000.5347

**Instituição Proponente:** Faculdade de Farmácia

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 8.342.073

#### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos \*Apresentação do Projeto\*, \*Objetivo da Pesquisa\* e \*Avaliação dos Riscos e Benefícios\* foram retiradas do documento PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_2738240.pdf, datado em 30/03/2026 e \*Projeto Detalhado\*.

Trichomonas vaginalis é o agente etiológico da tricomoníase, a infecção sexualmente transmissível não viral mais frequente no mundo. Embora frequentemente assintomática, a tricomoníase está associada a complicações reprodutivas e ao aumento do risco de aquisição e transmissão do HIV. O avanço de isolados com resistência aos nitroimidazóis reforça a necessidade de novas alternativas terapêuticas. As viridicatum toxinas (VTs) são metabólitos secundários produzidos por fungos dos gêneros Penicillium, Aspergillus e Paecilomyces, com reconhecida atividade antimicrobiana, sendo descritas como compostos potentes relacionados à família das tetraciclina. Estudos prévios do nosso grupo demonstraram efeito promissor da viridicatum toxina A (VTA) contra T. vaginalis, indicando a necessidade de aprofundar a caracterização do mecanismo de ação tricomoníase e de realizar ensaios de segurança para embasar a continuidade dos estudos. Assim, este projeto tem como objetivo investigar o mecanismo de ação da VTA em T. vaginalis e caracterizar seu perfil de segurança in vitro.

**Endereço:** Av. Paulo Gama, nº 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

**Bairro:** Farrroupilha

**CEP:** 90.040-060

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3308-3787

**E-mail:** etica@gabinete.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 8.342.073

Serão avaliados:

- 1) a indução de espécies reativas de oxigênio (EROs) e
- 2) o tipo de morte celular em parasitos tratados. Adicionalmente, serão conduzidos ensaios de hemocompatibilidade por hemólise em hemácias humanas e ensaios de citotoxicidade em linhagens celulares imortalizadas de células epiteliais vaginais e células renais.

Os resultados contribuirão para esclarecer a ação tricomoníada da VTA e apoiar seu potencial como candidata a novas abordagens terapêuticas para o controle da tricomoníase.

## MÉTODOS

### 1. OBTENÇÃO DA VIRIDICATUM TOXINA A (VTA):

A viridicatum toxina A (VTA) foi obtida a partir de uma linhagem de *Penicillium* sp. (5MP2F4) isolado de folhas de *Bromelia balansae* Mez (Bromeliaceae) e FORNECIDO através de parceria com o LaPNEM da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (FACFAN/UFMS), sendo registrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético (SisGen), sob o número AE8625B.

### 2. CULTIVO CELULAR - CULTIVO DE TRICHOMONAS VAGINALIS

O isolado ATCC 30236 de *Trichomonas vaginalis* será cultivado em meio TYM, pH 6,0, suplementado com 10% de soro bovino adulto, a 37 °C. A linhagem de células epiteliais vaginais, HMVII, e a linha de células epiteliais de rim de macaco verde africano, VERO, serão cultivadas em meio RPMI e DMEM suplementado com 20% de soro bovino fetal estéril, a 37°C, em uma atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub>.

### 3. ENSAIO DE PRODUÇÃO DAS ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (EROs):

**Endereço:** Av. Paulo Gama, nº 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

**Bairro:** Farroupilha

**CEP:** 90.040-060

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3308-3787

**E-mail:** [etica@gabinete.ufrgs.br](mailto:etica@gabinete.ufrgs.br)

Os trofozoítos de *T. vaginalis* serão lavados com PBS (pH 7.0, 37 °C) e ressuspensos na densidade de  $2.0 \times 10^6/\text{mL}$  com  $10 \mu\text{M}$  da sonda fluorogênica 2',7'-dichlorofluorescein diacetate (DCF-DA). Após 1 h de incubação, a VTA será adicionada na concentração inibitória mínima (CIM). Após a incubação, será medido o acúmulo de EROs por citometria de fluxo, sendo peróxido de hidrogênio (5,0 mM) o controle positivo e somente meio de cultura contendo os parasitos o controle negativo.

#### 4. OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS DE SANGUE (PASSÍVEL DE AVALIAÇÃO ÉTICA):

- O projeto será submetido à avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS.
- Amostras de sangue humano fresco serão colhidas de participantes saudáveis com heparina.
- Os participantes incluirão seis servidores, incluindo docentes e técnicos de laboratório da Faculdade de Farmácia, UFRGS, de 18 a 60 anos de idade. Assim, tratando-se de público interno, a forma de abordagem será via mensagens de aplicativo de conversa (WhatsApp) e conversa presencial, perguntando se o indivíduo concorda em doar um pequeno volume de sangue (10 ml) para o teste IN VITRO com as hemácias.
- Os participantes do projeto serão convidados a participar mediante concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo), a ser aplicado previamente ao momento da coleta.
- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO: idade de 18 a 60 anos e estar em boas condições de saúde. Os critérios de exclusão são a rejeição em coletar sangue ou sensação de tontura, fraqueza e desmaio. A coleta de sangue será realizada no Laboratório 509 da Faculdade de Farmácia, UFRGS. Serão realizadas no máximo duas coletas (volume de 10 ml) de cada participante.

#### 5. ENSAIO DE HEMÓLISE

As hemácias serão obtidas a partir de sangue heparinizado provenientes de doadores humanos saudáveis. Uma suspensão a 1,0% de eritrócitos será preparada e será incubada com a VTA no

**Endereço:** Av. Paulo Gama, nº 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

**Bairro:** Farrroupilha

**CEP:** 90.040-060

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3308-3787

**E-mail:** etica@gabinete.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 8.342.073

valor da CIM durante o tempo de 24h. Será coletado o sobrenadante e medida a absorbância em espectrofotômetro no comprimento de onda de 540 nm. Os resultados serão expressos em porcentagem de hemólise de cada amostra testada e serão comparados a 100% de hemólise causada pelo controle positivo (Triton X-100 1%) (HÜBNER et al., 2016).

## 6. ENSAIO DE CITOTOXICIDADE

A VTA será testada quanto à seletividade no ensaio de citotoxicidade em células mamíferas da linhagem HMVII (células epiteliais vaginais) e VERO (células epiteliais renais de macaco verde africano). Após incubação em meios específicos por 24 horas, a viabilidade celular será avaliada pelo ensaio de MTT, conforme descrito em Sieuwerts et al. (1995).

### Objetivo da Pesquisa:

#### OBJETIVO PRIMÁRIO

Investigar o mecanismo de ação tricomonívida da viridicatum toxina A (VTA) e seu perfil citotóxico em linhagens de células mamíferas.

#### OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Caracterizar a atividade anti-T. vaginalis da VTA;
2. Investigar o envolvimento da VTA na produção de espécies reativas de oxigênio por trofozoítos tratados;
3. Investigar o tipo de morte celular induzido pela VTA nos trofozoítos tratados;
4. Determinar o potencial hemolítico e citotóxico da VTA.

### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

#### RISCOS

A participação neste estudo envolve físicos relacionados à coleta de sangue da veia do braço,

**Endereço:** Av. Paulo Gama, nº 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

**Bairro:** Farroupilha

**CEP:** 90.040-060

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3308-3787

**E-mail:** etica@gabinete.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 8.342.073

podendo causar dor, hematoma ou, em casos raros, tontura e mal-estar. Para reduzir a possibilidade de desconforto emocional por participar da pesquisa, a coleta será realizada por profissional habilitado, em local adequado, com materiais estéreis e descartáveis. Caso o participante apresente qualquer reação adversa (como sangramento, desmaio ou mal-estar), a equipe de pesquisa estará preparada para prestar assistência imediata e encaminhamento, se necessário. O sigilo das informações pessoais será mantido em todas as etapas da pesquisa, evitando qualquer risco de exposição de dados que possa causar constrangimento ou prejuízo ao participante. Não está previsto qualquer ressarcimento ou outra vantagem pela sua Participação.

## **BENEFÍCIOS**

O participante não terá benefícios diretos. No entanto, sua colaboração contribuirá para o avanço deste estudo, que busca prospectar novos candidatos para o tratamento da tricomoníase. Os resultados podem, no futuro, beneficiar outras pessoas ao abrir caminhos para novas estratégias de prevenção e tratamento dessa infecção.

## **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Não haverá constituição de biorepositório de amostras biológicas humanas, visto que o sangue periférico a ser coletado é para isolamento de hemácias e estas serão utilizadas em experimento e descartadas em, no máximo, 24 horas. Não há possibilidade de utilização das amostras em pesquisas futuras.

## **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

## **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Trata-se de resposta ao parecer consubstanciado n.8310914 emitido em 26/03/2026.

## **PENDÊNCIA:**

Conforme descrito no projeto, haverá uso de amostra biológica humana (sangue venoso periférico), e, assim, haverá a constituição de um Biorrepositório. Dessa forma, cabe aos pesquisadores esclarecerem se há possibilidade de utilização das amostras em pesquisas futuras ou não (nesse último caso, indicar se haverá o esgotamento da amostra ou seu descarte ao final das análises). Tal esclarecimento deve ser indicado no Projeto e na Plataforma

**Endereço:** Av. Paulo Gama, nº 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

**Bairro:** Farroupilha

**CEP:** 90.040-060

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3308-3787

**E-mail:** etica@gabinete.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 8.342.073

Brasil. Em caso de previsão de armazenamento de amostras, o uso da amostra em pesquisa futura deverá ser mediante nova aprovação pelo Sistema CEP/CONEP. Maiores detalhamentos quanto ao tópico constam na Resolução CNS / MS no . 441 / 2011 . [http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMASRESOLUCOES/Resolucao\\_n\\_441\\_-\\_2011\\_-\\_Armazenamento\\_de\\_Material\\_Biologico.pdf](http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMASRESOLUCOES/Resolucao_n_441_-_2011_-_Armazenamento_de_Material_Biologico.pdf)] Indicar no Formulário da Plataforma Brasil, no Item "Haverá retenção de amostras para armazenamento em banco?" Responder "Sim", e incluir na descrição <<Constituição de Biorrepositório>>.

RESPOSTA: As hemácias serão utilizadas em experimentos in vitro imediatamente após a coleta de sangue, sendo descartadas em no máximo, 24 horas. Essas células não serão criopreservadas/congeladas e não há possibilidade de utilização das amostras em pesquisas futuras. Portanto, não haverá armazenamento dessas amostras de sangue humano visto que elas não são viáveis após 24 horas e as amostras serão descartadas, conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes, e de acordo com o TCLE, respeitando-se a confidencialidade e a autonomia do participante da pesquisa. Assim, não há constituição de biorepositório de amostra biológica humana.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

#### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS n.º 510, de 2016, na Resolução CNS n.º 466, de 2012, e na Norma Operacional n.º 001, de 2013, do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta para o projeto de pesquisa.

Reitera-se aos pesquisadores a necessidade de elaborar e apresentar os relatórios parciais e final da pesquisa, como preconiza a Resolução CNS/MS no 466/2012, Capítulo XI, Item XI.2: "d".

**Endereço:** Av. Paulo Gama, n° 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

**Bairro:** Farroupilha

**CEP:** 90.040-060

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3308-3787

**E-mail:** etica@gabinete.ufrgs.br

Continuação do Parecer: 8.342.073

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2738240.pdf	27/03/2026 08:36:20		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoVTA_CORRIGIDO.pdf	27/03/2026 08:36:02	Tiana Tasca	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Respostas_parecer_CEP_UFRGS_8310914.pdf	27/03/2026 08:35:42	Tiana Tasca	Aceito
Outros	Parecer_COMPESQ_FAR.pdf	13/02/2026 14:31:37	Tiana Tasca	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ProjetoVTA_TCLE.pdf	13/02/2026 14:28:32	Tiana Tasca	Aceito
Folha de Rosto	Tiana_Tasca_assinado.pdf	13/02/2026 14:27:29	Tiana Tasca	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PORTO ALEGRE, 08 de Abril de 2026

---

**Assinado por:**

**MARCIA HOLSBACH BELTRAME**

**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Paulo Gama, nº 110 - Sala 311 do Prédio Anexo 1 da Reitoria - Campus Centro

**Bairro:** Farroupilha

**CEP:** 90.040-060

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3308-3787

**E-mail:** etica@gabinete.ufrgs.br