



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA

SAULO ALMEIDA DE MENEZES

**ATIVIDADE ANTI-*Trichomonas vaginalis* DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE ESPÉCIES
DE MYRTACEAE DO DOMÍNIO CAATINGA**

RECIFE

2021

SAULO ALMEIDA DE MENEZES

**ATIVIDADE ANTI-*Trichomonas vaginalis* DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE ESPÉCIES
DE MYRTACEAE DO DOMÍNIO CAATINGA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Fisiologia da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Bioquímica e Fisiologia. Área de concentração: Bioquímica e Fisiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Tereza dos Santos Correia.

Coorientadora: Profa. Dra. Tiana Tasca.

RECIFE

2021

Catálogo na fonte:
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Menezes, Saulo Almeida de

Atividade anti-*Trichomonas vaginalis* de óleos essenciais de espécies de Myrtaceae do domínio Caatinga / Saulo Almeida de Menezes - 2021.

89 folhas: il., fig., tab.

Orientadora: Maria Tereza dos Santos Correia

Coorientadora: Tiana Tasca

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Fisiologia. Recife, 2021.

Inclui referências e apêndices.

1. Tricomoniase 2. *Trichomonas vaginalis* 3. Caatinga

I. Correia, Maria Tereza dos Santos (Orientadora) II. Tasca, Tiana (Coorientadora) III. Título

581.634 CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2021-349

SAULO ALMEIDA DE MENEZES

**ATIVIDADE ANTI-*Trichomonas vaginalis* DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE ESPÉCIES
DE MYRTACEAE DO DOMÍNIO CAATINGA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Fisiologia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Bioquímica e Fisiologia.

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Maria Tereza dos Santos Correia
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Thiago Henrique Napoleão
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. Patrícia de Brum Vieira
Universidade Federal do Pampa

Profa. Dra. Lilian Cortez Sombra Vandesmet
Centro Universitário Católica de Quixadá

Dedico aos meus pais, Vanuza e Vilmar e ao
meu avô Josué (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela dádiva da vida e por me conceder forças para trilhar esta jornada.

Aos meus pais, Vanuza e Vilmar, agradeço hoje e sempre por todo amor que me dedicaram e por toda educação proporcionada a mim. Vocês são meus exemplos de vida e alicerce de sustentação. Obrigado por acreditarem em mim e por me apoiarem na concretização de meus sonhos. Sem vocês, nada seria possível.

À Profa. Dra. Tereza Correia, pela orientação, competência, profissionalismo e dedicação tão importantes. Obrigado por ter me aceito como orientando, por acreditar e depositar sua confiança em mim e pelos tantos elogios e incentivos.

À Profa. Dra. Márcia Vanusa, por ter me aceito junto ao NBIOCaaT, pelos ensinamentos, orientação, puxões de orelha, disponibilidade e convívio. Obrigado pela empolgação na empreitada de novos projetos e por sempre incentivar seus alunos a voarem mais alto.

À Profa. Dra. Tiana Tasca, por me receber em seu laboratório e toda disponibilidade me coorientando. Obrigado pelo apoio, ensinamentos, convívio, amizade, incentivos e compreensão. Agradeço imensamente pela confiança, paciência e por acreditar em mim.

Aos queridos amigos do Laboratório de Produtos Naturais – João, Maísa, Íris, Bruno, Paloma, Paulo Eloi, Cláudio, Wêndeo, Graziela, Jucielma, Roger e Valquiria. Obrigado por todo apoio, companheirismo e convivência no período do mestrado. Tudo teria sido muito exaustivo sem a contribuição de vocês.

Às queridas amigas do GPTrico, Grupo de Pesquisa em Tricomonas – Graziela, Micheli, Juliana, Márcia, Giulia, Fernanda, Mariana e Carla. Agradeço pela recepção calorosa, troca de conhecimentos, auxílio nos experimentos e convivência. Minha passagem por Porto Alegre sempre será lembrada através da nossa amizade e pelas tardes de café com chocolate.

À todos os colaboradores que participaram do desenvolvimento desta dissertação, muito obrigado pelo auxílio e contribuição científica.

À Profa. Dra. Lilian Vandesmet que me inspirou a ingressar no mestrado. Sempre foi um grande exemplo para mim, e hoje, agradeço por ter me incentivado a seguir no caminho da pós-graduação. Muito obrigado pela amizade construída e por tudo!

Ao Prof. Dr. Ramon Bezerra por todo apoio que me deu durante a empreitada no mestrado. Obrigado pela disponibilidade, ensinamentos, amizade e incentivo.

Aos amigos queridos da Pós-graduação – Patryck, Weverton, Felicidade, Christine, Igor, Vanderlan, Gabriela, Simeone, Dayane, Raquel, Leonardo, Rafael, Daniele, Pedro

Henrique, Juliana e Marília. Obrigado pela troca de conhecimentos, apoio, momentos de descontração e compartilhamento de frustrações.

Aos meus queridos amigos biomédicos – Sydney, Yago, Yara, Yasmim e Ilana. Obrigado por, mesmo na distância, sempre estarem em dia com nossa amizade, pela troca de angustias e experiências.

Aos meus amigos de uma vida – Amanda, Beatriz, Carina, Cristiano, Eduarda, Liana, Lucas Azevedo, Lucas Oliveira, Lucas Schneider, Lucas Sousa, Lucivan, Milena e Victor. Obrigado por toda amizade, companheirismo e momentos de descontração nesses tempos de pandemia.

Agradeço especialmente à toda minha família, em especial meus irmãos, Samuel, Paulo Vitor e Paulo Vannuryo, por todo apoio, amizade e companheirismo durante minha trajetória no caminho que decidi trilhar.

À Universidade Federal de Pernambuco, especialmente ao Centro de Biociências e ao Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Fisiologia pela oportunidade e por me proporcionarem um ensino de excelência.

Ao CNPq pelo auxílio financeiro que permitiu minha dedicação exclusiva a este trabalho.

Aos membros da banca examinadora por terem aceitado o convite, pelas sugestões e interesse em contribuir para o desenvolvimento deste trabalho.

Por fim, à todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta dissertação, os meus sinceros agradecimentos.

“A mente que se abre para alguma coisa nova,
nunca mais será a mesma.”

— Albert Einstein

RESUMO

A tricomoníase é a infecção sexualmente transmissível não-viral mais comum no mundo, estando associada a complicações como doença inflamatória pélvica, infertilidade, parto prematuro, predisposição ao câncer cervical e de próstata, além de facilitar a transmissão e aquisição do HIV. A infecção é causada por *Trichomonas vaginalis*, protozoário parasito extracelular do trato urogenital humano. A terapêutica da tricomoníase é atualmente restrita aos compostos nitroimidazólicos, metronidazol e tinidazol; contudo, ambos apresentam efeitos adversos e cada vez mais são relatados isolados do parasito resistentes ao tratamento. Dessa forma, a busca por novos compostos ativos como alternativa terapêutica para a tricomoníase é urgente. Alguns produtos naturais obtidos a partir de espécies da família Myrtaceae têm ganhado destaque como detentores de potencial tricomonicida. Assim, neste estudo a atividade anti-*T. vaginalis* de óleos essenciais de espécies de Myrtaceae do domínio Caatinga foi investigada. Por ser inexplorado do ponto de vista fitoquímico, o óleo essencial de *Eugenia pohliana* foi analisado por CG/EM. Os resultados revelaram a presença de 39 compostos (99,94%), dos quais os principais componentes majoritários foram δ -cadineno (20,23%), biciclogermacreno (13,73%), epi- α -muurolol (10,90%), α -cadinol (9,09%), δ -elemeno (8,09%) e E-cariofileno (6,91%). Os óleos essenciais de *Psidium myrsinites* (OEPm), *Eugenia gracillima* (OEEg), *Myrciaria floribunda* (OEMf) e *Eugenia pohliana* (OEEp) foram eficazes na redução de 100% da viabilidade dos trofozoítos à 500 μ g/ml. Os OEPm, OEEg, OEMf e OEEp apresentaram IC₅₀ de 179,0, 162,9, 161,3 e 264,3 μ g/ml, respectivamente. Além disso, os óleos essenciais demonstraram moderada citotoxicidade contra eritrócitos e frente as linhagens de células Vero, MRC-5 e HMOVII. Apesar da citotoxicidade, o OEEp demonstrou concentração citotóxica média (CC₅₀) de 301,9 μ g/ml frente à linhagem epitelial vaginal (HMOVII), com índice de seletividade de 1,14, ressaltando a necessidade da adoção de abordagens que possam diminuir a toxicidade desse produto natural. Os dados obtidos neste estudo sugerem que os óleos essenciais de espécies da família Myrtaceae de ocorrência na Caatinga são importantes fontes de compostos anti-*T. vaginalis*, proporcionando perspectiva para o uso das folhas no desenvolvimento de novas aplicações farmacológicas.

Palavras-chave: tricomoníase; *Trichomonas vaginalis*; caatinga; óleo essencial; myrtaceae.

ABSTRACT

Trichomoniasis is the most common non-viral sexually transmitted infection worldwide, being associated with complications such as pelvic inflammatory disease, infertility, premature birth, predisposition to cervical and prostate cancer, in addition to contributing to the transmission and acquisition of HIV. The infection is caused by *Trichomonas vaginalis*, an extracellular protozoan parasite of the human urogenital tract. The treatment of trichomoniasis is currently restricted to nitroimidazole compounds, metronidazole and tinidazole; however, both have adverse effects and isolates resistant to treatment are reported. Thus, the search for new active compounds as a therapeutic alternative for trichomoniasis is urgent. Some natural products obtained from species of the Myrtaceae family are highlighted as holders of trichomonicidal potential. Therefore, in this work the anti-*T. vaginalis* activity from essential oils of Myrtaceae species from the Caatinga domain was investigated. As it is phytochemically unexplored, the essential oil of *Eugenia pohliana* was analyzed by GC/MS. The results revealed the presence of 39 compounds (99.94%), of which the major components were δ -cadinene (20.23%), bicyclogermacrene (13.73%), epi- α -muurolol (10.90%), α -cadinol (9.09%), δ -elemene (8.09%), and E-caryophyllene (6.91%). The essential oils of *Psidium myrsinites* (EOPm), *Eugenia gracillima* (EOEg), *Myrciaria floribunda* (EOMf), and *Eugenia pohliana* (EOEp) were effective in reduce the viability of trophozoites by 100% at a concentration of 500 μ g/ml. The EOPm, EOEg, EOMf, and EOEp presented IC₅₀ of 179.0, 162.9, 161.3, and 264.3 μ g/ml, respectively. In addition, the essential oils showed moderate cytotoxicity against erythrocytes and against Vero, MRC-5, and HMVII cell lines. Despite cytotoxicity, the EOEp showed a mean cytotoxic concentration (CC₅₀) of 301.9 μ g/ml against the vaginal epithelial lineage (HMVII), with a selectivity index of 1.14, highlighting the need to adopt approaches that can reduce the toxicity of this natural product. The data obtained in this study suggest that essential oils from species of the Myrtaceae family occurring in Caatinga are important sources of anti-*T. vaginalis* compounds, providing perspective for the use of leaves in the development of new pharmacological applications.

Keywords: trichomoniasis; *Trichomonas vaginalis*; caatinga; essential oil; myrtaceae.

LISTA DE FIGURAS

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Figura 1 — Morfologia do trofozoíto de <i>T. vaginalis</i>	18
Figura 2 — Fatores que influenciam o acúmulo de metabólitos secundários em plantas.....	27

ARTIGO 1

Figura 1 — Atividade anti- <i>T. vaginalis</i> de óleos essenciais contra isolado 30236.....	
.....	52

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 — Citotoxicidade dos óleos essenciais de <i>P. myrsinites</i> (OEPm), <i>E. gracillima</i> (OEEg) e <i>M. floribunda</i> (OEMf) frente células Vero, MRC-5, HMVII e eritrócitos	53
Tabela 2 — Constituintes majoritários identificados por CG/EM dos óleos essenciais de <i>P. myrsinites</i> , <i>E. gracillima</i> e <i>M. floribunda</i>	54

ARTIGO 2

Tabela 1 — Composição química do óleo essencial de <i>Eugenia pohliana</i> (OEEp).....	65
Tabela 2 — Atividade anti- <i>T. vaginalis</i> e citotóxica do óleo essencial de <i>E. pohliana</i>	66

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS	<i>Acquire Immune Deficiency Syndrome</i>
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
CC ₅₀	Concentração citotóxica que reduz 50% da densidade de células
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEVs	Células epiteliais vaginais
CIM	Concentração inibitória mínima
DMSO	Dimetilsulfóxido
FATSS	Florestas e Arbustais Tropicais Sazonalmente Secos
FD	Ferredoxina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GI ₅₀	Concentração de 50% da inibição máxima da proliferação celular
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HMVII	Linhagem de células epiteliais vaginalis
IC ₅₀	Concentração inibitória que reduz 50% da densidade de trofozoítos
IS	Índice de seletividade
IST	Infecção sexualmente transmissível
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
MLC	Concentração letal mínima
MRC-5	Linhagem de células de fibroblastos humanos
MTZ	Metronidazol
NAAT	<i>Nucleic Acid Amplification Techniques</i>
OEAt	Óleo essencial de <i>Amomum tsao-ko</i>
OEP	Óleo essencial da própolis vermelha brasileira
OEs	Óleos essenciais
OMS	Organização Mundial da Saúde
PFOR	Piruvato ferredoxina-oxidoreductase
SUS	Sistema Único de Saúde
TNZ	Tinidazol
TYM	<i>Trypticase-yeast extract-maltose</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
2.1	<i>Trichomonas vaginalis</i>	17
2.2	Tricomoniase	18
2.2.1	Complicações	20
2.2.2	Tratamento.....	20
2.2.3	Resistência	21
2.3	Caatinga	22
2.4	Plantas medicinais.....	24
2.5	Óleos essenciais	26
2.5.1	Óleos essenciais com atividade anti-<i>Trichomonas vaginalis</i>	28
2.6	A família Myrtaceae	31
2.6.1	O gênero <i>Eugenia</i>	32
2.6.1.1	<i>Eugenia brejoensis</i> Mazine	33
2.6.1.2	<i>Eugenia flavescens</i> DC.....	34
2.6.1.3	<i>Eugenia gracillima</i> Kiaersk.....	34
2.6.1.4	<i>Eugenia pohliana</i> DC.....	35
2.6.1.5	<i>Eugenia stipitata</i> McVaugh.....	36
2.6.2	O gênero <i>Myrciaria</i>	36
2.6.2.1	<i>Myrciaria floribunda</i> (West ex Willd.) O. Berg.....	37
2.6.3	O gênero <i>Psidium</i>.....	38
2.6.3.1	<i>Psidium myrsinites</i> DC.....	38
3	OBJETIVOS	40
3.1	Geral.....	40
3.2	Específicos	40
4	ARTIGO 1 - ATIVIDADE IN VITRO ANTI-<i>Trichomonas vaginalis</i> DE ÓLEOS ESSENCIAIS EXTRAÍDOS DE ESPÉCIES DE MYRTACEAE DO DOMÍNIO CAATINGA	41
5	ARTIGO 2 - CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA E ATIVIDADE ANTI-<i>Trichomonas vaginalis</i> DO ÓLEO ESSENCIAL DE <i>Eugenia pohliana</i> DC....	55
6	CONCLUSÕES	67

REFERÊNCIAS.....	68
APÊNDICE A — LEISHMANICIDAL AND TRYPANOCIDAL POTENTIAL OF THE ESSENTIAL OIL OF <i>Psidium myrsinites</i> DC.....	85
APÊNDICE B — CHARACTERIZATION OF BIOACTIVITY OF EXTRACTS OF THE PLANT SPECIES <i>Jacaranda rugosa</i> A.H. GENTRY.	86
APÊNDICE C — ANTIOXIDANT ACTIVITY AND HEMOTOXICITY OF MEDICINAL PLANT OF THE CAATINGA DOMAIN: <i>Amburana</i> <i>Cearensis</i> (FABACEAE).....	87
APÊNDICE D — ANTIPARASITARY POTENTIAL AND CYTOTOXIC EFFECT OF <i>Spondias tuberosa</i> ARRUDA (ANACARDIACEAE)	88
APÊNDICE E — ANTIPARASITIC EFFECT OF ESSENTIAL OILS OBTAINED FROM TWO SPECIES OF <i>Piper</i> L. NATIVE TO THE ATLANTIC FOREST	89

1 INTRODUÇÃO

O parasito extracelular *Trichomonas vaginalis* é o agente etiológico da tricomoníase, infecção sexualmente transmissível (IST) de origem não-viral mais comum em todo o mundo (SECOR et al., 2014). Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou a incidência de 156 milhões de novos casos de tricomoníase, correspondendo a mais da metade da incidência global de ISTs curáveis, como sífilis, gonorreia e clamídia (ROWLEY et al., 2019). Apesar disso, a tricomoníase não é uma doença de notificação compulsória, não existindo um sistema de vigilância e detecção de isolados resistentes ao tratamento.

Atualmente 70 a 85% dos casos são assintomáticos, o que viabiliza a persistência e curso crônico da infecção por *T. vaginalis* (WORKOWSKI et al., 2021). Nesse contexto, a falta de tratamento pode levar a sérias consequências como a doença inflamatória pélvica, infertilidade (WIRINGA et al., 2019), partos prematuros e baixo peso de recém-nascidos (SILVER et al., 2014), além da predisposição ao câncer cervical e de próstata (LIN et al., 2015; SUTCLIFFE et al., 2012; TAO et al., 2014). Além disso, existe ainda uma relação positiva entre a infecção por *T. vaginalis* e a transmissão e aquisição do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (SORVILLO et al., 2001; GARRETT et al., 2018; PRICE et al., 2018).

Em relação ao tratamento da tricomoníase, as opções terapêuticas são restritas ao metronidazol (MTZ) e tinidazol (TNZ). Ambos são compostos pertencentes à classe dos 5-nitroimidazóis, sendo MTZ o fármaco de escolha recomendado pela *Food and Drug Administration* (FDA/EUA) (VAN GERWEN; MUZNY, 2019). Apesar de ser um fármaco bem tolerado e de baixo custo, a literatura científica relata diversos efeitos colaterais para o uso de MTZ, como diarreia, náusea, dor abdominal, vômitos, cefaleia, insônia, gosto metálico (CERUELOS et al., 2019; CUDMORE et al., 2004) e reações alérgicas (BIAGI et al., 2020). Ademais, outra problemática diz respeito aos casos emergentes de resistência dos isolados frente a esses fármacos. Falhas no tratamento podem variar de 7 a 10%, porém, a prevalência de infecção resistente é estimada em cerca de 2 a 5% dos casos (KISSINGER, 2015; SEÑA et al., 2014), o que potencialmente leva a tricomoníase a gerar altos custos para o sistema de saúde pública.

Dessa forma, a busca por novas alternativas terapêuticas que possam contribuir para o enfrentamento da tricomoníase se faz necessária. Nesse contexto, os óleos essenciais (OEs) são produtos naturais que se apresentam como misturas complexas de substâncias voláteis e lipofílicas que desempenham um papel importante na busca de novos agentes terapêuticos.

Entre as propriedades farmacológicas evidenciadas em OEs, ressalta-se o potencial frente a *T. vaginalis* (DAI et al., 2016; SENA-LOPES et al., 2018; FARIAS et al., 2019). Recentemente a família Myrtaceae foi destacada como detentora de espécies com potencial tricomonocida em seus extratos e frações (MEHRIARDESTANI et al., 2017). Contudo, os OEs obtidos de espécies da família Myrtaceae ainda precisam ser investigados como agentes tricomonocidas.

A domínio fitogeográfico da Caatinga possui uma grande variedade de espécies vegetais, sendo grande parte dessas plantas endêmicas e adaptadas às condições de estresse ambiental característicos da região, como altas temperaturas, florestas sazonalmente secas, regime irregular de chuvas e vegetação espinhosa-arbustiva (SILVA et al., 2017). Assim, as plantas da Caatinga se destacam como promissoras fontes de biomoléculas com potencial farmacológico (ARCOVERDE et al., 2014).

Dessa forma, as espécies pertencentes à família Myrtaceae de ocorrência no domínio Caatinga foram selecionadas com base no uso etnomedicinal para a recuperação de uma nova bioatividade (COS et al., 2006), sendo esta seu potencial anti-*T. vaginalis*. Do ponto de vista da medicina popular local, essas espécies são utilizadas por comunidades do sertão principalmente no tratamento de desordens de cunho inflamatório. Tais usos indicam que seus compostos demonstram potencial para prospecção de novas moléculas bioativas. Além disso, também foi realizada a caracterização química do óleo essencial de *Eugenia pohliana* DC., uma vez que se trata de uma espécie inédita quanto à sua composição química e atividades farmacológicas.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 *Trichomonas vaginalis*

Trichomonas vaginalis é um protozoário flagelado extracelular pertencente à família Trichomonadidae, à ordem Trichomonadida, à classe Parabasalia e, por fim, ao filo Zoomastigina. É um representante do supergrupo Excavata, que inclui alguns outros parasitos de importância médica, como *Leishmania*, *Trypanosoma* e *Giardia* (KUSDIAN; GOULD, 2014). Os primeiros relatos da espécie foram feitos a partir da secreção vaginal de uma mulher com vaginite em 1836, por Alfred François Donné (SCHWEBKE; BURGESS, 2004). Como é um organismo extracelular, *T. vaginalis* sobrevive por meio da adesão ao revestimento epitelial urogenital do hospedeiro, sendo estes o aparelho reprodutor feminino e a uretra masculina (RYAN et al., 2011).

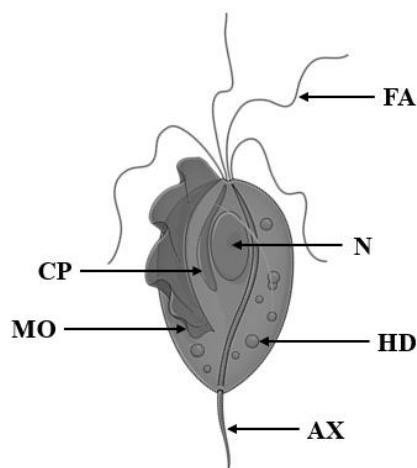
O parasito apresenta um corpo tipicamente piriforme que pode mudar de acordo com as condições físico-químicas (PEREIRA-NEVES et al., 2003). Possui quatro flagelos livres e desiguais localizados em sua região anterior e um quinto flagelo que faz parte da membrana ondulante, estrutura importante para a motilidade do parasito (KUSDIAN; GOULD, 2014). O axóstilo é um complexo microtubular que forma o eixo longitudinal da célula, projetando-se até sua extremidade posterior. O núcleo elipsoide é evidenciado próximo à região anterior do parasito e apresenta dupla membrana nuclear envolta pelo retículo endoplasmático (Figura 1) (BENCHIMOL, 2004; PETRIN et al., 1998).

Trichomonas vaginalis exibe apenas o estágio de trofozoíto em seu ciclo biológico, sendo esta sua forma infectante. O trofozoíto pode apresentar corpo piriforme, elipsoide ou oval e motilidade característica dada pelos flagelos. Após a citoaderência, o parasito adquire formato ameboide, o que possibilita o aumento da superfície de contato com células epiteliais vaginais (CEVs), do colo do útero, próstata e uretra, sendo essencial na progressão do processo infeccioso (HIRT et al., 2011; FIGUEROA-ANGULO et al., 2012). Além disso, alguns autores também relatam a presença de pseudocistos em *T. vaginalis*, estruturas arredondadas e imóveis com flagelo internalizado que surgem quando o parasito é exposto a condições ambientais desfavoráveis, de forma a atuar como mecanismo de resistência (PEREIRA-NEVES et al., 2003).

Trichomonas vaginalis é um organismo anaeróbio facultativo, crescendo na ausência de oxigênio, em temperaturas de 20-40 °C e em meio de cultura com pH variando entre 5,0-7,5. O protozoário utiliza principalmente açúcares como fonte de aquisição de energia, entre estes a

glicose, maltose, frutose, glicogênio e amido (DE CARLI; TASCA, 2016). Assim como outros parabasalídeos, *T. vaginalis* não possui mitocôndrias. Ao invés disso, apresenta hidrogenossomos, organelas que usam a enzima piruvato ferredoxina-oxidoredutase (PFOR) no metabolismo energético e síntese de ATP em condições anaeróbicas com a produção concomitante de hidrogênio molecular (H_2) (HRDÝ et al., 2007; RADA et al., 2011).

Figura 1 — Morfologia do trofozoíto de *T. vaginalis*



Fonte: <http://www.servier.com.br/content/banco-de-imagens>. FA: flagelos anteriores; N: núcleo; HD: hidrogenossomo; AX: axóstilo; MO: membrana ondulante; CP: corpo parabasal.

2.2 Tricomoníase

Trichomonas vaginalis é o protozoário parasito responsável pela tricomoníase, IST não-viral mais comum em todo o mundo (SECOR et al., 2014). Os parasitos são transmitidos de uma pessoa a outra através de relações sexuais sem uso de preservativo. Entre os dados que fortalecem a classificação da tricomoníase como IST, têm-se: i) a alta taxa de infecção na uretra e/ou próstata dos parceiros de mulheres infectadas, ii) o protozoário é frequentemente relatado em amostras de mulheres assistidas em clínicas de ISTs e iii) a menos que sejam protegidos da dessecação, os parasitos morrem fora do sítio de infecção (MENEZES et al., 2016). Apesar de menos comum, a transmissão não sexual de *T. vaginalis* pode ocorrer por meio de fômites, como toalhas, assentos de banheiro e de piscinas, além do compartilhamento da água do banho (ADU-SARKODIE, 1995; CRUCITTI et al., 2011). A transmissão neonatal durante o parto, apesar de rara, pode ocorrer quando há contato direto do neonato com o protozoário presente no trato geniturinário materno (TRINTIS et al., 2010).

No ano de 2016, a OMS estimou a incidência de 156 milhões de casos de tricomoníase, correspondendo a quase metade da incidência global de ISTs naquele ano (ROWLEY et al., 2019). Em 2005, o Ministério da Saúde estimou a prevalência de tricomoníase vaginal em 14,8% entre mulheres atendidas em clínicas de ISTs no Brasil (BRASIL, 2005). Contudo, o estudo não representa a população brasileira por completo e estimativas atuais acerca da tricomoníase entre homens e mulheres no Brasil são desconhecidas, uma vez que não se trata de uma doença de notificação compulsória, estando ainda sujeita ao subdiagnóstico e diagnóstico incorreto na clínica médica (OLIVEIRA et al., 2016).

A infecção por *T. vaginalis* resulta em quadros que vão desde apresentações assintomáticas até manifestações clínicas diversas em ambos os sexos. O protozoário coloniza as células do epitélio escamoso do trato genital, frequentemente incluindo a uretra feminina (HIRT; SHERRARD, 2015). Clinicamente, as infecções em mulheres são assintomáticas ou podem cursar com inflamação leve a moderada do colo do útero, vagina e uretra. Além disso, o corrimento vaginal apresenta-se de forma abundante, fétido e espumoso, havendo relatos também de prurido e dor ao urinar ou durante a relação sexual (MUZNY; SCHWEBK, 2013). O sinal mais específico da tricomoníase são as lesões hemorrágicas pontilhadas no epitélio genital, que podem resultar em *colpitis macularis* ou cérvix com aspecto de morango. Apesar disso, é um sinal clínico diagnosticado apenas em 2-5% das mulheres infectadas (LEHKER; ALDERETE, 2000).

A tricomoníase em homens é bem menos caracterizada quando em comparação a mulheres, uma vez que a infecção se apresenta de forma transitória e assintomática (HIRT; SHERRARD, 2015). Essas características são decorrentes da natureza oxidativa dos fluidos genitais masculinos, que podem agir como inibidores de fatores patogênicos, e das elevadas concentrações de zinco no fluido prostático, visto que zinco apresenta propriedades citotóxicas para o parasito (GIMENES et al., 2014). A infecção persistente do protozoário é causa de quadros de uretrite e pode ainda estar associada à balanopostite, epididimite, prostatite e, eventualmente, infertilidade por meio de dano inflamatório e modificação da função espermática (FICHOROVA, 2009; PATEL et al., 2018; SEO et al., 2014).

O padrão-ouro para o diagnóstico de infecção por *T. vaginalis* consiste no uso de técnicas de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT, do inglês *nucleic acid amplification techniques*), método altamente sensível que detecta diretamente o material genético do parasito (WORKOWSKI et al., 2021). Além disso, também pode ser empregado o uso de culturas *in vitro* combinadas à observação microscópica do parasito pelo exame direto a fresco, apesar de ser uma técnica demorada e de baixa sensibilidade (KISSINGER, 2015). Nos últimos anos, o

aprimoramento tecnológico fez surgir novas metodologias de diagnóstico, como os ensaios imunocromatográficos. Contudo, várias limitações ainda permanecem, vista a escassez de estudos que possibilitem apresentar como esses testes identificam pacientes assintomáticos, pacientes com infecção ativa (com organismos viáveis) ou mesmo carreadores do parasito (OLIVEIRA et al., 2016).

2.2.1 Complicações

Atualmente 70 a 85% dos indivíduos de ambos os sexos afetados pela tricomoníase apresentam mínimos ou nenhum sintoma, permitindo que a infecção se prolongue por meses ou anos (WORKOWSKI et al., 2021). Nesse contexto, a falta de tratamento pode levar a sérias consequências como a doença inflamatória pélvica, infertilidade (WIRINGA et al., 2019), partos prematuros e baixo peso de recém-nascidos (SILVER et al., 2014), além da predisposição ao câncer cervical e de próstata (LIN et al., 2015; SUTCLIFFE et al., 2012; TAO et al., 2014).

Ademais, existe ainda uma relação positiva entre a infecção por *T. vaginalis* e a transmissão e aquisição do HIV (SORVILLO et al., 2001; GARRETT et al., 2018; PRICE et al., 2018). Entre os mecanismos pelos quais o *T. vaginalis* amplifica a transmissão do HIV, estão: i) a intensa resposta imunológica local causada pelo protozoário leva à inflamação no epitélio vaginal e exocérvice em mulheres e na uretra de homens, com recrutamento de macrófagos e linfócitos TCD4⁺, ii) o parasito causa microhemorragias na mucosa e rompe o epitélio do tecido cervicovaginal, dando acesso ao HIV e, ainda, iii) *T. vaginalis* é capaz de degradar o inibidor de protease leucocitária secretória, um peptídeo catiônico antimicrobiano que participa da imunidade inata contra a proliferação de patógenos, sendo também um fator importante na prevenção da transmissão do HIV (KISSINGER; ADAMSKI, 2013).

2.2.2 Tratamento

As opções terapêuticas para o tratamento da infecção por *T. vaginalis* consistem no uso do MTZ e TNZ, ambos compostos nitroimidazólicos, sendo MTZ o fármaco de escolha recomendado pelo FDA/EUA (VAN GERWEN; MUZNY, 2019). De acordo com as Diretrizes para o Tratamento de Doenças Sexualmente Transmitidas do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a primeira linha de tratamento para tricomoníase consiste na administração de 2 g em dose única ou 500 mg de MTZ duas vezes ao dia por 7 dias via oral (WORKOWSKI et al., 2021).

O uso terapêutico do MTZ cresceu ao redor do mundo, uma vez que é um fármaco bem tolerado e de baixo custo. Contudo, a literatura científica relata efeitos colaterais leves a moderados, como diarreia, náusea, dor abdominal, vômitos, cefaleia, insônia e gosto metálico (CERUELOS et al., 2019; CUDMORE et al., 2004). Fatores preocupantes dizem respeito também à ocorrência de reações alérgicas ao MTZ e TNZ, incluindo sintomas de irritação cutânea, broncoespasmo e febre, sendo necessário a implementação de protocolos de dessensibilização (BIAGI et al., 2020; VAN GERWEN; MUZNY, 2019). Além disso, o consumo de álcool não é recomendado durante e por 24 horas após o tratamento com MTZ e por 72 horas após o tratamento com TNZ (HODGES; HOLLAND, 2018). No que diz respeito à carcinogenicidade e teratogenicidade, ainda não há evidências clínicas significativas da associação do uso de MTZ e a ocorrência de câncer (VIEIRA et al., 2017).

O mecanismo de ação dos fármacos nitroimidazólicos (pró-fármacos) consiste em quatro estágios sucessivos. Inicialmente, o fármaco atravessa a membrana do parasito por difusão simples e se direciona aos hidrogenossomos, organela responsável pelo aporte energético. Nos hidrogenossomos, o MTZ é reduzido pelas proteínas PFOR e ferredoxina (FD), atuando como aceptor final de elétrons em seu grupo 5-nitro (NO₂) e promovendo assim a formação de compostos intermediários e radicais nitro tóxicos. Esses radicais citotóxicos quebram e desestabilizam a fita de DNA, resultando na morte do parasito. Por fim, as partículas intermediárias tóxicas decaem em produtos finais inativos (DINGS DAG; HUNTER, 2018; EDWARDS, 1993; KULDA, 1999). Recentemente, outras duas proteínas parasitárias vêm sendo implicadas na ativação dos 5-nitroimidazóis, a nitrorredutase 1 (NILLIUS; MÜLLER; MÜLLER, 2011) e a tiorredoxina redutase (LEITSCH et al., 2011).

2.2.3 Resistência

Os quadros de resistência ao *T. vaginalis* são diagnosticados na clínica à medida que mulheres apresentam infecções recorrentes mesmo após se submeterem à terapêutica adequada. Falhas no tratamento podem variar de 7 a 10%, porém, a prevalência de infecção resistente é estimada em cerca de 2 a 5% (KISSINGER, 2015; SEÑA et al., 2014). O MTZ foi introduzido no mercado em 1959 e os primeiros relatos de resistência *in vitro* ao fármaco foram observados em 1962, e além disso, a resistência ao MTZ está associada à resistência cruzada a outros 5-nitroimidazóis. Entre os fatores que contribuem de forma ocasional na falha terapêutica, têm-se a má absorção do fármaco e a dificuldade do mesmo em atingir o sítio de infecção (BOSSERMAN et al., 2011; ROBINSON, 1962).

No que diz respeito à resistência do *T. vaginalis* frente aos 5-nitroimidazóis, sugere-se que alterações nas vias metabólicas do parasito dificultem a ativação e posterior efetividade dessa classe de fármacos, podendo ocorrer em condições aeróbicas e anaeróbicas (ALESSIO; NYIRJESY, 2019). A resistência aeróbica é a mais comum e destaca-se em isolados clínicos, estando associada a deficiências no mecanismo de eliminação de oxigênio. O aumento do oxigênio intracelular mediado pela diminuição ou ausência de enzimas como flavina redutase 1, tiorredoxina redutase e NADH oxidase levam à oxidação do MTZ, tornando-o inativo. A resistência anaeróbica, em contrapartida, tem sido observada *in vitro* ou induzida em laboratório e é marcada pela disfunção de enzimas hidrogenossomais que participam dos processos de aquisição energética, como a PFOR e a FD (GRAVES et al., 2020; LEITSCH et al., 2014).

2.3 Caatinga

O termo Caatinga é proveniente do tupi-guarani e significa “floresta branca”, fazendo referência ao mosaico de fisionomias vegetais com vegetação arbustiva sazonal encontrado na região (TABARELLI et al., 2018). A Caatinga é uma das seis grandes regiões ecológicas brasileiras que se estende por 912.529 km² no sertão semiárido do Nordeste do Brasil, englobando os estados do Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Pernambuco, Paraíba, Alagoas, Sergipe, Bahia e norte de Minas Gerais (SILVA et al., 2017).

Dentre essas regiões, a Caatinga é a única encontrada exclusivamente no território brasileiro, não sendo compartilhada com nenhum outro país. Apesar disso, é a ecorregião brasileira menos estudada e compreendida, além de ser o terceiro ecossistema mais ameaçado devido à exploração insustentável dos seus recursos naturais (LEAL et al., 2005; OLIVEIRA; BERNARD, 2017; OVERBECK et al., 2015).

O domínio fitogeográfico da Caatinga é caracterizado por uma precipitação anual máxima de 1.000 mm de chuva, extensas superfícies planas com altitude variando de 300 a 500 m, e florestas secas de vegetação decídua arbustiva. A vegetação sem folhas com troncos e galhos de cor branco-acinzentado é o que confere o nome Caatinga (FERNANDES; QUEIROZ, 2018; TABARELLI et al., 2018).

A vegetação presente na Caatinga faz parte de um bioma global denominado de Florestas e Arbustais Tropicais Sazonalmente Secos (FATSS), sendo esta a maior e mais contínua do Novo Mundo. A Caatinga é reconhecida como a FATSS neotropical mais rica em espécies, abrigando 950 gêneros, 3.150 espécies e 152 famílias de plantas com flores, um terço das quais são endêmicas (QUEIROZ et al., 2017). A estrutura da vegetação em áreas de FATSS

apresenta grande variação local, desde florestas com copas de árvores que formam dosséis contínuos, até arbustais xerófilos. As plantas geralmente apresentam hábito suculento, com folhas pequenas e espinhos (FERNANDES; QUEIROZ, 2018).

As variações nas condições ambientais da Caatinga fazem com que as proporções relativas de metabólitos secundários em plantas sejam alteradas mediante o estresse, a fim de garantir a sobrevivência dessas espécies. Assim, estudos recentes apontam espécies vegetais da Caatinga como fontes promissoras de biomoléculas que apresentam atividades farmacológicas, como anticoagulante e antioxidante (ALCOFORADO-FILHO, 2003; ARCOVERDE et al., 2014; FÉLIX-SILVA et al., 2014).

Atualmente habitam na área da Caatinga cerca de 28.6 milhões de pessoas, sendo esta a maior região semiárida habitada do mundo. A maior parte dessa população é carente e necessita dos recursos da biodiversidade para sobreviver. Dessa forma, as paisagens de Caatinga são dominadas por fazendas familiares, para as quais a floresta fornece produtos e serviços essenciais para sua subsistência, como lenha, madeira, água potável e forragem (ALBUQUERQUE et al., 2017). Neste contexto, espécies de plantas medicinais nativas, como *Myracrodruon urundeuva* Allemão, *Amburana cearensis* (Arr. Cam.) A.C. Smith., e *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan var. *cebil* (Griseb) Altschul, são amplamente conhecidas e utilizadas na medicina popular tradicional, e para confecção de produtos fitoterápicos (ALMEIDA; ALBUQUERQUE, 2002; ALBUQUERQUE et al., 2007; BRASIL, 2011).

Embora destacada pela heterogeneidade e biodiversidade, a Caatinga está entre os ecossistemas brasileiros mais ameaçados, marcada pela desertificação resultante de fatores climáticos, bem como de atividades antrópicas (VELLOSO et al., 2002; COSTA et al., 2009). Além disso, trata-se da ecorregião menos protegida no país, com apenas 8,4% de sua área coberta por unidades de conservação federais, dentre as quais apenas 1,5% representam áreas de proteção integral (parques, reservas biológicas e estações ecológicas). De acordo com o Ministério do Meio Ambiente, mais de 45% dos territórios de Caatinga já foram degradados em um processo de ocupação iniciado nos tempos do Brasil colônia, sendo esta a causa da extinção de várias espécies (BRASIL, 2011).

Desta forma, a vegetação da Caatinga faz parte de um domínio fitogeográfico altamente diverso, porém ameaçado e ainda pouco estudado do ponto de vista etnobotânico, fitossociológico e farmacológico, dada a riqueza cultural e biológica existente em seu território (VANDESMET et al., 2020a).

2.4 Plantas medicinais

O uso de plantas medicinais para o tratamento, cura e prevenção de doenças é tão antigo que se confunde com o próprio surgimento do homem na Terra, simbolizando muitas vezes o único recurso terapêutico de muitas comunidades e grupos étnicos (ANDRADE et al., 2007). Com o despertar de sua intelectualidade, os homens primitivos passaram a diferenciar as plantas de uso alimentício daquelas com propriedades medicinais através da observação de seus efeitos sobre os animais e sobre a si mesmos. Dessa forma, o conhecimento da essência curativa dessas ervas nasceu da observação constante e sistemática dos fenômenos e características da natureza, assim como da consequente aplicação empírica desses recursos (GÓMEZ et al., 2012).

Os registros mais antigos datam de 2800 a.C., quando o herborista chinês Shen Nung redigiu a obra conhecida como Pen Ts'ao, que continha a descrição do uso de inúmeras plantas medicinais para a cura de moléstias que atingiam a população daquela época. Posteriormente, os egípcios, sob proteção de Imhotep, o Deus da cura, realizaram diversas expedições nas quais faziam estocagem de plantas, como o incenso, sândalo e ébano. Estas ervas concederam-lhes grandiosa fama em virtude das cerimônias de purificação e rituais místicos, como a mumificação (ALMEIDA, 2011).

A utilização de plantas medicinais no Brasil remete principalmente à figura de seus primeiros habitantes, os povos indígenas. Estes, através de tentativas e observações, conseguiram separar as espécies venenosas daquelas que serviam para curar doenças. O conhecimento dessas comunidades a respeito do uso e cultivo de espécies vegetais é transmitido através das gerações e, ademais, também é resultado da inserção das vertentes portuguesa e africana, que juntas constituem a base do conhecimento sobre ervas medicinais brasileiras (BRITO et al., 2009; LIPORACCI; SIMÃO, 2013).

Segundo a ANVISA (2011) é considerada medicinal “a espécie vegetal, cultivada ou não, utilizada com propósitos terapêuticos.”. Na contemporaneidade, as propriedades curativas dessas espécies têm sido validadas cientificamente através da associação de compostos fitoquímicos e indicações terapêuticas presentes na medicina popular tradicional (ROCHA; DANTAS, 2009; PEREIRA et al., 2015; VAN PUYVELDE et al., 2018).

Diversas plantas medicinais foram utilizadas ao longo da história, como é o caso da maconha (*Cannabis sativa*), da papoula (*Papaver somniferum*) e de outras que foram essenciais para o desenvolvimento da medicina moderna. Apesar disso, apenas com o transcorrer do século XIX iniciou-se a corrida em busca dos princípios ativos presentes nas

plantas medicinais, dando origem aos primeiros medicamentos com as características que se conhecem hoje (CALIXTO; SIQUEIRA-JUNIOR, 2008).

A busca pela fabricação de medicamentos a partir de plantas foi impulsionada quando em 1806, Friedrich Serturmer, tornou-se pioneiro ao isolar o alcaloide morfina da papoula. Em análises posteriores com esta mesma espécie, isolaram a codeína e a papaverina, substâncias que são utilizadas até hoje pela indústria farmacêutica. Outros exemplos que cabem ser citados são a atropina isolada da *Atropa beladonna* em 1831 e a cafeína, obtida a partir da *Coffea arabica* em 1820 (DUTRA et al., 2016).

Nos últimos anos, os estudos com plantas medicinais têm crescido de maneira significativa. No Brasil, uma análise retrospectiva realizada entre os anos 1995 e 2011 verificou que esses estudos estão direcionados principalmente para a Farmacologia, com amplas aplicações no âmbito da saúde e, em segunda instância, na Agropecuária com o objetivo de desenvolver novas tecnologias para o controle de pragas. Esse aumento, verificado com maior expressividade no ano de 2006, se deve ao decreto 5.813/2006 que institui a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (BRASIL, 2006; CARNEIRO et al., 2014).

Com a criação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos inicia-se o processo de implementação da Fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS), representando para os profissionais da saúde mais um artifício no seu arsenal terapêutico. Além disso, viabiliza o resgate de uma prática milenar, onde se imbricam o conhecimento científico, o conhecimento popular e seus diferentes entendimentos sobre o adoecimento e as formas de tratá-lo (FIGUEREDO et al., 2014). Contudo, os investimentos em pesquisas com plantas medicinais ainda são escassos, fato preocupante quando se leva em conta que pelo menos metade de todas as plantas contenham princípios ativos ainda não investigados, os quais têm propriedades preventivas e curativas para muitas doenças (LORENZI; MATOS, 2002; SANTOS; TRINDADE, 2017).

Apesar da escassez de estudos, diversas classes de princípios ativos já foram isolados de plantas medicinais brasileiras (VALLI et al., 2013). Aliado a este fato e levando-se em conta que o Brasil apresenta uma enorme biodiversidade, sendo considerada uma das maiores mundialmente, inúmeras outras substâncias ainda podem ser descobertas. Até o momento, são reconhecidas 49.992 espécies para a flora brasileira, sendo 4.993 de Algas, 35.552 de Angiospermas, 1.610 de Briófitas, 6.320 de fungos, 114 de Gimnospermas e 1.403 de Samambaias e Licófitas (FLORA DO BRASIL, 2021).

2.5 Óleos essenciais

OEs são misturas de substâncias voláteis e lipofílicas produzidas a partir do metabolismo secundário em tecidos secretórios especializados de plantas aromáticas, sendo responsáveis pela sua fragrância (SANTURIO et al., 2007). Nas últimas décadas foram descobertos e elucidados milhares de novos compostos a partir de OEs, o que possibilitou a compreensão da complexidade e diversidade que existe nesse grupo de compostos naturais (FRANZ, 2010). Cerca de 3.000 OEs são conhecidos, dos quais 300 são comercialmente importantes por suas aplicações agrônômicas, alimentícias, farmacêuticas, sanitárias, cosméticas e na perfumaria (HUSSAIN et al., 2016).

A utilização de OEs ao redor do mundo tem crescido nos últimos anos em virtude da intensa demanda por ingredientes naturais em diversos campos. Dessa forma, grandes quantidades de OEs são produzidas anualmente com o objetivo de abastecer as indústrias de fragrâncias e sabores, cosméticos, bem como fitomedicina e aromaterapia (BASER; BUCHBAUER, 2015). Os OEs produzidos predominantemente para fins industriais são os de laranja, eucalipto, limão, citronela e hortelã-pimenta (BARBIERI; BORSOTTO, 2018).

Diversos métodos podem ser utilizados para obtenção de OEs. Dentre esses, destaca-se a destilação por arraste a vapor, e incluem ainda a hidrodestilação, prensagem a frio, *enfleurage*, extração por solventes, fluidos supercríticos e extração assistida por micro-ondas (BURGER et al., 2019). Após extração, esses óleos podem ser incorporados a produtos de cuidado com a pele em virtude da sua complexidade, propriedades fragrantas e valor em *marketing* natural. Além disso, os OEs também agem como conservantes naturais em preparações cosméticas devido ao fato de apresentarem caráter antimicrobiano, tanto isoladamente quanto em combinação com outros conservantes, garantindo assim a proteção contra fungos e bactérias (DREGER; WIELGUS, 2013).

Muitas indústrias desenvolvem fragrâncias sintéticas em laboratório para substituir os componentes aromáticos e químicos de OEs naturais. Contudo, essas fragrâncias sintéticas podem não conter todas as funcionalidades benéficas dos OEs e ainda podem ser inseguras para aplicações humanas (CAVANAUGH, 2013). Em contrapartida, o mercado global de fragrâncias tem experimentado um intenso crescimento devido o interesse na utilização de componentes naturais como OEs, em resultado de seus benefícios associados, a exemplo da aromaterapia (SHARMEEN et al., 2021).

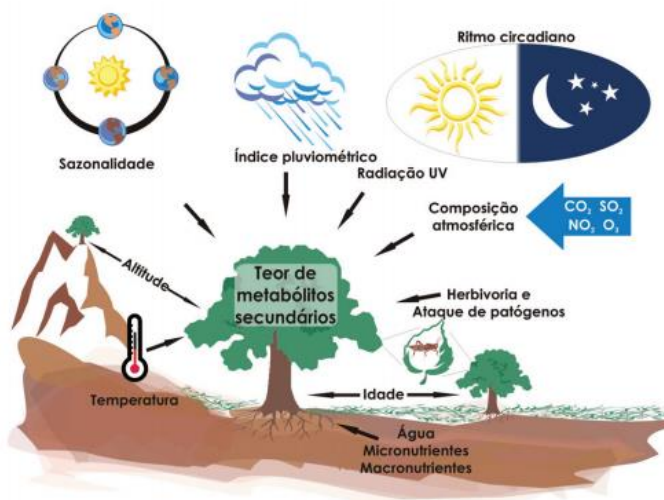
Em 2018, o lucro do mercado global de OEs ultrapassou US \$ 7,51 bilhões e ainda deve aumentar em uma taxa de crescimento anual superior a 9% entre os anos de 2019 e 2026

(AHUJA; SINGH, 2019). Assim, diversas marcas famosas utilizam OEs como parte da composição de produtos cosméticos e em perfumes mais caros contendo sua forma pura, conferindo aromas especiais e únicos que os tornam exclusivos (BUTNARIU; SARAC, 2018). Contudo, embora os OEs apresentem grande eficácia comprovada em âmbitos de saúde e beleza, esses podem não estar totalmente isentos de contraindicações e efeitos adversos, tornando indispensável a realização de ensaios de segurança (SARKIC; STAPPEN, 2018).

Os OEs são lípidos, raramente coloridos, solúveis em solventes orgânicos e possuem densidade menor que a da água. Podem ser obtidos de diversos órgãos vegetais, tais como flores, caules, folhas, galhos, frutas, sementes, raízes, madeira ou casca e são armazenados em células secretórias, canais, cavidades, células epidérmicas ou tricomas glandulares (NIETO, 2017).

Na natureza, a composição e concentração de OEs é influenciada pelo estresse fisiológico sofrido pelas espécies vegetais, seja este desencadeado por fatores ambientais ou biológicos (Figura 2) (GOBBO-NETO; LOPES, 2007). Dessa forma, os OEs desempenham importante papel na proteção das plantas, atuando como agentes alelopáticos, antivirais, antifúngicos, antibacterianos, inseticidas, sendo também capazes de reduzir a herbivoria. Além disso, possuem função crucial no processo de polinização, atraindo insetos que favorecem a dispersão de pólenes e sementes, ao passo que repele insetos indesejáveis. As mais bem estabelecidas atividades de OEs são antimicrobiana, sedativa, anti-inflamatória, bactericida, antiviral, fungicida e como conservante de alimentos (BAKKALI et al., 2008; HEINZMANN et al., 2017; NIETO, 2017).

Figura 1 — Fatores que influenciam o acúmulo de metabólitos secundários em plantas



Fonte: GOBBO-NETO; LOPES, 2007.

Do ponto de vista químico, os OEs são constituídos por misturas de 20 – 60 compostos orgânicos em concentrações diferentes. Podem pertencer a diversas classes químicas, tais como álcoois, éteres ou óxidos, aldeídos, cetonas, ésteres, aminas, amidas, fenóis, heterociclos e, principalmente, terpenos. Além destes, também podem conter compostos não-terpênicos como os derivados de fenilpropanóides. Esses metabólitos são responsáveis por conferir as propriedades organolépticas dos OEs (BIZZO et al., 2009; DHIFI et al., 2016).

Os terpenos são derivados do ácido mevalônico, cujos compostos são formados a partir da união de estruturas pentacarbonadas denominadas de unidades isoprênicas (C5), que em conjunto formam os monoterpenos (C10), sesquiterpenos (C15), diterpenos (C20), sesterpenos (C25), triterpenos (C30) e tetraterpenos (C40). Em contrapartida, os derivados de fenilpropanóides são sintetizados pela via biosintética do ácido chiquímico. Dentre estes, os constituintes majoritários dos OEs fazem parte, principalmente, do grupo dos monoterpenos e sesquiterpenos, de forma que os monoterpenos geralmente compõem cerca de 90% do óleo, permitindo uma grande variedade de estruturas (DEWICK, 2002; DORMAN; DEANS, 2000; GNANKINÉ; BASSOLÉ, 2017; LICHTENTHALER, 1999).

Embora sejam compostos complexos e muito ricos em princípios ativos, a utilização de OEs ainda é predominante nos domínios da indústria cosmética e de perfumaria. Dessa forma, é conveniente o desenvolvimento de pesquisas que visem o entendimento da sua diversidade química, atividades biológicas e componentes individuais, para que novas aplicações possam ser feitas no âmbito da saúde humana, veterinária, agricultura e meio ambiente (DHIFI et al., 2016).

O fato destes óleos serem naturais e biodegradáveis, aliado à baixa toxicidade em mamíferos e ao fato de poderem atuar sobre várias moléculas-alvo simultaneamente, torna essas substâncias peças-chave na pesquisa de novos medicamentos. Assim, os óleos podem ser explorados como alternativa ou complemento aos compostos sintéticos utilizados pela indústria farmacêutica, diminuindo ou sem induzir efeitos secundários indesejáveis (FIGUEIREDO et al., 2008).

2.5.1 Óleos essenciais com atividade anti-*Trichomonas vaginalis*

Estudos com o objetivo de avaliar a atividade biológica de OEs e extratos de plantas frente a protozoários de importância médica e veterinária são limitados, sendo grande parte desses estudos realizados com *Plasmodium* spp., *Leishmania* spp. e *Trypanosoma cruzi*. No que diz respeito à atividade anti-*T. vaginalis* de OEs o cenário científico é ainda mais escasso.

Tendo isso em vista, Moon et al. (2006) investigaram o efeito antiparasitário dos OEs derivados de *Lavandula angustifolia* e *Lavandula × intermedia* frente *Giardia duodenalis*, *T. vaginalis* e *Hexamita inflata*, este último um patógeno de peixes. O estudo demonstrou que baixas concentrações dos OEs (≤ 10 mg/mL) conseguiram eliminar completamente os três protozoários. Ambos os óleos a 10 e 5,0 mg/mL foram capazes de eliminar as células viáveis de *T. vaginalis* dentro de 20 minutos.

Cheikh-Ali et al. (2011) baseados no uso tradicional do rizoma de *Aframomum sceptrum* no combate a condições infecciosas, realizaram um *screening* antimicrobiano com o OE da espécie. O OE apresentou notável atividade antiprotozoária frente *T. vaginalis* com concentração inibitória média (IC₅₀) de 0,12 e concentração letal mínima (MLC) de 1,72 µl/mL. Os componentes majoritários identificados no OE foram β-pineno e óxido de cariofileno, ambos demonstraram atividade anti- *T. vaginalis* (IC₅₀ de 0,44 e 0,16 mg/mL, respectivamente). Os resultados sustentam o uso tradicional da espécie no tratamento de enfermidades infecciosas, embora estudos pré-clínicos e clínicos sejam necessários para melhor esclarecer a possível toxicidade da planta.

Em outro estudo, foi investigada a atividade do OE e 9 frações de *Artemisia absinthium*, uma planta medicinal e aromática de interesse etnofarmacológico, frente aos protozoários parasitos *T. cruzi* e *T. vaginalis*. Para ambos os parasitos, o OE apresentou efeitos na inibição do crescimento celular, sendo a concentração de 50% da inibição máxima da proliferação celular (GI₅₀) de 144,6 µg/mL para *T. cruzi* e 87,2 µg/mL para *T. vaginalis*. No que diz respeito às frações do OE (VLC1 e VLC2), estas não foram citotóxicas para a linhagem não-tumoral de estroma da medula óssea (HS5), sugerindo seletividade das frações aos parasitos (MARTÍNEZ-DÍAZ et al., 2015).

Eldin e Badawy (2015) investigaram a atividade anti-*T. vaginalis* do OE de *Ocimum basilicum* Linn, uma planta importante na medicina tradicional que cresce em diversas regiões do mundo. A MLC do OE de *O. basilicum* foi de 30 µg/mL após 24 h de incubação, 20 µg/mL após 48 h e 10 µg/mL após 96 h. A inibição de 100% do crescimento dos parasitos na concentração de 30 µg/mL foi comparável ao controle MTZ a 40 µg/mL.

Amomum tsao-ko Crevost et Lemaire é uma planta usada na medicina tradicional chinesa contra desordens estomacais e infecções de garganta. Dai et al. (2015) demonstraram a atividade anti-*T. vaginalis* do OE de *A. tsao-ko* (OEAt) e seu constituinte majoritário geraniol. A atividade do OEAt foi mais forte que a do geraniol. Os valores de MLCs e IC₅₀ do OEAt foram de 44,97 mg/mL e 22,49 mg/mL para isolado Tv1; 89,93 mg/mL e 44,97 mg/mL para o isolado Tv2. A MLC e IC₅₀ para o geraniol foi de 342,96 mg/mL e 171,48 mg/mL para ambos

isolados. Embora a atividade de ambos seja menor que a do MTZ, ainda sim foram mais potentes que a do Jieeryin, um conhecido agente terapêutico da medicina chinesa para o tratamento da vaginite causada por *T. vaginalis*.

Em trabalho recente, Farias et al. (2019) demonstraram a atividade anti-parasitária do OE de *Nectandra megapotamica*. O óleo, rico em (+)- α -bisabolol (93,7%) como componente majoritário, apresentou atividade frente *T. vaginalis* (IC₅₀ de 98,7 μ g/mL). Na concentração de 250 μ g/mL do OE, a viabilidade dos trofozoítos era de 1,10%, enquanto em 500 μ g/mL não havia parasitos vivos. Contudo, nos testes de segurança para verificar a compatibilidade com células de mamíferos o OE apresentou citotoxicidade para a linhagem Vero (concentração citotóxica média [CC₅₀] de 71 μ g/mL com índice de seletividade 0,72) e eritrócitos humanos (20 a 100% de hemólise) nas concentrações testadas.

Nas últimas décadas, a própolis vermelha vem sendo estudada no sentido de caracterização química e obtenção de novos compostos bioativos. Os compostos voláteis apresentam-se em pequenas quantidades na constituição da própolis, entretanto, possuem papel fundamental na atribuição do aroma e propriedades biológicas nesses produtos naturais. Em razão disso, o OE da própolis vermelha brasileira (OEP) foi avaliado frente *T. vaginalis*. O produto testado demonstrou ser capaz de inibir o crescimento dos parasitos com IC₅₀ de 100 μ g/mL e MLC de 500 μ g/mL. A curva de crescimento cinético mostrou diminuição de 36% do crescimento dos trofozoítos após 12 horas de exposição a 500 μ g/mL do OEP, com indução de morte completa dos parasitos após 24 horas (SENA-LOPES et al., 2018).

De forma geral, as análises microscópicas sugerem que o mecanismo de ação dos OEs ocorra essencialmente por distúrbios na membrana e lise celular (MOON et al., 2006). A microscopia eletrônica de transmissão (MET) de culturas de trofozoítos tratados com OE de *O. basilicum* demonstram danos ao sistema de membranas do parasito, vacuolização anormal e destruição citoplasmática. Uma vez que essas alterações se estabelecem em conjunto com outros processos degenerativos, ocorre a desintegração dos trofozoítos (ELDIN; BADAWY, 2015).

Também por análises de MET, foram observadas mudanças a nível morfológico em *T. vaginalis* após tratamento com OEAt e geraniol. Entre essas alterações estavam surgimento anormal de corpos vacuolares, diminuição ou desaparecimento dos ribossomos, dilatação do retículo endoplasmático rugoso, marginalização da cromatina, alargamento do espaço perinuclear, desaparecimento do envelope nuclear e dissolução do núcleo. Além dessas, a exposição ao geraniol também causou danos parciais à membrana plasmática e extravasamento

do conteúdo intracelular do parasito. Esses resultados sugerem que a redução da viabilidade de *T. vaginalis* seria decorrente dos danos a membrana e organelas (DAI et al., 2015).

Grande parte dos poucos estudos que investigam o papel de OEs e seus compostos isolados frente *T. vaginalis* não investigam o mecanismo de morte do parasito. A falta de mitocôndrias e presença de hidrogenossomos como organela responsável pelo metabolismo energético de produção de ATP e H_2 faz com que *T. vaginalis* seja um interessante modelo para estudos em biologia celular (VIEIRA et al., 2015). Contudo, não existem informações na literatura científica a respeito da capacidade dos OEs de interferirem em vias bioquímicas desse parasito, destacando a necessidade de pesquisas nesse sentido.

2.6 A família Myrtaceae

A família Myrtaceae engloba cerca de 140 gêneros de importância econômica e ecológica com mais de 6.000 espécies de árvores e arbustos distribuídos em diversas regiões tropicais e subtropicais, tais como Austrália, sudeste Asiático, América do Sul, Índia, Nova Caledônia e muitas ilhas do Pacífico. De acordo com suas características e atributos, as espécies da família Myrtaceae encontram-se divididas em duas subfamílias: Psiloxylloideae com duas tribos e Myrtoideae com quinze tribos (WILSON et al., 2001; WILSON et al., 2005; GOVAERTS et al., 2008; WILSON, 2011; THORNHILL et al., 2015).

No Brasil, a família Myrtaceae encontra-se distribuída em todos os domínios fitogeográficos, ocorrendo quase 1200 espécies subordinadas a 29 gêneros. Um extenso levantamento da flora brasileira responsável por catalogar espécies de plantas e fungos aponta que destas, 784 são endêmicas do Brasil, ou seja, ocorrem apenas no território do país. Dessa forma, são levantadas questões que visem o maior conhecimento e auxiliem na efetiva conservação das espécies desse grande e diverso grupo de plantas (SOBRAL et al., 2010; PROENÇA et al., 2021).

As plantas da família são caracterizadas como árvores ou arbustos de caule cilíndrico e casca áspera ou lisa, e geralmente o ritidoma desprende-se em placas ou lâminas. As espécies apresentam folhas simples, opostas e inteiras. As inflorescências podem ser terminais ou axilares, racemiformes, fasciculiformes, glomeruliformes ou paniculiformes, podendo ocorrer flores solitárias e axilares. As flores são bissexuais, com cálice caliptriforme; sépalas geralmente persistentes; 4-5 pétalas, reduzidas ou ausentes, alvas, estames numerosos, livres; ovário ínfero, número variável de lóculos e óvulos; frutos tipo baga, com o embrião envolvido

por polpa carnosa. Além disso, as plantas apresentam glândulas oleíferas sob a forma de pontos translúcidos ou imersas nos tecidos (GIARETTA et al., 2016).

A família é reconhecida não apenas por sua diversidade, mas também pela grande importância econômica. Vários gêneros são notáveis fontes de madeira e OEs, como *Eucalyptus* e *Corymbia*; especiarias como o gênero *Syzygium* (cravo-da-índia); peças ornamentais como *Callistemon*, *Melaleuca*, *Myrrhinium* e *Eugenia*. Entre as frutíferas comercializadas e apreciadas na alimentação, destacam-se espécies dos gêneros *Psidium* (goiabas), *Eugenia* (pitangas), *Myrciaria* (jabuticabas) e *Syzygium* (jambo e jamelão). Além disso, as plantas desta família são empregadas na medicina popular para o tratamento de enfermidades, como diarreias, dores de barriga e afecções respiratórias (GRATTAPAGLIA et al., 2012; GIARETTA et al., 2016).

Além da importância econômica, as espécies da família Myrtaceae apresentam grande potencial ecológico, tendo em vista que seus frutos carnosos e suculentos atuam como fonte de alimento para a fauna silvestre. Muitas aves e primatas auxiliam na dispersão das sementes destas plantas, contribuindo assim para a sobrevivência e permanência dessas espécies no meio ambiente (BEZERRA et al., 2006).

2.6.1 O gênero *Eugenia*

O gênero *Eugenia* é um dos mais importantes e explorados dentro da família Myrtaceae. É composto por aproximadamente 1.050 espécies frutíferas de distribuição pantropical, sendo que destas, aproximadamente 407 ocorrem no Brasil. O gênero engloba inúmeras espécies de teor comestível, madeireiro, ornamental, apresentando grande potencial para a exploração comercial (FLORA DO BRASIL, 2021; MAZINE et al., 2014; WILSON, 2011).

As espécies do gênero *Eugenia* caracterizam-se por hábitos que variam de subarbustivo a arbóreo, de plantas glabras ou com tricomas. As flores apresentam-se como tetrâmeras, raramente pentâmera ou hexâmera. O cálice exibe lobos livres ou fusionados, parcialmente ou completamente, rasgando-se regularmente ou irregularmente; brácteas persistentes ou decíduas; bractéolas persistentes até os frutos ou decíduas. Hipanto presente, glabro ou piloso. Apresenta estilete com estigma puntiforme e ovário 2-locular, com 1 a numerosos óvulos por lóculo. Seus frutos podem ser globosos, oblatos, elipsoides ou piriformes, de coloração amarela, vermelha, laranja ou roxa quando maduro; as sementes possuem testa membranácea a crassa, com consistência lenhosa e apresenta embrião com cotilédones livres, fundidos ou parcialmente fusionados entre si (FLORA DO BRASIL, 2021; WILSON, 2009).

Devido a sua ampla distribuição por toda região neotropical e nos mais diversos domínios fitogeográficos (Mata Atlântica, Amazônia, Caatinga, Cerrado, entre outros), as plantas do gênero *Eugenia* experimentam grandes pressões ambientais. Apesar disso, a relativa homogeneidade morfológica de folhas e frutos são fatores que dificultam sua identificação e delimitação (OLIVEIRA, 2018).

Por serem amplamente utilizadas na medicina tradicional para o tratamento de enfermidades do homem, as espécies deste gênero são alvos constantes de pesquisas, uma vez que são detentoras de OEs e diversos metabólitos que apresentam importantes ações biológicas (DE SOUZA et al., 2018).

Estudos fitoquímicos conduzidos com OEs do gênero *Eugenia* demonstram grande diversidade química intra e interespecífica, com predomínio de sesquiterpenos cíclicos, seguidos de monoterpenos, sem a presença de fenilpropanóides (STEFANELLO et al., 2011). Do ponto de vista farmacológico, estudos utilizando extratos, frações ou OEs evidenciam atividades anti-parasitárias, antibacterianas, antifúngicas, antioxidantes, citotóxicas e anti-inflamatórias (FIGUEIREDO et al., 2019; LAZARINI et al., 2020; SAMPAIO et al., 2019; VECHI et al., 2020; VICTORIA et al., 2012).

2.6.1.1 *Eugenia brejoensis* Mazine

Eugenia brejoensis Mazine, conhecida popularmente como “cutia”, é uma espécie nativa e endêmica da região Nordeste do Brasil. Pode ser encontrada nos estados da Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe e Bahia, havendo relatos também de sua ocorrência no Espírito Santo (GIARETTA; PEIXOTO, 2014; MAZINE; SOUZA, 2008).

Apresenta-se como arbustos ou árvores (1.6 - 11 m) com folhas de formato elíptico ou elíptico-oblonga de base aguda. Exibe inflorescência do tipo racemo, com flores possuindo quatro sépalas e quatro pétalas. Seu fruto elipsoide ou globoso de coloração que varia de laranja a avermelhado (MAZINE et al., 2020).

As folhas, frutos, cascas e caule da espécie são utilizados na medicina popular para tratamento de diarreia, febre e reumatismo. Entre as propriedades farmacológicas investigadas em *E. brejoensis*, podem-se destacar as atividades antimicrobiana (BEZERRA-FILHO et al., 2020), inseticida (DA SILVA et al., 2015) e antiparasitária frente *T. cruzi* (DE SOUZA et al., 2017). Ainda, quanto à caracterização química, o OE de *E. brejoensis* é composto principalmente δ -cadineno, trans-cariofileno e α -muurolol (DA SILVA et al., 2015; DE SOUZA et al., 2017).

2.6.1.2 *Eugenia flavescens* DC.

Eugenia flavescens DC., conhecida popularmente como “araçá-da-mata”, é uma frutífera pertencente à família Myrtaceae. É amplamente distribuída em território brasileiro, com exceção da região sul, podendo ser encontrada em domínios de Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica (MAZINE et al., 2020).

Quanto a suas características morfológicas, apresenta-se como arbustos, arvoretas ou árvore (1-6 m) com folhas de formato elíptico, oblongo ou oblanceolada de base arredondada-decorrente à cuneada-decorrente. Exibe inflorescência do tipo racemo umbeliforme, com flores possuindo quatro sépalas e quatro pétalas. Seu fruto é globoso de superfície lisa, apresentando uma única semente (FARIA JÚNIOR, 2010).

Entre as propriedades biológicas investigadas para *E. flavescens* encontram-se as atividades antioxidante, citotóxica (DA SILVA et al., 2017) e fitotóxica (CANTANHEDE et al., 2017). O estudo químico de fases orgânicas das folhas da espécie demonstra a presença de triterpenos, flavonoides e ácidos fenólicos. Além disso, os OEs obtidos das partes aéreas de *E. flavescens* é rico em (E)- γ -bisaboleno, β -bisaboleno e (E)-iso- γ -bisaboleno, também sendo relatada presença de germacreno D e biciclogermacreno (CANTANHEDE et al., 2017; DA SILVA et al., 2017; PEREIRA et al., 2010).

2.6.1.3 *Eugenia gracillima* Kiaersk.

Eugenia gracillima Kiaersk. é uma espécie vegetal pertencente à família Myrtaceae, conhecida popularmente como “murta” ou “cambuí”. Pode ser encontrada nos estados da Bahia, Ceará, Pernambuco, Goiás, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso, São Paulo, Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina, ocorrendo naturalmente na Chapada do Araripe (PE), onde as frutas apresentam importância socioeconômica para a região (ARAÚJO et al., 2016a; MAZINE et al., 2020).

Apresenta-se na forma de arbusto (1,5-5 m) com folhas de formato elíptico, lanceolado ou estreito elíptico, de base cuneada ou obtusa. Exibe inflorescência do tipo racemo, solitária ou racemo auxotélico; com flores possuindo quatro sépalas e quatro pétalas. Sua fruta é uma baga, com forma oblonga em estágios não maduros e, quando maduros, em formato globoso (MAZINE et al., 2020).

Os frutos de *E. gracillima* ainda são subexplorados. Contudo, devido a suas funções nutricionais e funcionais, além de propriedades sensoriais, têm despertado o interesse dos

consumidores. A comercialização de seus frutos é laboriosa, uma vez que estes apresentam rápida deterioração. Assim, é necessário emprego de tratamentos tecnológicos como a redução da umidade através da secagem, com objetivo de preservar a qualidade nutricional e aumentar a durabilidade do material (FEITOSA et al., 2017).

O potencial biológico de *E. gracillima* ainda é pouco conhecido. Um único estudo demonstra, contudo, sua promissora atividade anti-parasitária frente *Leishmania braziliensis* e *Leishmania infantum* (SAMPAIO et al., 2019). No que diz respeito à caracterização química, seus frutos apresentam alto teor de vitamina C, antocianinas totais, flavonoides amarelos e carotenoides totais na massa fresca, o que indica seu potencial antioxidante (ARAÚJO et al., 2016b). Ainda, o OE obtido a partir das folhas de *E. gracillima* é composto principalmente por sesquiterpenos, como o germacreno D, c-muuroleno, biciclogermacreno, germacreno B e δ -elemeno (SAMPAIO et al., 2019).

2.6.1.4 *Eugenia pohliana* DC.

Eugenia pohliana DC., conhecida popularmente como “maçã-do-mato”, é uma frutífera pertencente à família Myrtaceae. Pode ser encontrada nos estados de Pernambuco, Bahia e Minas Gerais, sendo localmente abundante na região da Chapada Diamantina (BA) (FARIA JÚNIOR, 2014).

Apresenta-se na forma de subarbusto ou arbusto (0,5–2 m), com tricomas simples, branco-translúcidos, dourados ou castanhos. Seu caule exibe ritidoma descamante; ramos jovens castanho-cinéreos, velutinos a esparsos velutinos. Suas folhas são elípticas, lanceoladas a falciformes, dispendo-se quase completamente dobradas no material herborizado, apresentando ainda glândulas salientes em ambas as faces. As nervuras laterais são imersas na lâmina foliar, muito pouco visíveis e às vezes pouco salientes. Expõe inflorescência com flor isolada a dicásio, botão floral piriforme e pétalas de cor branca. Seus frutos são globosos e de cor verde-escura quando imaturos (FARIA JÚNIOR, 2014).

Eugenia pohliana floresce entre os meses de julho a novembro, com período de frutificação de setembro a novembro. A espécie ocorre em campos rupestres e sujos, cerrado ralo e carrascos, possuindo preferência por ambientes altos, ocorrendo em altitudes de 600-1300m (FARIA JÚNIOR, 2014).

Levantamentos etnobotânicos realizados por nosso grupo de pesquisa nos municípios de Lagoa Grande, Santa Maria da Boa Vista e Buíque (PE) mostraram que a maçã-do-mato é utilizada na medicina popular local para tratamento de desordens inflamatórias, o que indica

que os compostos bioativos presentes na planta podem ter potenciais benefícios para a saúde humana (comunicação pessoal).

Apesar de *Eugenia* ser um dos gêneros mais extensamente estudados da família Myrtaceae, ainda existe uma lacuna na literatura referente à validação de atividades farmacológicas e caracterização química dos produtos obtidos a partir de *E. pohliana*.

2.6.1.5 *Eugenia stipitata* McVaugh

Eugenia stipitata McVaugh, conhecida popularmente como “araçá-boi”, é uma frutífera da Amazônia pertencente à família Myrtaceae. É originária da Amazônia Ocidental, comumente cultivada em pequena escala no Peru, Bolívia, Equador, Colômbia e Brasil (SACRAMENTO et al., 2008).

Apresenta-se sob a forma de arvoreta à árvore (2-18 m), com abundante ramificação e folhagem. Suas folhas são elípticas, verde-escuras e as pequenas inflorescências possuem de 3 à 15 flores hermafroditas, com pétalas brancas e 75 à 150 estames. Seu fruto é uma baga globosa, de formato redondo ou achatado, com casca delgada e coloração amarela quando madura (MAZINE et al., 2020).

Na medicina popular local, o araçá-boi é utilizado no tratamento de distúrbios intestinais e urinários, além também de aliviar os sintomas de resfriado (FERNÁNDEZ-TRUJILLO et al., 2011). Entre as propriedades biológicas investigadas em *E. stipitata*, podem-se destacar as atividades antinociceptiva, anti-inflamatória e antipirética (COSTA et al., 2020), antimicrobiana (MEDEIROS et al., 2003), antimutagênica e antienvelhecimento (NERI-NUMA et al., 2013). No que diz respeito à caracterização química, o OE de *E. stipitata* é composto principalmente por sesquiterpenos como guaíol, trans-cariofileno, β -eudesmol e γ -eudesmol (COSTA et al., 2020).

2.6.2 O gênero *Myrciaria*

O gênero *Myrciaria* abrange espécies vegetais que podem ser exploradas comercialmente pela produção de frutos comestíveis, como é o caso de *M. dubia* (camu-camu) e *M. cauliflora* (jabuticabeira) (BEZERRA et al., 2000). Ainda não há um consenso quanto ao número exato das espécies deste gênero. No Brasil, são conhecidas cerca de 24 espécies que se distribuem pela Amazônia, Caatinga, Cerrado, Mata Atlântica e Pampa (STADNIK et al., 2020).

Os estudos fitoquímicos deste gênero encontrados na literatura reportam a presença de ácido ascórbico, taninos e glicosídeos cianidínicos e peonidínicos (ALBUQUERQUE et al., 2020; REYNERTSON et al., 2006) e principalmente compostos fenólicos, como cianidina-3-O-glucosídeo e os ácidos gálico e elágico (MARTINS et al., 2021). No que diz respeito ao potencial farmacológico, produtos naturais obtidos a partir de espécies do gênero *Myrciaria* apresentam propriedades analgésicas, antiedematogênicas (DA SILVA et al., 2020), antioxidantes, antimicrobianas (FIDELIS et al., 2020) e anti-parasitárias (DO CARMO et al., 2020).

2.6.2.1 *Myrciaria floribunda* (West ex Willd.) O. Berg

Myrciaria floribunda (West ex Willd) O. Berg, conhecida popularmente como “cambuí” ou “camboim”, é uma árvore nativa da América Central e do Sul, crescendo bem em climas secos e úmidos. No Brasil, encontra-se distribuída na Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica. No Nordeste a espécie está presente nos estados de Alagoas, Bahia e Pernambuco (DE OLIVEIRA et al., 2018; STADNIK et al., 2020).

Apresenta-se sob a forma de árvore, com altura variando entre 2 e 5 m. Suas folhas apresentam forma lanceolada ou ovada, a base é aguda ou obtusa, com ápice agudo, atenuado ou acuminado. As flores são sésseis, reunidas em glomérulos, axilares. Os frutos são globosos e possuem coloração vermelho-escura a roxo quando maduros, contendo 1 única semente (STADNIK et al., 2020). Os frutos de *M. floribunda* são utilizados com fins alimentícios pelas populações, sendo frequentemente consumidos *in natura*. Além disso, são utilizados no preparo de sucos e bebidas alcoólicas (DE OLIVEIRA et al., 2018).

M. floribunda apresenta grande potencial farmacológico, se destacando seus potenciais antimicrobiano (DE AZEVEDO et al., 2019), antitumoral (TIETBOHL et al., 2017), antioxidante (DE OLIVEIRA et al., 2018), inseticida (TIETBOHL et al., 2014), anti-inflamatório (SANTOS et al., 2020) e inibidor da enzima acetilcolinesterase (TIETBOHL et al., 2012). No que diz respeito à caracterização química, o OE de *M. floribunda* é composto principalmente por monoterpenos como o 1,8-cineol e α -terpineol, e sesquiterpenos como γ -himachaleno e zonareno (TIETBOHL et al., 2012). Além disso, seus extratos contêm compostos fenólicos, flavonoides, taninos (TIETBOHL et al., 2017) e triterpenóides como norlupano, ácido platânico e lupano (2 α ,6 α ,30-ácido tri-hidroxi-betulínico) (DE AZEVEDO et al., 2019).

2.6.3 O gênero *Psidium*

O gênero *Psidium* é um dos mais importantes e exploradas dentro da família Myrtaceae. É composto por aproximadamente 100 espécies frutíferas originárias das Américas tropical e subtropical, sendo que destas, aproximadamente 60 ocorrem no Brasil. O gênero engloba inúmeras espécies de teor comestível, madeireiro e ornamental, apresentando grande potencial para a exploração comercial (BEZERRA et al., 2006; TULER et al., 2020).

A caracterização química de produtos naturais obtidos a partir de espécies do gênero *Psidium* demonstra a ocorrência de diversas classes de constituintes, como alcaloides, flavonoides, terpenos, taninos e esteróis (BEGUM et al., 2004; HO et al., 2012; SHU et al., 2012; KAUR et al., 2016). Do ponto de vista farmacológico, ensaios utilizando extratos, frações ou OEs de plantas desse gênero evidenciam atividades anti-parasitárias, antibacterianas, antifúngicas, antioxidantes, antimutagênicas e anti-inflamatórias, possuindo ainda potencial na redução da contaminação ambiental por metais pesados (ANDRADE-VIEIRA et al., 2017; MORAIS-BRAGA et al., 2016a; MORAIS-BRAGA et al., 2016b; LEITE et al., 2017; SOUZA et al., 2017; NASCIMENTO et al., 2018).

2.6.3.1 *Psidium myrsinites* DC.

Psidium myrsinites DC., conhecida popularmente como “araçá-bravo”, “araçá-de-veado” ou “goiabinha” é uma frutífera pertencente à família Myrtaceae. Podem ser encontradas nos estados do Ceará, Pernambuco, Bahia, Tocantins, Goiás, Mato Grosso, Maranhão, Piauí e Distrito Federal (LEITE et al., 2016). Na medicina popular local, o araçá-de-veado é utilizado no tratamento de distúrbios intestinais, como dores de barriga e diarreia, além de também atuar no combate a inflamações e ajudar na cicatrização de ferimentos (RIBEIRO et al., 2014).

Apresenta-se na forma de árvore, sem exsudação ao se destacar a folha; copas com ramos e gemas terminais glabras. Suas folhas são simples, opostas, cruzadas ou elípticas, com nervação broquidódroma. Alguns indivíduos apresentam glândulas visíveis que exalam odor agradável quando as folhas são amassadas. As flores apresentam 5 pétalas livres de cor branca. Seus frutos são piriformes, coroados com as sépalas remanescentes. As sementes são esferoides, com testa óssea de cor creme (SILVA-JÚNIOR, 2005).

Os extratos e OEs obtidos a partir de *P. myrsinites* apresentam diversas atividades biológicas, entre elas atividade antimicrobiana (DURÃES et al., 2017), inseticida (DIAS et al., 2015), antioxidante (LEITE et al., 2016) e anti-parasitária (VANDESMET et al., 2020b). No

que diz respeito à composição química, os extratos de *P. myrsinites* contêm taninos, saponinas, flavonoides, antraquinonas, glicosídeos, cumarinas, terpenos e/ou esteroides (LEITE et al., 2016; DURÃES et al., 2017). O OE viscoso e translúcido apresenta principalmente compostos oxigenados e sesquiterpenos como o óxido de cariofileno, epóxido de humuleno II, β -cariofileno e α -cariofileno (CASTELO et al., 2014; MEDEIROS et al., 2015).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Investigar o potencial anti-*Trichomonas vaginalis* de óleos essenciais extraídos das folhas de espécies de Myrtaceae de ocorrência na Caatinga, além de caracterizar a composição química do óleo essencial de *Eugenia pohliana* (OEEp).

3.2 Específicos

- Extrair os óleos essenciais das folhas de *Eugenia stipitata* (OEEs), *Eugenia brejoensis* (OEEb), *Psidium myrsinites* (OEPm), *Eugenia gracillima* (OEEg), *Eugenia flavescens* (OEEf), *Myrciaria floribunda* (OEMf) e *Eugenia pohliana* (OEEp);
- Avaliar a atividade anti-*Trichomonas vaginalis* do OEEs, OEEb, OEPm, OEEg, OEEf, OEMf e OEEp;
- Caracterizar quimicamente o OEEp através de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM);
- Determinar a citotoxicidade *in vitro* dos OEPm, OEEg, OEMf e OEEp frente à linhagem epitelial vaginal, renal e fibroblastos;
- Avaliar a atividade hemolítica dos OEPm, OEEg, OEMf e OEEp frente eritrócitos humanos.

4 ARTIGO 1 - ATIVIDADE IN VITRO ANTI-*Trichomonas vaginalis* DE ÓLEOS ESSENCIAIS EXTRAÍDOS DE ESPÉCIES DE MYRTACEAE DO DOMÍNIO CAATINGA

Saulo Almeida de Menezes^{1/#}, Giulia Bongiorno Galego^{2/#}, Bruno de Oliveira Veras¹, Lilian Cortez Sombra Vandesmet¹, Cícero Ramon dos Santos¹, Clécia de Carvalho Marques¹, Mariana Gomes Vidal Sampaio¹, Wêndeo Kennedy Costa¹, Izabelly Bianca da Silva Santos¹, Vilmar Luiz Lermen³, Maria Tereza dos Santos Correia^{1,4}, Márcia Vanusa da Silva^{1,4}, Tiana Tasca^{2*}

¹ *Laboratório de Produtos Naturais, Departamento de Bioquímica, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, 50.670-420, Recife, PE, Brasil*

² *Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil*

³ *Comunidade Serra dos Paus Dóias, Chapada do Araripe, 56230-000, Exu, PE, Brasil*

⁴ *Núcleo de Bioprospecção e Conservação da Caatinga, Instituto Nacional do Semiárido, Campina Grande, 58434-700, Paraíba, Brasil*

#Estes autores contribuíram igualmente para o trabalho.

*Autor correspondente:

E-mail: tiana.tasca@ufrgs.br

Endereço: Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 2752, 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

A tricomoníase, causada pelo protozoário *Trichomonas vaginalis*, é a infecção sexualmente transmissível não viral mais comum, com 156 milhões de casos em todo o mundo. Atualmente, o tratamento da infecção é baseado na utilização dos fármacos 5-nitroimidazóis, metronidazol e tinidazol. No entanto, o surgimento de isolados resistentes e os efeitos adversos orientam a busca por alternativas terapêuticas. Dessa forma, a investigação do potencial farmacológico de espécies de plantas e seus óleos essenciais são abordagens relevantes. Neste estudo, a atividade anti-*T. vaginalis* de seis óleos essenciais de Myrtaceae que ocorrem na Caatinga foi avaliada. Após o *screening* contra *T. vaginalis*, os óleos essenciais de *Psidium myrsinites* (OEPm), *Eugenia gracillima* (OEEg) e *Myrciaria floribunda* (OEMf) foram eficazes na redução de 100% da viabilidade do trofozoíto na concentração de 500 µg/mL. Os OEPm, OEEg e OEMf apresentaram IC₅₀ de 179,0, 162,9 e 161,3 µg/mL, respectivamente. Além disso, os óleos essenciais demonstraram citotoxicidade contra as linhagens de células de mamíferos. Em geral, os óleos essenciais de Myrtaceae ocorridos na Caatinga apresentam potencial para aplicação biotecnológica como novos agentes contra *T. vaginalis*. Contudo, novos estudos devem ser realizados a fim de reduzir a toxicidade e assegurar a segurança desses produtos naturais.

Palavras-chave: Tricomoníase. *Trichomonas vaginalis*. Óleo essencial. Myrtaceae.

Introdução

Trichomonas vaginalis é o protozoário parasito responsável pela tricomoníase, a infecção sexualmente transmissível (IST) de origem não viral mais comum em todo o mundo. Em 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou a incidência de 156 milhões de casos de tricomoníase, correspondendo a quase metade da incidência global de ISTs naquele ano (ROWLEY et al., 2019). Além disso, a tricomoníase está associada a complicações que incluem infertilidade, doença inflamatória pélvica, câncer de próstata, câncer cervical e aumento do risco de transmissão e aquisição do HIV (MERCER; JOHNSON, 2018).

As opções terapêuticas para o tratamento dessa IST são restritas aos fármacos 5-nitroimidazóis (VAN GERWEN; MUZNY, 2019). Além disso, os efeitos adversos e o surgimento de isolados resistentes são problemas cada vez mais importantes que inviabilizam o tratamento (KIRKCALDY et al. 2012), evidenciando a urgência na busca de alternativas terapêuticas para o manejo dessa infecção.

Os óleos essenciais (OEs) são produtos naturais que desempenham um papel importante na busca por novos agentes terapêuticos e têm demonstrado diversas propriedades farmacológicas, incluindo atividade anti-parasitária contra *T. vaginalis* (FARIAS et al., 2019). Na prospecção de agentes quimioterapêuticos contra *T. vaginalis* nosso grupo tem enfoque no estudo de OEs da Caatinga. O domínio fitogeográfico da Caatinga é exclusivo do território brasileiro e trata-se de uma das mais biologicamente diversas regiões semiáridas do mundo, caracterizada pelas altas temperaturas, florestas sazonalmente secas, regime irregular de chuvas e vegetação espinhosa-arbustiva (SILVA et al., 2017). Dessa forma, as bruscas variações climáticas às quais as espécies da Caatinga são submetidas modulam a produção de metabólitos secundários que despertam interesse para exploração biotecnológica (ARCOVERDE et al., 2014).

Recentemente, a família Myrtaceae foi destacada como detentora de espécies com potencial tricomonocida em extratos e frações (MEHRIARDESTANI et al., 2017). Contudo, os OEs obtidos de espécies da família Myrtaceae ainda precisam ser investigados como agentes tricomonocidas. Portanto, o presente estudo objetivou avaliar o potencial anti-*T. vaginalis* e citotoxicidade de OEs de espécies de Myrtaceae de ocorrência na Caatinga, utilizadas por comunidades do sertão no tratamento de desordens inflamatórias.

Materiais e métodos

Coleta e identificação do material vegetal

A coleta de material vegetal foi realizada em três áreas do estado de Pernambuco: Parque Nacional do Catimbau (Latitude: 8° 30' 57" S; Longitude: 37° 20' 59" W), Serra da Madeira em Santa Cruz da Baixa Verde (Latitude: 07° 49' 14" S; Longitude: 38° 09' 10" W) e Serra dos Paus Dóias na Chapada do Araripe (Latitude: 7° 21" S; Longitude: 39° 53" W). Seis espécies foram selecionadas para obtenção dos óleos essenciais, sendo depositadas no Herbário Caririense Dárdano de Andrade Lima, Herbário do Semiárido do Brasil (HESBRA) e no Herbário do Instituto Agrônômico de Pernambuco (IPA). As seis espécies coletadas e seus respectivos vouchers foram: *Eugenia stipitata* McVaugh (13.054), *Eugenia brejoensis* Mazine (84.033), *Psidium myrsinites* DC. (14.204), *Eugenia gracillima* Kiaersk. (13.055), *Eugenia flavescens* DC. (HESBRA 1753) e *Myrciaria floribunda* (West ex Willd.) O. Berg (92.722).

Extração dos óleos essenciais

Os óleos essenciais das folhas frescas (500g) foram obtidos por meio de arraste a vapor por 3 horas, em aparelho tipo Clevenger. Após esse período, os óleos essenciais foram tratados com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrados e armazenados a 4 °C até análise posterior.

Cultura dos tricomonas

Os ensaios foram conduzidos com o isolado de *T. vaginalis* 30236 (da *American Type Culture Collection* (ATCC, EUA). Os trofozoítos foram mantidos em meio *trypticase-yeast extract-maltose* (TYM), pH 6,0, suplementado com soro bovino inativado por calor (10%, v/v) a 37 °C (DIAMOND, 1957). Os tricomonas na fase de crescimento logarítmico exibindo mais de 95% da motilidade e morfologia normais foram coletados, centrifugados e ressuspensos em um novo meio TYM para os ensaios.

Screening anti-*T. vaginalis* e determinação da concentração inibitória média (IC₅₀)

O ensaio de bioatividade dos OEs contra *T. vaginalis* foi realizado em placas de 96 poços. O dimetilsulfóxido (DMSO) em uma concentração final de 0,6% foi utilizado como veículo de solubilização dos OEs. A suspensão de tricomonas na densidade de $2,0 \times 10^5$ trofozoítos/mL foi incubada com os compostos a 500 µg/mL por 24 h a 37 °C em uma atmosfera de 5% de CO₂. A viabilidade dos parasitos foi avaliada por contagem em câmara de Neubauer usando o corante de exclusão azul de tripano (0,2%). Dois controles foram usados: controle

negativo apenas com trofozoítos em meio de cultura suplementado e controle de veículo com 0,6% de DMSO. Os resultados foram expressos como a porcentagem de trofozoítos viáveis em comparação com parasitos não tratados. Os OEs capazes de reduzir a viabilidade dos trofozoítos em 100% foram testados para determinar a concentração inibitória que reduz 50% da densidade de trofozoítos (IC₅₀).

Para determinar os valores de IC₅₀ dos OEs mais ativos, os ensaios foram realizados em condições semelhantes aos experimentos de *screening* descritos anteriormente, com faixas de concentração de 500 µg/mL a 15,65 µg/mL. Os valores de IC₅₀ foram determinados utilizando o software GraphPad Prism6 através do modelo de regressão não linear.

Citotoxicidade e determinação da concentração citotóxica média (CC₅₀)

Células Vero (linhagem de células epiteliais de rim de macaco), MRC-5 (linhagem de células de fibroblastos humanos) e HMVII (linhagem de células epiteliais vaginais) foram utilizadas nos ensaios de citotoxicidade. A diluição dos OEs foi realizada conforme mencionado acima, utilizando meios RPMI e DMEM suplementados com soro fetal bovino (20%, v/v). Após 24 horas de incubação, a viabilidade celular foi avaliada medindo a redução de MTT [brometo de 3 (4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio] a cristais de formazan, produzidos por células viáveis, usando espectrofotometria para medir a absorbância a 570 nm. Três controles foram usados nos ensaios: controle de células não tratadas, controle de veículo (DMSO a 0,6%) e controle positivo (Triton X-100). O índice de seletividade (IS) para cada célula de mamífero foi calculado com base na razão CC₅₀/IC₅₀ usando os valores de IC₅₀ obtidos para o isolado de *T. vaginalis* 30236 (RIGO et al., 2019).

Ensaio de hemólise

O efeito hemolítico dos OEs nos eritrócitos humanos foi avaliado. O Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS aprovou os ensaios sob autorização CAAE 69979817.5.0000.5347. A suspensão de eritrócitos ($5,0 \times 10^7$ células/mL) foi incubada com os OEs na faixa de concentração de 500 µg/mL a 15,65 µg/mL, por 24 h a 37 °C (KISS et al., 2010). A hemoglobina liberada nos sobrenadantes foi quantificada espectrofotometricamente medindo a absorbância a 540 nm. A porcentagem de hemólise foi comparada ao controle positivo (100% de hemólise) (Triton X-100, 0,2%). O IS também foi calculado conforme descrito nos ensaios de citotoxicidade.

Análises estatísticas

Todos os testes foram realizados em triplicata com três culturas independentes ($n = 3$). O teste t de Student foi utilizado para as análises estatísticas com nível de significância de 5% sendo aplicado aos dados. Os valores de IC_{50} e CC_{50} foram calculados usando o software GraphPad Prism6 (San Diego, CA) por regressão não linear.

Resultados e Discussão

Seis óleos essenciais foram obtidos a partir das folhas de plantas coletadas em região de Caatinga com o objetivo de rastrear a atividade tricomonocida frente o isolado de *Trichomonas vaginalis* 30236 na concentração de 500 $\mu\text{g/mL}$ (Figura 1). Dos 6 OEs testados, 3 (OEPm, OEEg e OEMf) apresentaram demarcada atividade anti-*T. vaginalis*, inibindo a proliferação dos trofozoítos em 100%. Os OEEb e OEEf apresentaram moderada atividade tricomonocida (>50% de inibição do protozoário), enquanto o OEEs não apresentou atividade relevante. Esses resultados sugerem que novos compostos anti-*T. vaginalis* podem ser obtidos a partir de OEs de espécies de Myrtaceae com ocorrência no domínio Caatinga.

Até agora, apenas alguns OEs com atividade tricomonocida foram descritos. O OE de *Aframomum sceptrum*, demonstrou ter atividade anti-*T. vaginalis* na forma trofozoítica do parasito em baixas concentrações (CHEIKH-ALI et al., 2011). O OE de *Nectandra megapotamica* rico em (+)- α -bisabolol (93,7%) como constituinte majoritário, foi relatado por exibir atividade contra *T. vaginalis*, com um valor de IC_{50} de 98,7 $\mu\text{g/mL}$. Na concentração de 250 $\mu\text{g/mL}$ a viabilidade dos trofozoítos foi de $1,10 \pm 0,69$, enquanto em 500 $\mu\text{g/mL}$ não haviam parasitos vivos (FARIAS et al., 2019).

Os OEs de *Myrciaria floribunda*, *Eugenia gracillima* e *Psidium myrsinites*, previamente identificados como mais promissores contra *T. vaginalis*, apresentaram IC_{50} de 161,3, 162,9 e 179,0 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente (Tabela 1). A atividade tricomonocida dessas espécies não foi relatada anteriormente na literatura. Contudo, *E. gracillima* e *P. myrsinites*, utilizadas na medicina popular do Nordeste (Araripe, Pernambuco, Brasil) no tratamento de distúrbios inflamatórios, demonstraram atividade contra outros protozoários parasitos, como *Leishmania braziliensis* e *Leishmania infantum* (SAMPAIO et al., 2019; VANDESMET et al., 2020).

Os resultados de citotoxicidade contra as linhagens de células Vero, MRC-5 e HVMII, bem como o efeito hemolítico em eritrócitos humanos, são apresentados na Tabela 1. A investigação da citotoxicidade de produtos naturais é essencial na aquisição de novos agentes anti-parasitários (BRENZAN et al., 2007).

Os OEs apresentaram menor IS contra a linhagem tumoral de células epiteliais vaginais (HMVII), sendo mais seletivos para as células do que para os parasitos. Este resultado pode ser explicado pelo fato de que alguns estudos demonstram que OEs de espécies pertencentes à família Myrtaceae apresentam atividade antitumoral *in vitro* (FIGUEIREDO et al., 2019; HARASSI et al., 2019). O IS compara a seletividade de compostos para células ou parasitos. Valores acima de 1,0 indicam maior seletividade para parasitos, enquanto valores abaixo de 1,0 sugerem maior seletividade para células (MOREIRA et al., 2019). Nossos dados sugerem que apesar de apresentarem promissor efeito anti-*T. vaginalis*, os OEs demonstram baixa compatibilidade com células de mamíferos.

Os OEs são amplamente constituídos por terpenos e seus derivados. Essa classe de substâncias tem caráter lipofílico, o que permite a permeação através das membranas celulares e interação com estruturas intercelulares que acabam aumentando a difusividade da membrana. Esse processo danifica as funções celulares, levando a morte celular devido à permeação de compostos citoplasmáticos (BARROS et al., 2016). Dessa forma, abordagens de encapsulamento podem ser empregadas a fim de reduzir a toxicidade dos OEs, aumentando sua farmacocinética e distribuição, bem como fornecendo seletividade a seu alvo (SHERRY et al., 2013).

A toxicidade de OEs contra protozoários parasitos é bem conhecida na literatura (BORGES et al., 2012; CARVALHO et al., 2017; GARCIA et al., 2018). O δ -cadineno foi destacado como componente mais abundante compartilhado entre os OEs mais promissores identificados neste estudo, sendo o constituinte majoritário do OEMf (Tabela 2).

De Souza et al. (2017) utilizando OEs de plantas da Caatinga, identificaram que o OE de *Eugenia brejoensis* (Myrtaceae), contendo δ -cadineno como composto majoritário, foi o mais efetivo frente as formas tripomastigotas e amastigotas de *T. cruzi*. O δ -cadineno também foi identificado como componente majoritário do OE de *Leoheo domatiophorus* (Annonaceae), o qual apresentou potencial anti-*T. vaginalis* (LE et al., 2020). E, além disso, δ -cadineno já foi relatado como constituinte de OEs com atividades antibacteriana (PÉREZ-LÓPEZ et al., 2011), antitumoral (HUI et al., 2015) e leishmanicida (ZHELJAZKOV et al., 2008). Essas informações em conjunto com os dados apresentados neste estudo sugerem que o δ -cadineno pode ser o responsável pela atividade anti-*T. vaginalis* dos OEs das espécies de Myrtaceae da Caatinga.

Estudos de microscopia eletrônica de transmissão em trofozoítos de *T. vaginalis* sugerem que o mecanismo de ação tricomonicida dos OEs se dá por meio de lise celular. A interação com o OE causa danos ao sistema de membranas do parasito, vacuolização anormal e destruição citoplasmática (ELDIN; BADAWY, 2015). Além disso, os OEs têm sido

destacados como sendo capazes de inibir a atividade enzimática das cisteína peptidases (CPs) de *Giardia lamblia* (DE ALMEIDA et al., 2007). Esta classe de peptidases é amplamente distribuída em protozoários parasitos, incluindo *T. vaginalis*, sendo importante para diversos processos em seu ciclo de vida e evasão da resposta imune do hospedeiro (HERNÁNDEZ et al., 2014), sugerindo que as CPs de *T. vaginalis* podem ser alvos dos OEs.

Conclusão

No geral, os OEs de *Myrciaria floribunda*, *Eugenia gracillima* e *Psidium myrsinites*, em comparação com as outras espécies de Myrtaceae de ocorrência no domínio Caatinga, apresentaram melhores atividades anti-*T. vaginalis*. No entanto, esses OEs apresentaram baixo IS contra as linhagens de células de mamíferos utilizadas neste estudo, o que indica necessidade da adoção de abordagens de encapsulamento para reduzir a toxicidade e melhorar a segurança desses produtos naturais. Por fim, este estudo confirma a importância de investigações químicas e biológicas a partir de produtos naturais de Myrtaceae da Caatinga na busca de novos agentes tricomonocidas.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE).

Referências

- ARCOVERDE, J. H. V. et al. *Screening* of Caatinga plants as sources of lectins and trypsin inhibitors. **Natural Product Research**, v. 28, n. 16, p. 1297–1301, 2014.
- BARROS, F. J. et al. Activity of essential oils of *Piper aduncum* and *Cinnamomum zeylanicum* by evaluating osmotic and morphologic fragility of erythrocytes. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 8, n. 4, p. 505-512, 2016.
- BORGES, A. R. et al. Trypanocidal and cytotoxic activities of essential oils from medicinal plants of Northeast of Brazil. **Experimental Parasitology**, v. 132, n. 2, p. 123-128, 2012.
- BRENZAN, M. A. et al. Antileishmanial activity of crude extract and coumarin from *Calophyllum brasiliense* leaves against *Leishmania amazonensis*. **Parasitology Research**, v. 101, n. 3, p. 715-722, 2007.
- CARVALHO, C. E. S. et al. Anti-Leishmania activity of essential oil of *Myracrodruon urundeuva* (Engl.) Fr. All.: composition, cytotoxicity and possible mechanisms of action. **Experimental Parasitology**, v. 175, p. 59-67, 2017.
- CHEIKH-ALI, Z. et al. Composition, and antimicrobial and remarkable antiprotozoal activities of the essential oil of rhizomes of *Aframomum sceptrum* K. Schum. (Zingiberaceae). **Chemistry & Biodiversity**, v. 8, n. 4, p. 658-667, 2011.
- DE ALMEIDA, I. et al. Antigiardial activity of *Ocimum basilicum* essential oil. **Parasitology Research**, v. 101, n. 2, p. 443-452, 2007.
- DE SOUZA, L. I. O. et al. The chemical composition and trypanocidal activity of volatile oils from Brazilian Caatinga plants. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 96, p. 1055-1064, 2017.
- DIAMOND, L. S. The establishment of various trichomonads of animals and man in axenic cultures. **The Journal of Parasitology**, v. 43, n. 4, p. 488-490, 1957.
- ELDIN, H. M. E.; BADAWY, A. F. In vitro anti-*Trichomonas vaginalis* activity of *Pistacia lentiscus* mastic and *Ocimum basilicum* essential oil. **Journal of Parasitic Diseases**, v. 39, n. 3, p. 465-473, 2015.
- FARIAS, K. S. et al. Nectandra as a renewable source for (+)- α -bisabolol, an antibiofilm and anti-*Trichomonas vaginalis* compound. **Fitoterapia**, v. 136, p. 104179, 2019.
- FIGUEIREDO, P. L. B. et al. Composition, antioxidant capacity and cytotoxic activity of *Eugenia uniflora* L. chemotype-oils from the Amazon. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 232, p. 30-38, 2019.
- GARCIA, M. C. F. et al. The in vitro antileishmanial activity of essential oil from *Aloysia gratissima* and guaiol, its major sesquiterpene against *Leishmania amazonensis*. **Parasitology**, v. 145, n. 9, p. 1219-1227, 2018.

HARASSI, Y. et al. Phytochemical analysis, cytotoxic and antioxidant activities of *Myrtus communis* essential oil from Morocco. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, v. 16, n. 3, 2019.

HERNÁNDEZ, H. M. et al. Biological roles of cysteine proteinases in the pathogenesis of *Trichomonas vaginalis*. **Parasite**, v. 21, 2014.

HUI, L. M. et al. δ -cadinene inhibits the growth of ovarian cancer cells via caspase-dependent apoptosis and cell cycle arrest. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 8, n. 6, p. 6046, 2015.

KIRKCALDY, R. D. et al. *Trichomonas vaginalis* antimicrobial drug resistance in 6 US cities, STD Surveillance Network, 2009–2010. **Emerging Infectious Diseases**, v. 18, n. 6, p. 939, 2012.

KISS, T. et al. Evaluation of the cytotoxicity of β -cyclodextrin derivatives: evidence for the role of cholesterol extraction. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 40, n. 4, p. 376-380, 2010.

LE, N. T. et al. In vitro antimicrobial activity of essential oil extracted from leaves of *Leoheo domatiophorus* Chaowasku, D.T. Ngo and H.T. Le in Vietnam. **Plants**, v. 9, n. 4, p. 453, 2020.

MEHRIARDESTANI, M. et al. Medicinal plants and their isolated compounds showing anti-*Trichomonas vaginalis*-activity. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 88, p. 885-893, 2017.

MERCER, F.; JOHNSON, P. J. *Trichomonas vaginalis*: pathogenesis, symbiont interactions, and host cell immune responses. **Trends in Parasitology**, v. 34, n. 8, p. 683-693, 2018.

MOREIRA, R. R. D. et al. Antileishmanial activity of *Melampodium divaricatum* and *Casearia sylvestris* essential oils on *Leishmania amazonensis*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 61, p. 1-7, 2019.

PÉREZ-LÓPEZ, A. et al. Activity against *Streptococcus pneumoniae* of the essential oil and δ -cadinene isolated from *Schinus molle* fruit. **Journal of Essential Oil Research**, v. 23, n. 5, p. 25-28, 2011.

RIGO, G. V. et al. Anti-*Trichomonas vaginalis* activity of 1, 10-phenanthroline-5, 6-dione-based metallodrugs and synergistic effect with metronidazole. **Parasitology**, v. 146, n. 9, p. 1179-1183, 2019.

ROWLEY, J. et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 97, n. 8, p. 548, 2019.

SAMPAIO, M. G. V. et al. Chemical composition, antioxidant and antiprotozoal activity of *Eugenia gracillima* Kiaersk. leaves essential oil. **Natural Product Research**, p. 1-5, 2019.

SHERRY, M. et al. Essential oils encapsulated in liposomes: a review. **Journal of Liposome Research**, v. 23, n. 4, p. 268-275, 2013.

SILVA, J. M. C.; LEAL, I. R.; TABARELLI, M. **Caatinga**: the largest tropical dry forest region in South America. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2017.

VANDESMET, L. C. S. et al. Leishmanicidal and trypanocidal potential of the essential oil of *Psidium myrsinites* DC. **Natural Product Research**, p. 1-5, 2020.

VAN GERWEN, O. T.; MUZNY, C. A. Recent advances in the epidemiology, diagnosis, and management of *Trichomonas vaginalis* infection. **F1000Research**, v. 8, 2019.

ZHELJAZKOV, V. D. et al. Content, composition, and bioactivity of the essential oils of three basil genotypes as a function of harvesting. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 2, p. 380-385, 2008.

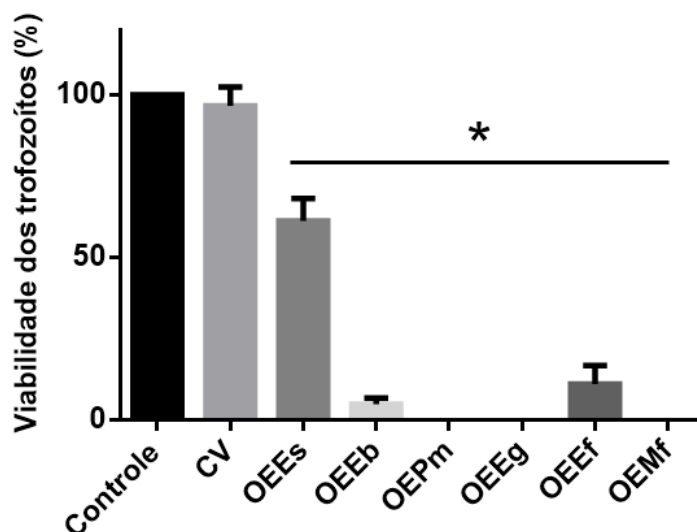


Figura 1 – Atividade anti-*T. vaginalis* de óleos essenciais contra isolado 30236. Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão em relação ao controle (considerando a viabilidade de 100% dos trofozoítos). Os resultados são representativos de pelo menos três experimentos independentes realizados em triplicata. (*) Diferença estatística significativa ($p < 0,05$) quando comparado ao controle pelo teste t de Student; CV: controle de veículo (DMSO); OEEs: OE de *Eugenia stipitata*; OEEb: OE de *Eugenia brejoensis*; OEPm: OE de *Psidium myrsinites*; OEEg: OE de *Eugenia gracillima*; OEEf: OE de *Eugenia flavescens*; OEMf: OE de *Myrciaria floribunda*.

Tabela 1 - Citotoxicidade dos óleos essenciais de *P. myrsinites* (OEPm), *E. gracillima* (OEEg) e *M. floribunda* (OEMf) frente células Vero, MRC-5, HMVII e eritrócitos.

OEs	<i>T. vaginalis</i>	Vero	IS	MRC-5	IS	HMVII	IS	Eritrócitos	IS
	IC ₅₀ (µg/mL)	CC ₅₀ (µg/mL)		CC ₅₀ (µg/mL)		CC ₅₀ (µg/mL)		HC ₅₀ (µg/mL)	
OEPm	179.0	119.5	0.66	79.28	0.44	148.8	0.83	106.4	0.59
OEEg	162.9	97.26	0.59	43.54	0.26	27.62	0.16	59.93	0.36
OEMf	161.3	135.8	0.84	112.9	0.69	56.44	0.34	171.6	1.06

Os dados representam a média ± desvio padrão para três experimentos realizados em triplicata. IC₅₀: concentração inibitória para 50%; CC₅₀: concentração citotóxica até 50%; HC₅₀: concentração hemolítica para 50%; IS: índice de seletividade (CC₅₀ de linhagens celulares/IC₅₀ contra *T. vaginalis*).

Tabela 2 - Constituintes majoritários identificados por CG/EM dos óleos essenciais de *P. myrsinites*, *E. gracillima* e *M. floribunda*.

Compostos	OEPm*	OEEg**	OEMf*
Conteúdo relativo (%)			
Bicyclogermacrene	-	8.53	15.41
Epi- α -muurolol	-	-	13.32
Germacrene B	-	7.43	-
Germacrene D	1.44	16.10	4.15
Spathulenol	17.65	0.67	2.81
Viridiflorol	6.74	0.42	-
α -cadinol	1.85	0.45	13.98
β -caryophyllene	16.12	-	-
β -pinene	4.52	-	-
γ -cadinene	4.12	-	4.4
γ -muurolene	-	15.60	1.93
δ -cadinene	2.46	6.23	21.07
δ -elemene	-	6.06	-

OEPm: Óleo essencial de *Psidium myrsinites*; OEEg: óleo essencial de *Eugenia gracillima*; OEMf: Óleo essencial de *Myrciaria floribunda*; (*) dados não publicados; (**) previamente publicado por Sampaio et al. 2019.

5 ARTIGO 2 - CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA E ATIVIDADE ANTI-*Trichomonas vaginalis* DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Eugenia pohliana* DC.

Saulo Almeida de Menezes¹, Lilian Cortez Sombra Vandesmet¹, Graziela de Vargas Rigo², Júlio César Ribeiro de Oliveira Farias de Aguiar³, Daniela Maria do Amaral Ferraz Navarro³, Márcia Vanusa da Silva^{1,4}, Tiana Tasca², Maria Tereza dos Santos Correia^{1,4*}

¹ *Laboratório de Produtos Naturais, Departamento de Bioquímica, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil*

² *Laboratório de Pesquisa em Parasitologia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil*

³ *Departamento de Química Fundamental, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil*

⁴ *Núcleo de Bioprospecção e Conservação da Caatinga, Instituto Nacional do Semiárido, Campina Grande, PB, Brasil*

*Autor correspondente:

E-mail: mtscorreia@gmail.br

Endereço: Laboratório de Glicoproteínas, Departamento de Bioquímica, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, Av. Professor Moraes Rego, 1235, 50670-901, Recife, PE, Brasil.

RESUMO

Trichomonas vaginalis é o agente etiológico da tricomoníase humana, a infecção sexualmente transmissível (IST) de origem não viral mais comum no mundo. A incidência anual da infecção é estimada em cerca de 156 milhões de casos, sendo maior que o número de novos casos de outras ISTs. Atualmente, a terapêutica da tricomoníase é baseada na classe dos 5-nitroimidazóis. Contudo, a emergência de isolados resistentes e os efeitos adversos estimulam a busca por novas alternativas terapêuticas. Nesse contexto, a investigação de espécies de plantas e seus óleos essenciais são abordagens interessantes na aquisição de novas alternativas farmacológicas. Esse trabalho objetivou avaliar a composição química do óleo essencial de *Eugenia pohliana* DC. (OEEp) por CG/EM, bem como suas atividades anti-*T. vaginalis* e citotóxica. Os componentes majoritários identificados no óleo foram δ -cadineno (20.23%), biciclogermacreno (13.73%) e epi- α -muurolol (10.90%). Com relação à atividade anti-*T. vaginalis*, o OEEp apresentou IC₅₀ de 264.3 μ g/mL, sendo capaz de inibir 100% dos trofozoítos na concentração de 500 μ g/mL. Com relação ao ensaio de citotoxicidade, o OEEp apresentou baixos índices de seletividade para as células de mamíferos. Contudo, apresentou índice de seletividade acima de 1 para HMVII, ressaltando a necessidade de estratégias para diminuir a toxicidade desse produto natural. Em síntese, o OEEp demonstra potencial para exploração biotecnológica como um novo agente contra *T. vaginalis*, confirmando a importância de investigações químicas e biológicas de óleos essenciais de espécies de Myrtaceae da Caatinga.

Palavras-chave: *Eugenia pohliana* DC. Myrtaceae. Tricomoníase. *Trichomonas vaginalis*. δ -cadinene.

Introdução

Trichomonas vaginalis é o agente causador da tricomoníase humana, a infecção sexualmente transmissível (IST) não viral mais comum em todo o mundo. A incidência anual de infecção é estimada em 156 milhões de casos, sendo superior a outras ISTs, como gonorreia, sífilis e clamídia (ROWLEY et al., 2019). A infecção por esse protozoário parasito pode ter consequências graves para a saúde, como distúrbios na gravidez, predisposição ao câncer cervical e doença inflamatória pélvica. Além disso, a tricomoníase também é um cofator importante na transmissão e aquisição do vírus da imunodeficiência humana (MENEZES et al., 2016).

Atualmente, o metronidazol (MTZ) é o fármaco de escolha recomendado pela *Food and Drug Administration* (FDA, EUA) para o tratamento da tricomoníase. Embora as taxas de cura sejam altas, esse medicamento apresenta falhas no tratamento, estando principalmente associadas à não adesão pelos efeitos colaterais e casos de reinfecção. Além disso, a eficácia terapêutica do MTZ foi limitada pelo surgimento de isolados clínicos de *T. vaginalis* resistentes (ROCHA et al., 2012; VIEIRA et al., 2017). Portanto, devido à necessidade urgente de novos compostos capazes de melhorar o tratamento atual da tricomoníase, produtos naturais de alta eficácia e baixa toxicidade podem ser uma fonte terapêutica alternativa.

Nesse contexto, os óleos essenciais (OEs) são apresentados como misturas complexas de compostos voláteis que têm demonstrado inúmeras propriedades farmacológicas, incluindo potencial contra *T. vaginalis* (DAI et al., 2016; FARIAS et al., 2019). Recentemente, a família Myrtaceae foi identificada como detentora de espécies com rico potencial tricomonocida (MEHRIARDESTANI et al., 2017), embora estudos realizados com representantes desta família ainda sejam escassos.

Eugenia pohliana DC., é um arbusto de folhas simples endêmico e nativo da Caatinga, domínio fitogeográfico exclusivo do Brasil demarcado pelas florestas secas e clima sazonal (SILVA et al., 2017). Levantamentos etnobotânicos conduzidos por nosso grupo de pesquisa mostram que *E. pohliana* é usada na medicina popular local para tratar doenças inflamatórias (dados não publicados), o que indica que os compostos bioativos presentes na planta podem ter potenciais benefícios para a saúde humana. Até onde sabemos, não há relatos sobre a composição química e potencial farmacológico do óleo essencial das folhas de *E. pohliana*. Portanto, no presente estudo investigamos a composição química do OE de *E. pohliana*, bem como sua atividade anti- *T. vaginalis* e citotoxicidade frente a células de mamíferos.

Materiais e métodos

Material vegetal e extração do óleo essencial

As folhas de *Eugenia pohliana* DC. foram coletados no Parque Nacional do Catimbau, Pernambuco, Brasil (08 ° 37 ' 23 " S; 37 ° 09 ' 21 " O) em julho de 2019. Do material coletado, uma exsiccata foi produzida e uma amostra foi depositada no Herbário Professor Vasconcelos Sobrinho – PEUFR, com *voucher* n° 54.805. Para a obtenção do óleo essencial das folhas de *E. pohliana* (OEEp), o material vegetal foi triturado em pequenos pedaços e submetido ao método de destilação por arraste a vapor (800g, 4h). O OE obtido foi filtrado, pesado e, em seguida, o rendimento de óleo foi calculado em % (p/p). O OEEp foi então armazenado em frascos de vidro âmbar a -5 °C até ser utilizado para os ensaios.

Cromatografia Gasosa /Espectrometria de Massas

As análises de cromatografia gasosa (CG) foram realizadas para determinar as proporções relativas dos componentes do OEEp. As análises de GC foram executadas em Thermo TraceGC Ultra (Thermo Scientific, Milão, Itália) equipado com um detector por ionização de chama (DIC) (Thermo Scientific, Milão, Itália) e uma coluna capilar de sílica fundida VB-5 (ValcoBond 60 m × 0,25 mm i.d.; espessura do filme: 0,25 mm) (Valco Instruments Company Inc., Houston, TX, EUA). O nitrogênio foi empregado como gás de arraste a uma taxa de fluxo de 1 mL/min. A temperatura inicial foi de 40 °C, mantida por 2 min e, após isso, foi aumentada para 230 °C a 4 °C/min e foi então mantido por 5 min. As temperaturas do injetor e do detector foram ajustadas para 250 °C e 280 °C, respectivamente. A amostra (1 µL; 2 mg/mL em n-hexano) foi injetada sem divisão. A quantidade relativa de cada componente foi estimada a partir da área do pico correspondente e expressa como uma porcentagem da área total do cromatograma. As análises foram realizadas em triplicata.

A identificação dos compostos presentes no OEEp foi realizada por CG acoplada à um espectrômetro de massas (CG/EM). Essas análises foram realizadas usando um instrumento quadrupolo Agilent 5975C Series GC/MSD (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, EUA) equipado com uma coluna capilar de sílica fundida HP-5 não polar Agilent J&W (60 m × 0,25 mm i.d.; espessura do filme: 0,25 µm) (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, EUA). Um µL do OEEp foi injetado (50:1) com a temperatura do injetor definida para 250 °C. A temperatura foi ajustada para 40 °C, mantida por 2 min e então aumentada para 230 °C a 4 °C/min e, posteriormente, mantida por 5 min. O hélio foi usado como gás de arraste a um fluxo de 1 mL/min. As temperaturas da fonte do EM e do quadrupolo foram ajustadas para 230 °C e 150

°C, respectivamente. Os espectros de massa foram obtidos a 70 eV com uma velocidade de varredura de 0,5 varreduras de m/z 35–550. Os compostos foram identificados analisando o EM de cada pico cromatográfico, comparando com padrões autênticos e calculando os índices de retenção. Os índices de retenção linear dos componentes do OEep foram calculados usando os tempos de retenção de cada composto e os tempos de retenção dos n-alcenos (C9 a C25) analisados nas mesmas condições. Os valores calculados foram comparados com as taxas de retenção presentes na literatura (ADAMS, 2007). As análises foram realizadas em triplicata.

Cultura dos tricomonas

Os ensaios foram realizados com o isolado de *T. vaginalis* 30236 (da *American Type Culture Collection* (ATCC), EUA). Os trofozoítos foram mantidos em meio *trypticase-yeast extract-maltose* (TYM), pH 6.0, suplementado com soro bovino adulto inativado por calor (10%, v/v) a 37 ° C (DIAMOND et al., 1957). Os tricomonas na fase de crescimento logarítmico exibindo mais de 95% da motilidade e morfologia normais foram colhidos, centrifugados e ressuspensos em um novo meio TYM para os ensaios.

Atividade anti-T. vaginalis e determinação da concentração inibitória média (IC₅₀)

A atividade do OEep foi realizada *in vitro* por diluição seriada em placas de 96 poços, a partir de 1000 µg/mL, sendo adicionado uma densidade final de $1,0 \times 10^5$ trofozoítos/mL em cada poço. As placas de ensaio foram incubadas durante 24 h a 37 ° C e 5% de CO₂. Foram utilizados dois controles: controle negativo somente com parasitos em meio de cultura e controle de veículo (0,6% de DMSO). O número de parasitos viáveis foi verificado por contagem usando hemocítômetro. Os resultados foram expressos como a porcentagem de trofozoítos viáveis em comparação aos parasitos não tratados após a incubação, considerando a motilidade, morfologia normal e exclusão pelo corante azul de tripano (0,2%).

Citotoxicidade e determinação da concentração citotóxica média (CC₅₀)

Para determinar a citotoxicidade do OEep, foram utilizadas as linhagens celulares MRC-5 (linhagem de células de fibroblastos humanos) e HMVII (linhagem de células epiteliais vaginais). A diluição do OEep foi realizada conforme mencionado anteriormente, utilizando meios RPMI e DMEM suplementados com soro fetal bovino (20%, v/v). Após 24 horas de incubação, a viabilidade celular foi avaliada medindo a redução de MTT [brometo de 3 (4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio] para cristais de formazan, que são produzidos por células viáveis, usando espectrofotometria para medição de absorbância a 570 nm. O

experimento foi conduzido usando três controles: controle de células não tratadas, controle de veículo (DMSO a 0,6%) e controle positivo (Triton X-100). Além disso, o índice de seletividade (IS) para cada linhagem celular foi calculado com base na razão CC_{50}/IC_{50} , usando os valores de IC_{50} obtidos para o isolado de *T. vaginalis* 30236 (RIGO et al., 2019).

Ensaio de hemólise

O efeito hemolítico do OEEp foi avaliado em eritrócitos humanos. O Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS aprovou os ensaios sob autorização CAAE 69979817.5.0000.5347. A suspensão de eritrócitos ($5,0 \times 10^7$ células/mL) foi incubada com OEEp na faixa de concentração de 1000 µg/mL a 7,81 µg/mL, por 24 h a 37 °C (KISS et al., 2010). A espectrofotometria para medição de absorbância a 570 nm foi usada para quantificar a liberação de hemoglobina no sobrenadante. A porcentagem de hemólise foi comparada a 100% do controle positivo (Triton X-100, 0,2%). O IS também foi calculado conforme descrito para os ensaios de citotoxicidade.

Análise estatística

Todos os testes foram realizados em triplicata com três culturas independentes ($n = 3$). O teste t de Student foi utilizado para as análises estatísticas com nível de significância de 5% sendo aplicado aos dados. Os valores de IC_{50} e CC_{50} foram calculados usando o software GraphPad Prism6 (San Diego, CA) por regressão não linear.

Resultados e discussão

O óleo essencial das folhas frescas de *Eugenia pohliana* (OEEp) apresentou rendimento de 0,91%. Os componentes do OEEp com seus índices de retenção (IR) são apresentados na Tabela 1. As análises de CG/EM mostram que o OEEp possui um perfil químico complexo, com a presença de um total de 39 compostos, representando 99,94% de sua composição (com base na área do pico). Os principais compostos identificados foram δ -cadineno (20,23%), biciclogermacreno (13,73%) e epi- α -muurolol (10,90%), todos sesquiterpenos.

Até o momento, nenhum outro estudo da caracterização química de óleo essencial de *E. pohliana* com ocorrência no domínio Caatinga foi realizado. Contudo, o OEEp apresentou rendimento semelhante a outros OEs de espécies da mesma família e de espécies do mesmo gênero. Silva et al. (2020) estudaram o óleo essencial de *E. calycina* e encontraram rendimento de 1,05%. Os OEs de 12 espécies de *Psidium guineense* de ocorrência na Amazônia foram obtidos com rendimentos que variaram entre 0,1 e 0,9% (FIGUEIREDO et al., 2018). Essas

diferenças podem ser atribuídas a diversos fatores, como incidência solar, composição do solo, tempo de coleta e estresses bióticos (microrganismos, insetos ou outras plantas) (MORELLI et al., 2017).

Na avaliação da atividade anti-parasitária, o OEEp demonstrou ser ativo contra o protozoário *T. vaginalis* com IC_{50} de 264,3 $\mu\text{g/mL}$. Além disso, o OEEp foi capaz de inibir 100% dos trofozoítos na concentração de 500 $\mu\text{g/mL}$ (Tabela 2). Pelo que sabemos, esta é a primeira demonstração do potencial anti-*T. vaginalis* de um produto obtido de *E. pohliana*. Embora escassos, estudos visando avaliar o potencial anti-*T. vaginalis* de OEs foram realizados e tais ativos são promissores para prospecção de novos medicamentos (DAI et al., 2016; ELDIN; BADAWY, 2015; FARIAS et al., 2019).

Os resultados de citotoxicidade frente as linhagens celulares MRC-5 e HMOVII, bem como o efeito hemolítico, são apresentados na Tabela 2. O OEEp apresentou baixas taxas de IS contra MRC-5 e eritrócitos humanos, mas demonstrou valores acima de 1.0 para a linhagem celular epitelial vaginal/HMOVII (1,14). O IS é uma métrica usada para comparar a seletividade de compostos para células ou microrganismos, com valores acima de 1.0 indicando maior seletividade para parasitos, enquanto que valores abaixo de 1.0 sugerem maior seletividade para células (MOREIRA et al., 2019).

Ríos et al. (2008) estabeleceram que OEs apresentando $CC_{50} \leq 100 \mu\text{g/mL}$ são considerados como fortes agentes citotóxicos. Valores de CC_{50} que variam entre 100 e 500 $\mu\text{g/mL}$ caracterizam toxicidade moderada, enquanto valores maiores que 1000 $\mu\text{g/mL}$ indicam ausência de toxicidade para células de mamíferos. Considerando esses critérios, o OEEp apresenta moderada citotoxicidade contra as células HMOVII, sítio alvo de infecção do *T. vaginalis*.

A presença de δ -cadineno entre os principais constituintes do OEEp pode justificar sua atividade tricomonocida, uma vez que sua presença em outros OEs com atividade anti-*T. vaginalis* já foi relatada (LE et al., 2020). Além disso, biciclogermacreno e epi- α -muurolol já foram identificados como parte da constituição majoritária de outros OEs com potencial antiparasitário (DA SILVA et al., 2013; MANTOVANI et al., 2013; MOREIRA et al., 2019), sendo neste estudo o primeiro relato da ocorrência majoritária desses compostos em um OE com potencial anti-*T. vaginalis*.

OEs ricos em sesquiterpenos são evidenciados como potenciais agentes antiparasitários (RODRIGUES et al., 2013; MOREIRA et al., 2017). Apesar de pouco se conhecer sobre os mecanismos bioquímicos pelos quais essa classe de compostos atua sobre os protozoários parasitos, sabe-se que o caráter lipofílico dos terpenos permite que estes permeiem as

membranas celulares. Assim, esses compostos interagem com estruturas intercelulares prejudicando suas funções, o que leva à morte celular devido ao aumento da permeação dos componentes citoplasmáticos (BARROS et al., 2016).

Conclusão

Este é o primeiro relato dos constituintes voláteis das folhas de *Eugenia pohliana* DC. de ocorrência no domínio Caatinga e sua atividade anti-*T. vaginalis*. A presença de δ -cadineno no OEEp pode ser responsável pela atividade tricomonocida, uma vez que esse composto foi encontrado em outros óleos essenciais com ação tricomonocida, o que também estimula a investigação de seu efeito isolado. Em geral, o OEEp demonstrou baixa compatibilidade com células de mamíferos, alertando que ensaios adicionais devem ser realizados para determinar a segurança desse produto natural. Por fim, este estudo confirma a importância das investigações químicas e biológicas de óleos essenciais de espécies de Myrtaceae da Caatinga, em particular de *Eugenia* spp., na busca de novos e mais seguros agentes tricomonocidas.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia de Pernambuco (FACEPE).

Referências

- ADAMS, Robert P. et al. **Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectrometry**. Carol Stream, IL: Allured publishing corporation, 2007.
- BARROS, F. J. et al. Activity of essential oils of *Piper aduncum* and *Cinnamomum zeylanicum* by evaluating osmotic and morphologic fragility of erythrocytes. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 8, n. 4, p. 505-512, 2016.
- DA SILVA, T. B. et al. Chemical composition and anti-*Trypanosoma cruzi* activity of essential oils obtained from leaves of *Xylopia frutescens* and *X. laevigata* (Annonaceae). **Natural Product Communications**, v. 8, n. 3, p. 403-406, 2013.
- DAI, M. et al. Anti-*Trichomonas vaginalis* properties of the oil of *Amomum tsao-ko* and its major component, geraniol. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 3, p. 445-450, 2016.
- DIAMOND, L. S. The establishment of various trichomonads of animals and man in axenic cultures. **The Journal of Parasitology**, v. 43, n. 4, p. 488-490, 1957.
- ELDIN, H. M. E.; BADAWY, A. F. In vitro anti-*Trichomonas vaginalis* activity of *Pistacia lentiscus* mastic and *Ocimum basilicum* essential oil. **Journal of Parasitic Diseases**, v. 39, n. 3, p. 465-473, 2015.
- FARIAS, K. S. et al. Nectandra as a renewable source for (+)- α -bisabolol, an antibiofilm and anti-*Trichomonas vaginalis* compound. **Fitoterapia**, v. 136, p. 104179, 2019.
- FIGUEIREDO, P. L. B. et al. Chemical variability in the essential oil of leaves of Araçá (*Psidium guineense* Sw.), with occurrence in the Amazon. **Chemistry Central Journal**, v. 12, n. 1, p. 1-11, 2018.
- KISS, T. et al. Evaluation of the cytotoxicity of β -cyclodextrin derivatives: evidence for the role of cholesterol extraction. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 40, n. 4, p. 376-380, 2010.
- LE, N. T. et al. In vitro antimicrobial activity of essential oil extracted from leaves of *Leosipo domatiophorus* Chaowasku, D.T. Ngo and H.T. Le in Vietnam. **Plants**, v. 9, n. 4, p. 453, 2020.
- MANTOVANI, A. L. L. et al. Chemical composition, antischistosomal and cytotoxic effects of the essential oil of *Lavandula angustifolia* grown in Southeastern Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 6, p. 877-884, 2013.
- MEHRIARDESTANI M. et al. Medicinal plants and their isolated compounds showing anti-*Trichomonas vaginalis* activity. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 88, p. 885-893, 2017.
- MENEZES, C. B. et al. 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, 2016.
- MOREIRA, R. R. D. et al. Antileishmanial activity of *Melampodium divaricatum* and *Casearia sylvestris* essential oils on *Leishmania amazonensis*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 61, p. 1-7, 2019.

MOREIRA, R. R. D. et al. Composition and leishmanicidal activity of the essential oil of *Vernonia polyanthes* Less (Asteraceae). **Natural Product Research**, v. 31, n. 24, p. 2905-2908, 2017.

MORELLI, F. et al. Antimicrobial activity of essential oil and growth of *Ocimum basilicum* (L.) inoculated with mycorrhiza and humic substances applied to soil. **Genetics and Molecular Research**, v. 16, n. 3, 2017.

RIGO, G. V. et al. Anti-*Trichomonas vaginalis* activity of 1, 10-phenanthroline-5, 6-dione-based metallodrugs and synergistic effect with metronidazole. **Parasitology**, v. 146, n. 9, p. 1179-1183, 2019.

RÍOS, Y. K. et al. Actividad citotóxica y leishmanicida in vitro del aceite esencial de manzanilla (*Matricaria chamomilla*). **Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas**, v. 37, n. 2, p. 200-211, 2008.

ROCHA, T. D. et al. Anti-*Trichomonas vaginalis* activity of saponins from *Quillaja*, *Passiflora*, and *Ilex* species. **Parasitology Research**, v. 110, n. 6, p. 2551-2556, 2012.

RODRIGUES, K. A. F. et al. *Eugenia uniflora* L. essential oil as a potential anti-*Leishmania* agent: effects on *Leishmania amazonensis* and possible mechanisms of action. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, 2013.

ROWLEY, J. et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. **Bull World Health Organ**, v. 97, n. 8, p. 548-562, 2019.

SILVA, J. M. C.; LEAL, I. R.; TABARELLI, M. **Caatinga**: the largest tropical dry forest region in South America. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2017.

SILVA, M. V. S. G. et al. Essential oil from leaves of *Eugenia calycina* Cambes: natural larvicidal against *Aedes aegypti*. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 101, n. 3, p. 1202-1208, 2021.

VIEIRA, P. B. et al. Challenges and persistent questions in the treatment of Trichomoniasis. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 11, p. 1249-1265, 2017.

Tabela 1 – Composição química do óleo essencial de *Eugenia pohliana* (OEEp).

Componente	IR ^a	IR ^b	%	DP
α -pinene	932	930	0.01	0.00
limonene	1024	1027	0.04	0.01
δ -elemene	1335	1337	8.09	0.08
α -cubebene	1348	1349	0.13	0.00
isolekene	1374	1372	0.01	0.00
α -copaene	1374	1376	0.57	0.01
Cis- β -elemene	1387(nist)	1385	0.09	0.01
β -elemene	1389	1392	1.39	0.02
α -gurjunene	1409	1410	2.73	0.05
E-caryophyllene	1417	1422	6.91	0.06
β -copaene	1430	1429	0.36	0.00
β -gurjunene	1431	1432	0.15	0.04
Aromadendrene	1439	1440	1.42	0.01
Cis-muurola-3,5-diene	1448	1447	0.00	0.00
trans-muurola-3,5-diene	1451	1451	0.01	0.00
α -humulene	1452	1454	1.49	0.02
Allo-Aromadendrene	1458	1462	2.58	0.02
trans-candina-1(6),4-diene	1475	1474	1.96	0.04
γ -muurolene	1478	1478	1.75	0.08
germacrene D	1484	1482	1.13	0.08
Trans-muurola-4(14),5-diene	1493	1493	0.58	0.01
bicyclogermacrene	1500	1503	13.73	0.11
germacrene A	1508	1508	0.01	0.00
γ -cadinene	1513	1517	1.88	0.26
δ -cadinene	1522	1529	20.23	0.62
Trans-cadina-1,4-diene	1533	1535	0.58	0.01
α -cadinene	1537	1540	0.97	0.02
α -Calacorene	1544	1545	0.05	0.01
Palustrol	1567	1569	0.87	0.01
Germacrene D-4-ol	1574	1577	1.29	0.06
Globulol	1590	1587	3.08	0.05
Viridiflorol	1592	1594	2.20	0.02
Ledol	1602	1605	1.90	0.02
1,10-di-epi-cubenol	1618	1616	0.52	0.01
1-epi-cubenol	1627	1630	0.92	0.01
Epi- α -muurolol	1644	1647	10.90	0.10
α -muurolol	1644	1650	0.01	0.00
α -cadinol	1652	1661	9.09	0.10
shyobunol	1688	1695	0.32	0.01
Total %			99.94	

IR^a = Índice de retenção determinado; IR^b = Índice de retenção da literatura especializada; % = Área do componente em relação ao OEEp; DP = Desvio padrão.

Tabela 2 – Atividade anti- *T. vaginalis* e citotóxica do óleo essencial de *E. pohliana*.

Produto natural	Concentração (µg/ml)	<i>T. vaginalis</i> %	MRC-5 %	HMVII %	Eritrócitos%
IC ₅₀ / CC ₅₀ (µg/ml)		264.3	25.45	301.9	296.3
IS		-	0.09	1.14	0.59
OEEp	1000	00.00 ±0.0	10.01 ±1.60	18.97 ±5.59	121.40 ±3.81
	500	00.00 ±0.0	9.98 ±0.71	33.17 ±7.72	108.53 ±0.03
	250	58.86 ±23.50	11.31 ±0.97	57.51 ±7.04	8.41 ±0.82
	125	100.69 ±11.53	32.73 ±2.78	79.36 ±13.86	7.55 ±0.55
	62,5	112.90 ±8.33	48.40 ±14.10	84.50 ±6.27	7.51 ±0.46
	31,25	-	44.86 ±6.92	84.70 ±4.37	7.80 ±0.25
	15,62	-	59.46 ±3.18	86.40 ±7.99	7.52 ±0.71
	7,81	-	60.01 ±10.55	93.55 ±8.63	7.76 ±1.40

Os dados representam a média ± DP para três experimentos realizados em triplicata. IC₅₀: concentração inibitória para 50%; CC₅₀: concentração citotóxica até 50%; IS: índice de seletividade (CC₅₀ de linhagens celulares / IC₅₀ contra *T. vaginalis*); %: porcentagem de células viáveis / hemolisadas.

6 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no desenvolvimento desta dissertação permitem as seguintes conclusões:

- Esse estudo é o primeiro relato da atividade anti-*Trichomonas vaginalis* de óleos essenciais extraídos de espécies de Myrtaceae de ocorrência na Caatinga, além do primeiro relato da composição química do óleo essencial de *Eugenia pohliana*;
- Os óleos essenciais de *Psidium myrsinites*, *Eugenia gracillima*, *Myrciaria floribunda* e *Eugenia pohliana* apresentaram atividade tricomonicida contra os trofozoítos de *T. vaginalis*;
- Os constituintes majoritários do óleo essencial de *Eugenia pohliana* identificados por CG/EM foram: δ -cadineno (20,23%), biciclogermacreno (13,73%), epi- α -muurolol (10,90%), α -cadinol (9,09%), δ -elemeno (8,09%) e E-cariofileno (6,91%);
- Os óleos essenciais de *Psidium myrsinites*, *Eugenia gracillima*, *Myrciaria floribunda* e *Eugenia pohliana* demonstraram moderada citotoxicidade contra as linhagens de células de mamíferos utilizadas neste estudo;
- Apesar de ter demonstrado moderada citotoxicidade frente à linhagem epitelial vaginal (HMOVII), sítio de infecção do *Trichomonas vaginalis*, o óleo essencial de *Eugenia pohliana* apresentou índice de seletividade de 1,14, ressaltando a necessidade da adoção de abordagens que possam diminuir a toxicidade desse produto natural.

REFERÊNCIAS

- ADU-SARKODIE, Y. *Trichomonas vaginalis* transmission in a family. **Genitourinary Medicine**, v. 71, n. 3, p. 199, 1995.
- AHUJA, K.; SINGH, S. **Essential oils market size by application (Orange oil, Lemon oil, Eucalyptus oil, Clove oil, Peppermint oil, Jasmine oil, Rosemary oil, Cornmint oil, Citronella oil, Geranium, Spearmint oil, Lavender oil, Tea tree oil and others) by application (food & beverage, aromatherapy, cosmetics & toiletries, pharmaceuticals, cleaning & home care, animal feed, fragrances and others) industry analysis report, regional outlook, growth potential, competitive market share & forecast, 2019–2026**. Global Market Insights, 2019. Disponível em: <<https://www.gminsights.com/industry-analysis/essential-oil-market>>. Acesso em 05 de julho de 2021.
- ALBUQUERQUE, B. R.; PEREIRA, C.; CALHELHA, R. C.; ALVES, M. J.; ABREU, R. M.; BARROS, L.; OLIVEIRA, M. B. P. P.; FERREIRA, I. C. Jaboticaba residues (*Myrciaria jaboticaba* (Vell.) Berg) are rich sources of valuable compounds with bioactive properties. **Food Chemistry**, v. 309, p. 125735, 2020.
- ALBUQUERQUE, U. P.; DE LIMA ARAÚJO, E.; DE CASTRO, C. C.; ALVES, R. R. N. People and natural resources in the Caatinga. In: SILVA, J. M. C.; LEAL, I. R.; TABARELLI, M. **Caatinga: the largest tropical dry forest region in South America**. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2017. p. 303-334.
- ALBUQUERQUE, U. P.; DE MEDEIROS, P. M.; DE ALMEIDA, A. L. S.; MONTEIRO, J. M.; NETO, E. M. D. F. L.; DE MELO, J. G.; DOS SANTOS, J. P. Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: a quantitative approach. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 114, n. 3, p. 325-354, 2007.
- ALCOFORADO-FILHO, F. G.; SAMPAIO, E. V. S. B.; RODAL, M. J. N. Floristic and phytosociology of a remnant of arbutus deciduous vegetation in Caruaru, Pernambuco. **Acta Botanica Brasilica**, v. 17, p. 287-303, 2003.
- ALESSIO, C.; NYIRJESY, P. Management of resistant trichomoniasis. **Current infectious disease reports**, v. 21, n. 9, p. 31, 2019.
- ALMEIDA, C. F. C. B. R.; ALBUQUERQUE, U. P. Uso e conservação de plantas e animais medicinais no estado de Pernambuco (Nordeste do Brasil): um estudo de caso. **Interciência**, v. 27, n. 6, p. 276-285, 2002.
- ALMEIDA, M. Z. **Plantas medicinais**. 3. ed. Bahia: EDUFBA, 2011.
- ANDRADE, S. F.; CARDOSO, L. G. V.; CARVALHO, J. C. T.; BASTOS, J. K. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of extract, fractions and populnoic acid from bark wood of *Austroplenckia populnea*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 109, p. 464-471, 2007.
- ANDRADE-VIEIRA, L. F.; PALMIERI, M. J.; BOTELHO, C. M.; LUBER, J.; SILVA, M. F. F. Evaluation of the antimutagenic potential of *Psidium guajava* L. extracts via plant bioassays. **South African Journal of Botany**, v. 113, p. 443-448, 2017.

- ANVISA. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira**. Brasília: Anvisa, 2011.
- ARAÚJO, D. R.; LUCENA, E. M. P.; GOMES, J. P.; DE FIGUEIRÊDO, R. M. F.; SILVA, C. P. Características físicas, químicas e físico-químicas dos frutos da murta. **Revista Verde da Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 10, p. 11-17, 2016b.
- ARAÚJO, D. R.; LUCENA, E. M. P.; GOMES, J. P.; FIGUEIRÊDO, R. M. F.; SILVA, C. P. Characterization of ripening stages of myrtle fruit. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 38, n. 2, p. 1-10, 2016a.
- ARCOVERDE, J. H. V.; CARVALHO, A. S.; NEVES, F. P. A.; PAIVA, P. M. G.; NAPOLEÃO, T. H.; CORREIA, M. T. S.; SILVA, M. V.; CARNEIRO-DA-CUNHA, M. G. Screening of Caatinga plants as sources of lectins and trypsin inhibitors. **Natural Product Research**, v. 28, n. 16, p. 1297–1301, 2014.
- BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils—a review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, p. 446-475, 2008.
- BARBIERI, C.; BORSOTTO, P. Essential oils: market and legislation. In: EL-SHEMY, H (Ed.). **Potential of essential oils**. London, UK: IntechOpen, 2018. p. 107-127.
- BASER, K.H.C.; BUCHBAUER, G. **Handbook of essential oils: science, technology, and applications**. Florida, USA: CRC Press Boca Raton, 2015.
- BEGUM, S.; HASSAN, S. I.; ALI, S. N.; SIDDIQUI, B. S. Chemical constituents from the leaves of *Psidium guajava*. **Natural Product Research**, v. 18, n. 2, p. 135-140, 2004.
- BENCHIMOL, M. Trichomonads under microscopy. **Microscopy and Microanalysis**, v. 10, n.5, p. 528-550, 2004.
- BEZERRA, J. E. F.; SILVA-JUNIOR, J. F.; LEDERMAN, I. E. **Pitanga (*Eugenia uniflora* L.)**. Jaboticabal: FUNEP, 2000. 30 p. (Séries Frutas Nativas, 1).
- BEZERRA, J. E. F.; LEDERMAN, I. E.; SILVA-JUNIOR, J. F.; PROENÇA, C. E. B. Araçá. In: VIEIRA, R. F.; COSTA, T. S. A.; SILVA, D. B.; SANO, S. M.; FERREIRA, F. R. (Org.). **Frutas nativas da região Centro-Oeste do Brasil**. Brasília, DF: Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia, 2006. p. 42-62.
- BEZERRA-FILHO, C. M.; DA SILVA, L. C. N.; DA SILVA, M. V.; LØBNER-OLESEN, A.; STRUVE, C.; KROGFELT, K. A.; CORREIA, M. T. S.; VILELA OLIVA, M. L. Antimicrobial and antivirulence action of *Eugenia brejoensis* essential oil in vitro and in vivo invertebrate models. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 424, 2020.
- BIAGI, M.; SLIPKE, W.; SMALLEY, A.; TSARAS, G. Successful treatment of trichomoniasis with tinidazole following desensitization in a patient allergic to metronidazole. **International Journal of STD & AIDS**, p. 1-3, 2020.
- BIZZO, H. R.; HOVELL, A. M. C.; REZENDE, C. M. Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas. **Química Nova**, v. 32, p. 588-594, 2009.

BOSSERMAN, E. A.; HELMS, D. J.; MOSURE, D. J.; SECOR, W. E.; WORKOWSKI, K. A. Utility of antimicrobial susceptibility testing in *Trichomonas vaginalis*-infected women with clinical treatment failure. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 38, n. 10, p. 983-987, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 60 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Prevalências e frequências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras, 2005**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 224 p.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente – MMA. Secretaria de Biodiversidades e Florestas. Departamento do Conservação da Biodiversidade. **Plano de Divulgação do Bioma Caatinga**. Brasília: Ministério do Meio Ambiente, 2011.

BRITO, V. F. S.; DANTAS, I. C.; DANTAS, G. D. S. Plantas medicinais utilizadas pela comissão de mulheres na zona rural no município de Lagoa Seca–PB. **Revista de Biologia e Farmácia**, v. 3, p. 112-123, 2009.

BURGER, P.; PLAINFOSSÉ, H.; BROCHET, X.; CHEMAT, F.; FERNANDEZ, X. Extraction of natural fragrance ingredients: history overview and future trends. **Chemistry & Biodiversity**, v. 16, n. 10, p. e1900424, 2019.

BUTNARIU, M.; SARAC, I. Essential oils from plants. **Journal of Biotechnology and Biomedical Science**, v. 1, n. 4, p. 35, 2018.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA-JUNIOR, J. M. Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 78, p. 98-106, 2008.

CANTANHEDE, A. J.; SANTOS, L. S.; GUILHON, G.; ZOGHBI, M. D. G. B.; PORTS, P. S.; RODRIGUES, I. Triterpenoides, fenólicos e efeito fitotóxico das folhas de *Eugenia flavescens* DC (Myrtaceae). **Química Nova**, v. 40, p. 252-259, 2017.

CARNEIRO, F. M.; SILVA, M. J. P. D.; BORGES, L. L.; ALBERNAZ, L. C.; COSTA, J. D. P. Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. **Revista Sapiência: Sociedade, Saberes e Práticas Educacionais**, v. 3, p. 44-75, 2014.

CASTELO, A. V. M.; MENEZZI, C. H. S. D.; RESCK, I. S. Rendimento e análises espectroscópicas (RMN¹H, ¹³C; IV) da composição química dos óleos essenciais de quatro plantas do cerrado. **Cerne**, v. 16, p. 573-584, 2014.

CAVANAUGH, J. L. **Examining the differential effects of natural and synthetic aromas of lavender and peppermint on cognition, mood, and subjective workload**. 2013. Dissertação (Mestrado em Psicologia Clínica). Faculty of the Graduate School, University of Colorado, Denver, 2013.

CERUELOS, A. H.; ROMERO-QUEZADA, L. C.; LEDEZMA, J. R.; CONTRERAS, L. L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 23, n. 1, p. 397-401, 2019.

CHEIKH-ALI, Z.; ADIKO, M.; BOUTTIER, S.; BORIES, C.; OKPEKON, T.; POUPON, E.; CHAMPY, P. Composition, and antimicrobial and remarkable antiprotozoal activities of the essential oil of rhizomes of *Aframomum sceptrum* K. Schum.(Zingiberaceae). **Chemistry & Biodiversity**, v. 8, n. 4, p. 658-667, 2011.

COS, P.; VLIETINCK, A. J.; BERGHE, D. V.; MAES, L. Anti-infective potential of natural products: how to develop a stronger in vitro 'proof-of-concept'. **Journal of Ethnopharmacology**, v.106, n.3, p.290-302, 2006.

COSTA, I. R. **Estudos evolutivos em Myrtaceae: aspectos citotaxonômicos e filogenéticos em Mytae, enfatizando Psidium e gêneros relacionados**. 2009. 224f. Tese (Doutorado em Biologia Vegetal). Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2009.

COSTA, W. K.; DE OLIVEIRA, J. R. S.; DE OLIVEIRA, A. M.; DA SILVA SANTOS, I. B.; DA CUNHA, R. X.; DE FREITAS, A. F. S.; DA SILVA, J. W. L. M.; SILVA, V. B. G.; DE AGUIAR, J. C. R. O. F.; DA SILVA, A. G.; NAVARRO, D. M. A. F.; LIMA, V. L. M.; DA SILVA, M. V. Essential oil from *Eugenia stipitata* McVaugh leaves has antinociceptive, anti-inflammatory and antipyretic activities without showing toxicity in mice. **Industrial Crops and Products**, v. 144, p. 112059, 2020.

CRUCITTI, T.; JESPERS, V.; MULENGA, C.; KHONDOWE, S.; VANDEPITTE, J.; BUVÉ, A. Non-sexual transmission of *Trichomonas vaginalis* in adolescent girls attending school in Ndola, Zambia. **PloS One**, v. 6, n. 1, p. e16310, 2011.

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

DA SILVA, A. G.; ALVES, R. C. C.; FILHO, C. M. B.; BEZERRA-SILVA, P. C.; SANTOS, L. M. M. D.; FOGLIO, M. A.; NAVARRO, D. M. A. F.; DA SILVA, M. V.; CORREIA, M. T. D. S. Chemical composition and larvicidal activity of the essential oil from leaves of *Eugenia brejoensis* Mazine (Myrtaceae). **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, v. 18, n. 6, p. 1441–1447, 2015.

DA SILVA, F. C.; DE SOUZA, A. H.; BASSOLI, B. K.; PRATES, G. A.; DAUDT, C.; MENEGUETTI, D. U. D. O.; CORRÊA, A. P.; DE OLIVEIRA, I. B.; SCHONS, S. D. V.; FIALHO, M. F. P.; CORREA, D. S.; PICADA, J. N.; FERRAZ, A. D. B. F. *Myrciaria dubia* juice (camu-camu) exhibits analgesic and antiedematogenic activities in mice. **Journal of Medicinal Food**, v. 24, n. 6, 2020.

DA SILVA, J. K. R.; ANDRADE, E. H. A.; BARRETO, L. H.; DA SILVA, N. C. F.; RIBEIRO, A. F.; MONTENEGRO, R. C.; MAIA, J. G. S. Chemical composition of four essential oils of *Eugenia* from the Brazilian Amazon and their cytotoxic and antioxidant activity. **Medicines**, v. 4, n. 3, p. 51, 2017.

DAI, M.; PENG, C.; PENG, F.; XIE, C.; WANG, P.; SUN, F. Anti-*Trichomonas vaginalis* properties of the oil of *Amomum tsao-ko* and its major component, geraniol. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 3, p. 445-450, 2016.

- DE AZEVEDO, M. M. L.; CASCAES, M. M.; GUILHON, G. M. S.; ANDRADE, E. H. A.; ZOGHBI, M. D. G. B.; DA SILVA, J. K. R.; SANTOS, L. S.; DA SILVA, S. H. M. Lupane triterpenoids, antioxidant potential and antimicrobial activity of *Myrciaria floribunda* (H. West ex Willd.) O. Berg. **Natural Product Research**, v. 33, n. 4, p. 506-515, 2019.
- DE CARLI, G. A.; TASCA, T. *Trichomonas vaginalis*. In: NEVES, D. P. (Org.). **Parasitologia Humana**. 13. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2016. p. 125-131.
- DE OLIVEIRA, L. M.; PORTE, A.; GODOY, R. L. O.; SOUZA, M. C.; PACHECO, S.; SANTIAGO, M. C. P. A.; GOVÊA, A. C. M. S.; DO NASCIMENTO, L. S. M.; BORGUINI, R. G. Chemical characterization of *Myrciaria floribunda* (H. West ex Willd) fruit. **Food Chemistry**, v. 248, p. 247-252, 2018.
- DE SOUZA, A. M.; DE OLIVEIRA, C. F.; DE OLIVEIRA, V. B.; BETIM, F. C. M.; MIGUEL, O. G.; MIGUEL, M. D. Traditional uses, phytochemistry, and antimicrobial activities of *Eugenia* species—a review. **Planta Medica**, v. 84, n. 17, p. 1232-1248, 2018.
- DE SOUZA, L. I. O.; BEZZERA-SILVA, P. C.; NAVARRO, D. M. D. A. F.; DA SILVA, A. G.; CORREIA, M. T. S.; DA SILVA, M. V.; DE FIGUEIREDO, R. C. B. Q. The chemical composition and trypanocidal activity of volatile oils from Brazilian Caatinga plants. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 96, p. 1055-1064, 2017.
- DEWICK, P. M. The biosynthesis of C 5–C 25 terpenoid compounds. **Natural Product Reports**, v. 19, p. 181-222, 2002.
- DHIFI, W.; BELLILI, S.; JAZI, S.; BAHLOUL, N.; MNIF, W. Essential oils' chemical characterization and investigation of some biological activities: a critical review. **Medicines**, v. 3, p. 1-16, 2016.
- DIAS, C. N.; ALVES, L. P. L.; RODRIGUES, K. A. D. F.; BRITO, M. C. A.; ROSA, C. D. S.; AMARAL, F. M. M.; MONTEIRO, O. S.; ANDRADE, E. H. A.; MAIA, J. G. S.; MORAES, D. F. C. Chemical composition and larvicidal activity of essential oils extracted from brazilian legal amazon plants against *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae). **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, p. 1-8, 2015.
- DINGSdag, S. A.; HUNTER, N. Metronidazole: an update on metabolism, structure–cytotoxicity and resistance mechanisms. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 2, p. 265-279, 2018.
- DO CARMO, M. A. V.; FIDELIS, M.; SANCHEZ, C. A.; CASTRO, A. P.; CAMPS, I.; COLOMBO, F. A.; MARQUES, M. J.; MYODA, T.; GRANATO, D.; AZEVEDO, L. Camu-camu (*Myrciaria dubia*) seeds as a novel source of bioactive compounds with promising antimalarial and antischistosomicidal properties. **Food Research International**, v. 136, p. 109334, 2020.
- DORMAN, H. J. D.; DEANS, S. G. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. **Journal of Applied Microbiology**, v. 88, p. 308-316, 2000.
- DREGER, M.; WIELGUS, K. Application of essential oils as natural cosmetic preservatives. **Herba Polonica**, v. 59, n. 4, 2013.

- DURÃES, E. R. B.; DE OLIVEIRA, C. C.; FARI, L. R.; RAMOS, L. M.; OLIVEIRA, M. S.; DE PAULA, J. A. M.; NAVES, P. L. F. Phytochemical study, toxicity and antimicrobial activity of *Psidium myrsinites* DC.(Myrtaceae) leaves. **Bioscience Journal**, v. 33, p. 1305-1313, 2017.
- DUTRA, R. C.; CAMPOS, M. M.; SANTOS, A. R.; CALIXTO, J. B. Medicinal plants in Brazil: pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, p. 4-29, 2016.
- EDWARDS, D. I. Nitroimidazole drugs-action and resistance mechanisms I. Mechanism of action. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 31, n. 1, p. 9-20, 1993.
- ELDIN, H. M. E.; BADAWY, A. F. In vitro anti-*Trichomonas vaginalis* activity of *Pistacia lentiscus* mastic and *Ocimum basilicum* essential oil. **Journal of Parasitic Diseases**, v. 39, n. 3, p. 465-473, 2015.
- FARIA JÚNIOR, J. E. Q. **O gênero *Eugenia* L. (Myrtaceae) nos Estados de Goiás e Tocantins, Brasil**. 2010. 266f. Dissertação (Mestrado em Botânica). Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, Distrito Federal, 2010.
- FARIA JÚNIOR, J. E. Q. **Revisão taxonômica e filogenia de *Eugenia* sect. *Pilotheceum* (Kiaersk.) D. Legrand (Myrtaceae)**. 2014. 215f. Tese (Doutorado em Botânica). Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, Distrito Federal, 2014.
- FARIAS, K. S.; KATO, N. N.; BOARETTO, A. G.; WEBER, J. I.; BRUST, F. R.; ALVES, F. M.; TASCA, T.; MACEDO, A. J.; SILVA, D. B.; CAROLLO, C. A. Nectandra as a renewable source for (+)- α -bisabolol, an antibiofilm and anti-*Trichomonas vaginalis* compound. **Fitoterapia**, v. 136, p. 104179, 2019.
- FEITOSA, R. M.; FIGUEIRÊDO, R. M. F.; QUEIROZ, A. J. M; LIMA, F. C. S; OLIVEIRA, E. N. A. Drying and characterization of myrtle pulp. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**, v.21, n.12, p.858-864, 2017.
- FÉLIX-SILVA, J.; SOUZA, T.; CAMARA, R. B. B. G.; CABRAL, B.; SILVA-JÚNIOR, A. A.; REBECCHI, I. M. M.; ZUCOLOTTI, S. M.; ROCHA, H. A. O.; FERNANDES-PEDROSA, M. F. In vitro anticoagulant and antioxidant activities of *Jatropha gossypifolia* L.(Euphorbiaceae) leaves aiming therapeutical applications. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, n. 1, p. 1-13, 2014.
- FERNANDES, M. F.; QUEIROZ, L. P. Vegetação e flora da Caatinga. **Ciência e Cultura**, v. 70, n. 4, p. 51-56, 2018.
- FERNÁNDEZ-TRUJILLO, J. P.; HERNÁNDEZ, M. S.; CARRILLO, M.; BARRERA, J. Arazá (*Eugenia stipitata* McVaugh). In: YAHIA, E. M. (Org.). **Postharvest Biology and Technology of Tropical and Subtropical Fruits**. England: Woodhead Publishing, 2011. p. 98-117.
- FICHOROVA, R. N. Impact of *T. vaginalis* infection on innate immune responses and reproductive outcome. **Journal of reproductive immunology**, v. 83, n. 1-2, p. 185-189, 2009.

FIDELIS, M.; DO CARMO, M. A. V.; AZEVEDO, L.; CRUZ, T. M.; MARQUES, M. B.; MYODA, T.; SANT'ANA, A. S.; FURTADO, M. M.; WEN, M.; ZHANG, L.; ROSSO, N. D.; GENOVESE, M. I.; OH, W. Y.; SHAHIDI, F.; PAP, N.; GRANATO, D. Response surface optimization of phenolic compounds from jabuticaba (*Myrciaria cauliflora* [Mart.] O. Berg) seeds: antioxidant, antimicrobial, antihyperglycemic, antihypertensive and cytotoxic assessments. **Food and Chemical Toxicology**, v. 142, p. 111439, 2020.

FIGUEIREDO, A. C.; BARROSO, J. G.; PEDRO, L. G.; SCHEFFER, J. C. Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components and essential oils. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 23, p. 213-226, 2008.

FIGUEIREDO, P. L. B.; PINTO, L. C.; DA COSTA, J. S.; DA SILVA, A. R. C.; MOURÃO, R. H. V.; MONTENEGRO, R. C.; DA SILVA, J. K. R.; MAIA, J. G. S. Composition, antioxidant capacity and cytotoxic activity of *Eugenia uniflora* L. chemotype-oils from the Amazon. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 232, p. 30-38, 2019.

FIGUEREDO, C. A. D.; GURGEL, I. G. D.; GURGEL JUNIOR, G. D. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, p. 381-400, 2014.

FIGUEROA-ANGULO, E. E.; RENDÓN-GANDARILLA, F. J.; PUENTE-RIVERA, J.; CALLA-CHOQUE, J. S.; CÁRDENAS-GUERRA, R. E.; ORTEGA-LÓPEZ, J.; QUINTAS-GRANADOS, L. I.; ALVAREZ-SÁNCHEZ, M. E.; ARROYO, R. The effects of environmental factors on the virulence of *Trichomonas vaginalis*. **Microbes and infection**, v. 14, n. 15, p. 1411-1427, 2012.

FLORA DO BRASIL 2020 – ALGAS, FUNGOS E PLANTAS. **Flora do Brasil 2020**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2021. Disponível em: < <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/> >. Acesso em 18 de julho de 2021.

FRANZ, C. M. Essential oil research: past, present and future. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 25, p. 112-113, 2010.

GARRETT, N. J.; OSMAN, F.; MAHARAJ, B.; NAICKER, N.; GIBBS, A.; NORMAN, E.; SAMSUNDER, N.; NGOBESE, H.; MITCHEV, N.; SINGH, R.; KARIM, S. S. A.; KHARSANY, A. B. M.; MLISANA, K.; ROMPALO, A.; MINDEL, A. Beyond syndromic management: opportunities for diagnosis-based treatment of sexually transmitted infections in low-and middle-income countries. **PloS One**, v. 13, n. 4, p. e0196209, 2018.

GIARETTA, A.; PEIXOTO, A. L. New records of *Eugenia brejoensis* Mazine (Myrtaceae) and complementary description. **Check List**, v. 10, n. 5, p. 1176–1178, 2014.

GIARETTA, A.; TULER, A. C.; SOUZA, M. C.; VALDEMARIN, K. S.; MAZINE, F. F.; PEIXOTO, A. L. Diversidade de Myrtaceae na floresta Natural Vale. In: ROLIM, S. G.; MENEZES, L. F. T.; SRBEK-ARAUJO, A. C. (Org.). **Floresta Atlântica de Tabuleiro: diversidade e endemismos na reserva Natural Vale**. Belo Horizonte: Rupestre, 2016. p. 247-257.

GIMENES, F.; SOUZA, R. P.; BENTO, J. C.; TEIXEIRA, J. J.; MARIA-ENGLER, S. S.; BONINI, M. G.; CONSOLARO, M. E. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. **Nature Reviews Urology**, v. 11, n. 12, p. 672, 2014.

- GNANKINÉ, O.; BASSOLÉ, I. H. N. Essential oils as an alternative to pyrethroids' resistance against *Anopheles* species complex Giles (Diptera: Culicidae). **Molecules**, v. 22, p. 1321, 2017.
- GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 374-381, 2007.
- GÓMEZ, R. F.; LONDOÑO, J. V.; FONNEGRA, Z. I. M. **Plantas usadas como medicinales en el altiplano del oriente antioqueño - Colombia**. Medellín: [s.n.], 2012.
- GOVAERTS, R.; SOBRAL, M.; ASHTON, P.; BARRIE, F.; HOLST, B.K.; LANDRUM, L. R.; MATSUMOTO, K.; MAZINE, F.F.; NIC LUGHADHA, E.; PROENÇA, C.; SOARES-SILVA, L.H.; WILSON, P.G.; LUCAS, E.J. **World checklist of Myrtaceae**. [s.l.]: Kew Publishing, Royal Botanic Gardens, 2008.
- GRATTAPAGLIA, D.; VAILLANCOURT, R. E.; SHEPHERD, M.; THUMMA, B. R.; FOLEY, W.; KÜLHEIM, C.; POTTS, B. M.; MYBURG, A. A. Progress in Myrtaceae genetics and genomics: *Eucalyptus* as the pivotal genus. **Tree Genetics & Genomes**, v. 8, p. 463-508, 2012.
- GRAVES, K. J.; NOVAK, J.; SECOR, W. E.; KISSINGER, P. J.; SCHWEBKE, J. R.; MUZNY, C. A. A systematic review of the literature on mechanisms of 5-nitroimidazole resistance in *Trichomonas vaginalis*. **Parasitology**, v. 147, n. 13, p. 1383, 2020.
- HEINZMANN, B. M.; SPITZER, V.; SIMÕES, C. M. O. Óleos voláteis. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. (Org.). **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 167-184.
- HIRT, R. P.; DE MIGUEL, N.; NAKJANG, S.; DESSI, D.; LIU, Y. C.; DIAZ, N.; RAPPELLI, P.; ACOSTA-SERRANO, A.; FIORI, P. L.; MOTTRAM, J. C. *Trichomonas vaginalis* pathobiology: new insights from the genome sequence. In: **Advances in Parasitology**. Academic Press, 2011. p. 87-140.
- HIRT, R. P.; SHERRARD, J. *Trichomonas vaginalis* origins, molecular pathobiology and clinical considerations. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 28, n. 1, p. 72-79, 2015.
- HO, R.; VIOLETTE, A.; CRESSEND, D.; RAHARIVELOMANANA, P.; CARRUPT, P. A.; HOSTETTMANN, K.. Antioxidant potential and radical scavenging effects of flavonoids from the leaves of *Psidium cattleianum* grown in French Polynesia. **Natural Product Research**, v. 26, p. 274-277, 2012.
- HODGES, A. L.; HOLLAND, A. C. Common sexually transmitted infections in women. **Nursing Clinics**, v. 53, n. 2, p. 189-202, 2018.
- HRDÝ, I.; TACHEZY, J.; MÜLLER, M. Metabolism of trichomonad hydrogenosomes. In: **Hydrogenosomes and mitosomes: mitochondria of anaerobic eukaryotes**. Springer, Berlin, Heidelberg, 2007. p. 113-145.

- HUSSAIN, H.; AL-HARRASI, A.; GREEN, I. R. Frankincense (*Boswellia*) Oils. In: PREEDY, V. R. (Ed.). **Essential oils in food preservation, flavor and safety**. London, UK: Academic Press, 2016. p. 71-84.
- KAUR, G.; SINGH, S.; GOYAL, S.; SHARMA, B.; SIDDIQUI, A.; MISHRA, R. Phytochemical investigation and evaluation of anti-anxiety activity on *Psidium guajava* Linn. leaf. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, p. 1332-1341, 2016.
- KISSINGER, P. *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. **BMC infectious diseases**, v. 15, n. 1, p. 1-8, 2015.
- KISSINGER, P.; ADAMSKI, A. Trichomoniasis and HIV interactions: a review. **Sexually Transmitted Infections**, v. 89, n. 6, p. 426-433, 2013.
- KULDA, J. Trichomonads, hydrogenosomes and drug resistance. **International Journal for Parasitology**, v. 29, p. 199-212, 1999.
- KUSDIAN, G.; GOULD, S. B. The biology of *Trichomonas vaginalis* in the light of urogenital tract infection. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 198, n. 2, p. 92-99, 2014.
- LAZARINI, J. G.; FRANCHIN, M.; SOARES, J. C.; NANI, B. D.; MASSARIOLI, A. P.; DE ALENCAR, S. M.; ROSALEN, P. L. Anti-inflammatory and antioxidant potential, in vivo toxicity, and polyphenolic composition of *Eugenia selloi* BD Jacks. (pitangatuba), a Brazilian native fruit. **Plos One**, v. 15, n. 6, p. e0234157, 2020.
- LEAL, I. R.; DA SILVA, J. M. C.; TABARELLI, M.; LACHER JUNIOR, T. E. Changing the course of biodiversity conservation in the Caatinga of northeastern Brazil. **Conservation Biology**, v. 19, n. 3, p. 701-706, 2005.
- LEHKER, M. W.; ALDERETE, J. F. Biology of trichomonosis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 37-45, 2000.
- LEITE, N. F.; SOBRAL-SOUZA, C. E.; ALBUQUERQUE, R. S.; PINHO, A. I.; CUNHA, F. A.; COUTINHO, H. D. M. Reduction of the toxic effect of mercurium chloride by chelating effect of *Psidium brownianum* Mart. ex DC. **International Biodeterioration & Biodegradation**, v. 119, p. 538-541, 2017.
- LEITE, N. F.; SOBRAL-SOUZA, C. E.; MATIAS, E. F.; ALENCAR, L. B.; ALBUQUERQUE, R. S.; MORAIS-BRAGA, M. F. B.; SOUZA, E. O.; COUTINHO, H. D. M. Efecto citoprotector de extractos de *Eugenia jambolana* y *Psidium myrsinites* DC. A. contra peroxidación lipídica inducida por hierro II. **Acta Toxicológica Argentina**, v. 24, p. 187-192, 2016.
- LEITSCH, D.; BURGESS, A. G.; DUNN, L. A.; KRAUER, K. G.; TAN, K.; DUCHÊNE, M.; UPCROFT, P.; ECKMANN, L.; UPCROFT, J. A. Pyruvate: ferredoxin oxidoreductase and thioredoxin reductase are involved in 5-nitroimidazole activation while flavin metabolism is linked to 5-nitroimidazole resistance in *Giardia lamblia*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. 8, p. 1756-1765, 2011.

LEITSCH, D.; JANSSEN, B. D.; KOLARICH, D.; JOHNSON, P. J.; DUCHENE, M. *Trichomonas vaginalis* flavin reductase 1 and its role in metronidazole resistance. **Molecular Microbiology**, v. 91, n. 1, p. 198-208, 2014.

LICHTENTHALER, H. K. The 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate pathway of isoprenoid biosynthesis in plants. **Annual Review of Plant Biology**, v. 50, p. 47-65, 1999.

LIN, W.; CHANG, W.; CHANG, T.; SHIN, J. The Pathogenesis of Human Cervical Epithelium Cells Induced by Interacting with *Trichomonas vaginalis*. **PLoS One**, v.10, n.4, 2015.

LIPORACCI, H.S.N.; SIMÃO, D. G. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais nos quintais do Bairro Novo Horizonte, Ituiutaba, MG. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.15, p.529-540, 2013.

LORENZI, H. C.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002.

MARTÍNEZ-DÍAZ, R. A.; IBÁÑEZ-ESCRIBANO, A.; BURILLO, J.; HERAS, L. D. L.; PRADO, G. D.; AGULLÓ-ORTUÑO, M. T.; JULIO, L. F.; GONZÁLEZ-COLOMA, A. Trypanocidal, trichomonacidal and cytotoxic components of cultivated *Artemisia absinthium* Linnaeus (Asteraceae) essential oil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 5, p. 693-699, 2015.

MARTINS, A. B. N.; CANTO, M.; PERRONE, D.; MONTEIRO, M. Chemical, microbiological and sensory stability of steam extracted Jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba*) juice. **Foods**, v. 10, n. 4, p. 732, 2021.

MAZINE, F. F.; SOUZA, V. C. A new species of *Eugenia* (Myrtaceae) from northeastern Brazil. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 158, n. 4, p. 775–777, 2008.

MAZINE, F. F.; SOUZA, V. C.; SOBRAL, M.; FOREST, F.; LUCAS, E. A preliminary phylogenetic analysis of *Eugenia* (Myrtaceae: Myrteae), with a focus on Neotropical species. **Kew Bulletin**, v. 69, n. 2, p. 9497, 2014.

MAZINE, F.F.; VALDEMARIN, K.S.; BÜNGER, M.; FARIA, J.E.Q.; FERNANDES, T.; GIARETTA, A.; SANTANA, K.C.; SOBRAL, M.; SOUZA, M.A.D. 2020. *Eugenia in Flora do Brasil 2020*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB24015>>. Acesso em 15 de março de 2021.

MEDEIROS, F. C. D.; MENEZZI, C. H.; BIZZO, H. R.; VIEIRA, R. F. Scents from Brazilian Cerrado: *Psidium myrsinites* DC. (Myrtaceae) leaves and inflorescences essential oil. **Journal of Essential Oil Research**, v. 27, p. 289-292, 2015.

MEDEIROS, J. R.; MEDEIROS, N.; MEDEIROS, H.; DAVIN, L. B.; LEWIS, N. G. Composition of the bioactive oils from the leaves of *Eugenia stipitata* McVaugh ssp. *sororia* from the Azores. **Journal of Essential Oil Research**, v. 15, p. 293-295, 2003.

MEHRIARDESTANI, M.; ALIAHMADI, A.; TOLIAT, T.; RAHIMI, R. Medicinal plants and their isolated compounds showing anti-*Trichomonas vaginalis*-activity. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 88, p. 885-893, 2017.

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, 2016.

MOON, T.; WILKINSON, J. M.; CAVANAGH, H. M. A. Antiparasitic activity of two Lavandula essential oils against *Giardia duodenalis*, *Trichomonas vaginalis* and *Hexamita inflata*. **Parasitology Research**, v. 99, n. 6, p. 722-728, 2006.

MORAIS-BRAGA, M. F. B.; SALES, D. L.; CARNEIRO, J. N. P.; MACHADO, A. J. T.; DOS SANTOS, A. T. L.; DE FREITAS, M. A.; MARTINS, G. M. D. A. B.; LEITE, N. F.; MATOS, Y. M. L. S. D.; TINTINO, S. R.; SOUZA, D. S. L.; MENEZES, I. R. A.; RIBEIRO-FILHO, J.; COSTA, J. G. M.; COUTINHO, H. D. M. *Psidium guajava* L. and *Psidium brownianum* Mart ex DC.: Chemical composition and anti-*Candida* effect in association with fluconazole. **Microbial Pathogenesis**, v. 95, p. 200-207, 2016a.

MORAIS-BRAGA, M. F. B.; SALES, D. L.; SILVA, F. D. S.; CHAVES, T. P.; BITU, V. D. C. N.; AVILEZ, W. M. T.; RIBEIRO-FILHO, J.; COUTINHO, H. D. M. *Psidium guajava* L. and *Psidium brownianum* Mart ex DC. potentiate the effect of antibiotics against gram-positive and gram-negative bacteria. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 8, p. 683-687, 2016b.

MUZNY, C. A.; SCHWEBKE, J. R. The clinical spectrum of *Trichomonas vaginalis* infection and challenges to management. **Sexually Transmitted Infections**, v. 89, n. 6, p. 423-425, 2013.

NASCIMENTO, K. F.; MOREIRA, F. M. F.; SANTOS, J. A.; KASSUYA, C. A. L.; CRODA, J. H. R.; CARDOSO, C. A. L.; VIEIRA, M. D. C.; RUIZ, A. L. T. G.; FOGLIO, M. A.; DE CARVALHO, J. E.; FORMAGIO, A. S. N. Antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative and antimycobacterial activities of the essential oil of *Psidium guineense* Sw. and spathulenol. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 210, p. 351-358, 2018.

NERI-NUMA, I.A.; CARVALHO-SILVA, L. B.; MORALES, J. P.; MALTA, L. G.L.; MURAMOTO, M. T.; FERREIRA, J. E. M.; CARVALHO, J. E.; RUIZ, A. L. T. G.; MARÓSTICA JÚNIOR, M. R. M.; PASTORE, G. M. Evaluation of the antioxidant, antiproliferative and antimutagenic potential of araçá-boi fruit (*Eugenia stipitata* Mc Vaugh—Myrtaceae) of the Brazilian Amazon Forest. **Food Research International**, v. 50, n. 1, p. 70-76, 2013.

NIETO, G. Biological activities of three essential oils of the Lamiaceae family. **Medicines**, v. 4, p. 1-10, 2017.

NILLIUS, D.; MÜLLER, J.; MÜLLER, N. Nitroreductase (GlnR1) increases susceptibility of *Giardia lamblia* and *Escherichia coli* to nitro drugs. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. 5, p. 1029-1035, 2011.

OLIVEIRA, A. G. **Sistemática de *Eugenia* (Myrtaceae, Myrteae): evolução da flor e da inflorescência e implicações taxonômicas**. 2018. 228f. Tese (Doutorado em Botânica). Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

OLIVEIRA, A. P. C.; BERNARD, E. The financial needs vs. the realities of in situ conservation: an analysis of federal funding for protected areas in Brazil's Caatinga. **Biotropica**, v. 49, n. 5, p. 745-752, 2017.

OLIVEIRA, A. S.; FERRÃO, A. R.; PEREIRA, F. M., MARTINEZ-DE-OLIVEIRA, J.; PALMEIRA-DE-OLIVEIRA, A. *Trichomonas vaginalis*: an updated overview towards diagnostic improvement. **Acta Parasitologica**, v. 61, n. 1, p. 10-21, 2016.

OVERBECK, G. E.; VÉLEZ-MARTIN, E.; SCARANO, F. R.; LEWINSOHN, T. M.; FONSECA, C. R.; MEYER, S. T.; MULLER, S. C.; CEOTTO, P.; DADALT, L.; DURIGAN, G.; GANADE, G.; GOSSNER, M. M.; GUADAGNIN, D. L.; LORENZEN, K.; JACOBI, C. M.; WEISSER, W. W.; PILLAR, V. D. Conservation in Brazil needs to include non-forest ecosystems. **Diversity and Distributions**, v. 21, n. 12, p. 1455-1460, 2015.

PATEL, E. U.; GAYDOS, C. A.; PACKMAN, Z. R.; QUINN, T. C.; TOBIAN, A. A. Prevalence and correlates of *Trichomonas vaginalis* infection among men and women in the United States. **Clinical Infectious Diseases**, v. 67, n. 2, p. 211-217, 2018.

PEREIRA, A. V.; AZEVÊDO, T. K. B.; SANTANA, G. M.; TREVISAN, L. F. A.; HIGINO, S. S. S.; MACÊDO-COSTA, M. R.; PEREIRA, M. S. V.; AZEVEDO, S. S. Análise da atividade antimicrobiana de taninos totais de plantas aromáticas do Nordeste brasileiro. **Agropecuária Técnica**, v. 36, p. 109-114, 2015.

PEREIRA, R. A.; ZOGHBI, M. G. B.; BASTOS, M. N. C. Essential oils of twelve species of Myrtaceae growing wild in the sandbank of the resex Maracanã, State of Pará, Brazil. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, v. 13, p. 440-450, 2010.

PEREIRA-NEVES, A.; RIBEIRO, K. C.; BENCHIMOL, M. Pseudocysts in trichomonads—new insights. **Protist**, v. 154, n. 3-4, p. 313-329, 2003.

PETRIN, D.; DELGATY, K.; BHATT, R.; GARBER, G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. **Clinical Microbiology Reviews**, v.11, n.2, p. 300-317, 1998.

PRICE, C. M.; PETERS, R. P.; STEYN, J.; MUDAU, M.; OLIVIER, D.; DE VOS, L.; MORIKAWA, E.; KOCK, M. M.; MEDINA-MARINO, A.; KLAUSNER, J. D. Prevalence and detection of *Trichomonas vaginalis* in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 45, n. 5, p. 332, 2018.

PROENÇA, C. E. B.; AMORIM, B.S.; ANTONICELLI, M. C.; BÜNGER, M.; BURTON, G.P.; CALDAS, D.K.D.; COSTA, I.R.; FARIA, J.E.Q.; FERNANDES, T.; GAEM, P.H.; GIARETTA, A.; LIMA, D.F.; LOURENÇO, A.R.L.; LUCAS, E.J.; MAZINE, F.F.; MEIRELES, L.D.; OLIVEIRA, M.I.U.; PIZZARDO, R.C.; ROSA, P.O.; SANTANA, K.C.; SANTOS, L.L.D.; SANTOS, M.F.; SOUZA, M.C.; SOUZA, M.A.D.; STADNIK, A.; STAGGEMEIER, V.G.; TULER, A.C.; VALDEMARIN, K.S.; VASCONCELOS, T.N.C.; VIEIRA, F.C.S.; SOBRAL, M. 2021. Myrtaceae. In: **Flora do Brasil 2020 em construção**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em:

<<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB171>>. Acesso em 05 de janeiro de 2021.

QUEIROZ, L. P.; CARDOSO, D.; FERNANDES, M. F.; MORO, M. F. Diversity and evolution of flowering plants of the Caatinga domain. In: SILVA, J. M. C.; LEAL, I. R.; TABARELLI, M. **Caatinga**: the largest tropical dry forest region in South America. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2017. p. 23-63.

RADA, P.; DOLEŽAL, P.; JEDELSKÝ, P. L.; BURSAC, D.; PERRY, A. J.; ŠEDINOVÁ, M.; SMÍŠKOVÁ, K.; NOVOTNÝ, M.; BELTRÁN, N. C.; HRDÝ, I.; LITHGOW, T.; TACHEZY, J. The core components of organelle biogenesis and membrane transport in the hydrogenosomes of *Trichomonas vaginalis*. **PloS One**, v. 6, n. 9, p. e24428, 2011.

REYNERTSON, K. A.; WALLACE, A. M.; ADACHI, S.; GIL, R. R.; YANG, H.; BASILE, M. J.; D'ARMIENTO, J.; WEINSTEIN, I. B.; KENNELLY, E. J. Bioactive depsides and anthocyanins from Jaboticaba (*Myrciaria c auliflora*). **Journal of Natural Products**, v. 69, n. 8, p. 1228-1230, 2006.

RIBEIRO, D. A.; OLIVEIRA, L. G. S.; MACÊDO, D. G.; MENEZES, I. R. A.; COSTA, J. G. M.; SILVA, M. A. P.; LACERDA, S. R.; SOUZA, M. M. A. Promising medicinal plants for bioprospection in a Cerrado area of Chapada do Araripe, Northeastern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 155, p. 1522-1533, 2014.

ROBINSON, S. C. Trichomonal vaginitis resistant to metranidazole. **Canadian Medical Association Journal**, v. 86, n. 14, p. 665, 1962.

ROCHA, F. A. G.; DANTAS, L. I. S. Atividade antimicrobiana *in vitro* do látex do aveloz (*Euphorbia tirucalli* L.), pinhão bravo (*Jatropha mollissima* L.) e pinhão roxo (*Jatropha gossypifolia* L.) sobre microrganismos patogênicos. **Holos**, v. 4, p. 3-11, 2009.

ROWLEY, J.; VANDER HOORN, S.; KORENROMP, E.; LOW, N.; UNEMO, M.; ABU-RADDAD, L. J.; CHICO, R. M.; SMOLAK, A.; NEWMAN, L.; GOTTLIEB, S.; THWIN, S. S.; BROUTET, N.; TAYLOR, M. M. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. **Bull World Health Organ**, v. 97, n. 8, p. 548-562P, 2019.

RYAN, C. M.; DE MIGUEL, N.; JOHNSON, P. J. *Trichomonas vaginalis*: current understanding of host–parasite interactions. **Essays in Biochemistry**, v. 51, p. 161, 2011.

SACRAMENTO, C. K.; BARRETTO, W. S.; FARIA, J. C. Araçá-boi: uma alternativa para agroindústria. **Bahia Agrícola**, v. 8, n. 2, p. 22-24, 2008.

SAMPAIO, M. G. V.; DOS SANTOS, C. R. B.; VANDESMET, L. C. S.; DOS SANTOS, B. S.; SANTOS, I. B. S.; CORREIA, M. T. D. S.; MARTINS, A. L. B.; DA SILVA, L. C. N.; MENEZES, I. R. A.; GOMEZ, M. C. V.; DA SILVA, M. V. Chemical composition, antioxidant and antiprotozoal activity of *Eugenia gracillima* Kiaersk. leaves essential oil. **Natural Product Research**, p. 1-5, 2019.

SANTOS, I. B. D. S.; DOS SANTOS, B. S.; OLIVEIRA, J. R. S. D.; COSTA, W. K.; ZAGMIGNAN, A.; DA SILVA, L. C. N.; FERREIRA, M. R. A.; LERMEN, V. L.;

LERMEN, M. S. B. D. S.; DA SILVA, A. G.; XIMENES, R. M.; SOARES, L. A. L.; PAIVA, P. M. G.; LIMA, V. L. M.; CORREIA, M. T. S.; DA SILVA, M. V. Antioxidant action and in vivo anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Myrciaria floribunda* fruit peels: possible involvement of opioidergic system. **Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences**, v. 2020, 2020.

SANTOS, V. P.; TRINDADE, L. M. P. A enfermagem no uso das plantas medicinais e da fitoterapia com ênfase na saúde pública. **Revista Científica FacMais**, v. 8, p. 16-34, 2017.

SANTURIO, J. M.; SANTURIO, D. F.; POZZATTI, P.; MORAES, C.; FRANCHIN, P. R.; ALVES, S. H. Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais de orégano, tomilho e canela frente a sorovares de *Salmonella enterica* de origem avícola. **Ciência Rural**, v. 37, p. 803-808, 2007.

SARKIC, A.; STAPPEN, I. Essential oils and their single compounds in cosmetics - a critical review. **Cosmetics**, v. 5, n. 1, p. 11, 2018.

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

SECOR, W. E.; MEITES, E.; STARR, M. C.; WORKOWSKI, K. A. Neglected parasitic infections in the United States: trichomoniasis. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 90, n. 5, p. 800-804, 2014.

SEÑA, A. C.; BACHMANN, L. H.; HOBBS, M. M. Persistent and recurrent *Trichomonas vaginalis* infections: epidemiology, treatment and management considerations. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 12, n. 6, p. 673-685, 2014.

SENA-LOPES, A.; BEZERRA, F. S. B.; DAS NEVES, R. N.; DE PINHO, R. B.; SILVA, M. T. O.; SAVEGNAGO, L.; COLLARES, T.; SEIXAS, F.; BEGNINI, K.; HENRIQUES, J. A. P.; ELY, M. R.; RUFATTO, L. C.; MOURA, S.; BARCELLOS, T.; PADILHA, F.; DELLAGOSTIN, O.; BORSUK, S. Chemical composition, immunostimulatory, cytotoxic and antiparasitic activities of the essential oil from Brazilian red propolis. **PloS One**, v. 13, n. 2, p. 1-16, 2018.

SEO, M.; IM, S. J.; GU, N. Y.; KIM, J. H.; CHUNG, Y. H.; AHN, M. H.; RYU, J. S. Inflammatory response of prostate epithelial cells to stimulation by *Trichomonas vaginalis*. **The Prostate**, v. 74, n. 4, p. 441-449, 2014.

SHARMEEN, J. B.; MAHOMOODALLY, F. M.; ZENGİN, G.; MAGGI, F. Essential oils as natural sources of fragrance compounds for cosmetics and cosmeceuticals. **Molecules**, v. 26, n. 3, p. 666, 2021.

SHU, J. C.; LIU, J. Q.; CHOU, G. X.; WANG, Z. T. Two new terpenoids from *Psidium guajava*. **Chinese Chemical Letters**, v. 23, p. 827-830, 2012.

SILVA, J. M. C.; LEAL, I. R.; TABARELLI, M. **Caatinga**: the largest tropical dry forest region in South America. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2017.

SILVA-JÚNIOR, M. C. **100 árvores do cerrado**: guia de campo. Brasília, DF: Rede de Sementes do Cerrado, 2005.

- SILVER, B. J.; GUY, R. J.; KALDOR, J. M.; JAMIL, M. S.; RUMBOLD, A. R. *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis. **Sexually Transmitted Diseases**, v.41, n.6, p. 369-76, 2014.
- SOBRAL, M.; PROENÇA, C.; SOUZA, M.; MAZINE, F.; LUCAS, E. Myrtaceae. In: FORZZA, R. C. (Org.). **Catálogo de Plantas e Fungos do Brasil**. Rio de Janeiro: Andrea Jakobsson Estudio/ Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2010. p. 1301-1330.
- SORVILLO, F.; SMITH, L.; KERNDT, P.; ASH, L. *Trichomonas vaginalis*, HIV, and African-Americans. **Emerging Infection Disease**, v.7, n.6, p.927-32, 2001.
- SOUZA, C. E. S.; DA SILVA, A. R. P.; GOMEZ, M. C. V.; ROLÓM, M.; CORONEL, C.; DA COSTA, J. G. M.; SOUSA, A. K.; ROLIM, L. A.; DE SOUZA, F. H. S.; COUTINHO, H. D. M.. Anti-*Trypanosoma*, anti-*Leishmania* and cytotoxic activities of natural products from *Psidium brownianum* Mart. ex DC. and *Psidium guajava* var. *Pomifera* analysed by LC-MS. **Acta Tropica**, v. 176, p. 380-384, 2017.
- STADNIK, A.; PROENÇA, C.E.B.; CALDAS, D.K.D. **Myrciaria in Flora do Brasil 2020**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2020.
Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB10787>>. Acesso em 15 de abril de 2021.
- STEFANELLO, M. E. A.; PASCOAL, A. C.; SALVADOR, M. J. Essential oils from neotropical Myrtaceae: chemical diversity and biological properties. **Chemistry & Biodiversity**, v. 8, n. 1, p. 73-94, 2011.
- SUTCLIFFE, S.; NEACE, C.; MAGNUSON, N. S.; REEVES, R.; ALDERETE, J. F. Trichomonosis, a Common Curable STI, and Prostate Carcinogenesis—A Proposed Molecular Mechanism. **PLoS Pathogens**, v.8, n.8, p.e1002801, 2012.
- TABARELLI, M.; LEAL, I. R.; SCARANO, F. R.; SILVA, J. Caatinga: legado, trajetória e desafios rumo à sustentabilidade. **Ciência e Cultura**, v. 70, n. 4, p. 25-29, 2018.
- TAO, L.; HAN, L.; LI, X.; GAO, Q.; PAN, L.; WU, L.; LUO, Y.; WANG, W.; ZHENG, Z.; GUO, X. Prevalence and risk factors for cervical neoplasia: a cervical cancer screening program in Beijing. **BMC Public Health**, v. 14, n. 1, p. 1185, 2014.
- THORNHILL, A. H.; HO, S. Y.; KÜLHEIM, C.; CRISP, M. D. Interpreting the modern distribution of Myrtaceae using a dated molecular phylogeny. **Molecular Phylogenetics and Evolution**, v. 93, p. 29-43, 2015.
- TIETBOHL, L. A. C.; OLIVEIRA, A. P.; ESTEVES, R. S.; ALBUQUERQUE, R. D.; FOLLY, D.; MACHADO, F. P.; CORRÊA, A. L.; SANTOS, M. G.; RUIZ, A. L. G.; ROCHA, L. Antiproliferative activity in tumor cell lines, antioxidant capacity and total phenolic, flavonoid and tannin contents of *Myrciaria floribunda*. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 89, n. 2, p. 1111–1120, 2017.
- TIETBOHL, L. A. C.; LIMA, B. G.; FERNANDES, C. P.; SANTOS, M. G.; SILVA, F. E.; DENARDIN, E. L.; BACHINSKI, R.; ALVES, G. G.; SILVA-FILHO, M. V.; ROCHA, L. Comparative study and anticholinesterasic evaluation of essential oils from leaves, stems and

flowers of *Myrciaria floribunda* (H. West ex Willd.) O. Berg. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 31, n. 4, p. 637–641, 2012.

TIETBOHL, L. A. C.; BARBOSA, T.; FERNANDES, C. P.; SANTOS, M. G.; MACHADO, F. P.; SANTOS, K. T.; MELLO, C. B.; ARAÚJO, H. P.; GONZALEZ, M. S.; FEDER, D.; ROCHA, L. Laboratory evaluation of the effects of essential oil of *Myrciaria floribunda* leaves on the development of *Dysdercus peruvianus* and *Oncopeltus fasciatus*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 24, n. 3, p. 316–321, 2014.

TRINTIS, J.; EPIE, N.; BOSS, R.; RIEDEL, S. Neonatal *Trichomonas vaginalis* infection: a case report and review of literature. **International Journal of STD & AIDS**, v. 21, n. 8, p. 606–607, 2010.

TULER, A. C.; PROENÇA, C. E. B.; COSTA, I. R. **Psidium in Flora do Brasil 2020**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2020.

Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB10853>>. Acesso em 15 de junho de 2021.

VALLI, M.; SANTOS, R. N.; FIGUEIRA, L. D.; NAKAJIMA, C. H.; CASTRO-GAMBOA, I.; ANDRICOPULO, A. D.; BOLZANI, V. S. Development of a natural products database from the biodiversity of Brazil. **Journal of Natural Products**, v. 76, p. 439–444, 2013.

VAN GERWEN, O. T.; MUZNY, C. A. Recent advances in the epidemiology, diagnosis, and management of *Trichomonas vaginalis* infection. **F1000Research**, v. 8, 2019.

VAN PUYVELDE, L.; LIU, M.; VERYSER, C.; DE BORGGRAEVE, W. M.; MUNGARULIRE, J.; MUKAZAYIRE, M. J.; LUYTEN, W. Active principles of *Tetradenia riparia*. IV. anthelmintic activity of 8 (14), 15-sandaracopimaradiene-7 α , 18-diol. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 216, p. 229–232, 2018.

VANDESMET, L. C. S.; BEZERRA, J. D. S.; SOUZA, M. M. D. A.; COELHO, H. K. R. C.; LINHARES, K. V.; MENDONÇA, A. C. A. M.; DE OLIVEIRA, A. H.; DA SILVA, M. A. P. Medicinal plants used by residents of an area of thorny deciduous woodland, Ceará, Brazil. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e728997517–e728997517, 2020a.

VANDESMET, L. C. S.; MENEZES, S. A.; PORTELA, B. Y. M.; SAMPAIO, M. G. V.; SANTOS, C. R. B.; LERMEN, V. L.; GOMEZ, M. C. V.; SILVA, M. V.; MENEZES, I. R. A.; CORREIA, M. T. S. Leishmanicidal and trypanocidal potential of the essential oil of *Psidium myrsinites* DC. **Natural Product Research**, p. 1–5, 2020b.

VECHI, G.; TENFEN, A.; CAPUSIRI, E. S.; GIMENEZ, A.; CECHINEL-FILHO, V. Antiparasitic activity of two Brazilian plants: *Eugenia mattsii* and *Marlierea eugeniopsoides*. **Natural Product Research**, p. 1–5, 2020.

VELLOSO, A. L.; SAMPAIO, E. V. S. B.; PEREYRN, F. G. C. **Ecorregiões propostas para o Bioma Caatinga**. Recife, Brasil: Associação Plantas do Nordeste; Instituto de Conservação Ambiental The Nature Conservancy do Brasil, 2002.

VICTORIA, F. N.; LENARDÃO, E. J.; SAVEGNAGO, L.; PERIN, G.; JACOB, R. G.; ALVES, D.; DA SILVA, W. P.; DA MOTTA, A. S.; NASCENTE, P. S. Essential oil of the

leaves of *Eugenia uniflora* L.: antioxidant and antimicrobial properties. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, n. 8, p. 2668-2674, 2012.

VIEIRA, P. B.; GIORDANI, R. B.; MACEDO, A. J.; TASCA, T. Natural and synthetic compound anti-*Trichomonas vaginalis*: an update review. **Parasitology Research**, v. 114, n. 4, p. 1249-1261, 2015.

VIEIRA, P. B.; TASCA, T.; SECOR, W. E. Challenges and persistent questions in the treatment of trichomoniasis. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v.17, n.11, p. 1249-1265, 2017.

WILSON, P. G. Conspectus of the genus *Eugenia* (Myrtaceae) in the Philippines. **Garadens' Bull. Singapore**, v. 60, n. 2, p. 399-410, 2009.

WILSON, P. G. Myrtaceae. In: KUBITZKI, K. (Org.). **The Families and Genera of Vascular Plants**. Vol. X. Flowering Plants, Eudicots: sapindales, curcubitales, Myrtaceae. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011. p. 212-271.

WILSON, P. G.; O'BRIEN, M. M.; GADEK, P. A.; QUINN, C. J. Myrtaceae revisited: a reassessment of interfamilial groups. **American Journal of Botany**, v. 88, p. 2013-2025, 2001.

WILSON, P. G.; O'BRIEN, M. M.; HELESWOOD, M. M.; QUINN, C. J. Relationships within Myrtaceae sensu lato based on a matK phylogeny. **Plant Systematic and Evolution**, v. 251, p. 3-19, 2005.

WIRINGA, A. E.; NESS, R. B.; DARVILLE, T.; BEIGI, R. H.; HAGGERTY, C. L. *Trichomonas vaginalis*, endometritis and sequelae among women with clinically suspected pelvic inflammatory disease. **Sexually Transmitted Infections**, v. 96, n. 6, p. 436-438, 2019.

WORKOWSKI, K. A.; BACHMANN, L. H.; CHAN, P. A.; JOHNSTON, C. M.; MUZNY, C. A.; PARK, I.; RENO, H.; ZENILMAN, J. M.; BOLAN, G. A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2021. **Recommendations and Reports**, v. 70, n. 4, p. 1-187, 2021.

APÊNDICE A — LEISHMANICIDAL AND TRYPANOCIDAL POTENTIAL OF THE ESSENTIAL OIL OF *Psidium myrsinites* DC.



Natural Product Research
Formerly Natural Product Letters



ISSN: (Print) (Online) journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/gnp20>

Leishmanicidal and trypanocidal potential of the essential oil of *Psidium myrsinites* DC.

Lilian Cortez Sombra Vandesmet , Saulo Almeida de Menezes , Benedito Yago Machado Portela , Mariana Gomes Vidal Sampaio , Cícero Ramon Bezerra dos Santos , Vilmar Luiz Lermen , Maria Celeste Vega Gomez , Márcia Vanusa da Silva , Irwin Rose de Alencar Menezes & Maria Tereza dos Santos Correia

To cite this article: Lilian Cortez Sombra Vandesmet , Saulo Almeida de Menezes , Benedito Yago Machado Portela , Mariana Gomes Vidal Sampaio , Cícero Ramon Bezerra dos Santos , Vilmar Luiz Lermen , Maria Celeste Vega Gomez , Márcia Vanusa da Silva , Irwin Rose de Alencar Menezes & Maria Tereza dos Santos Correia (2020): Leishmanicidal and trypanocidal potential of the essential oil of *Psidium myrsinites* DC., Natural Product Research, DOI: [10.1080/14786419.2020.1844688](https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1844688)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1844688>



View supplementary material



Published online: 19 Nov 2020.



Submit your article to this journal



Article views: 14



View related articles



View Crossmark data

APÊNDICE B — CHARACTERIZATION OF BIOACTIVITY OF EXTRACTS OF THE PLANT SPECIES *Jacaranda rugosa* A.H. GENTRY

Francisco Henrique da Silva et al., AJBB, 2020;3:20

Research Article

AJBB (2020) 3:20



American Journal of Biotechnology and Bioscience
(ISSN:2572-8768)



CHARACTERIZATION OF BIOACTIVITY OF EXTRACTS OF THE PLANT SPECIES *JACARANDA RUGOSA* A.H. GENTRY

Francisco Henrique da Silva¹, João Victor de Oliveira Alves¹, Janderson Weydson Lopes Menezes da Silva², Paloma Maria da Silva¹, Larissa Gomes de Arruda¹, Paulo Henrique Eloi Fernandes¹, Irvânia Fidelis da Silva Aguiar¹, Saulo Almeida de Menezes¹, Fálba Bernadete Ramos dos Anjos³, Márcia Vanusa da Silva¹

¹Biochemistry Department, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil; ²Aggeu Magalhães Institute (IAM) - FIOCRUZ/PE, Brazil; ³Department of Histology and Embryology, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil

ABSTRACT

The use of plants by man as a way to treat diseases is an ancient practice and widely used within the communities. Plants said to be medicinal present in their composition substances capable of altering the systematic functioning of organs, and may influence the treatment of diseases. The branch of science that studies plants and their ethnofarmacologic characteristics has attracted industries and researchers to elucidate their real biological influences in the organism. The *Jacaranda rugosa*, native plant of the caatinga biome, has been used in the treatment of infections and skin wounds and in the treatment of diseases. In order to evaluate the bioactivities of this species, the methodology of phytochemical prospecting was used, through thin layer chromatography, the verification of the antioxidant potential of leaf and branch extracts, through techniques such as neutralization of DPPH and ABTS radicals, in order to identify the functioning of the lity and the performance of cellular protection against oxidizing agents. In addition, microbiological techniques were used to evaluate the efficiency of extracts in acting as bactericide against disease-causing pathogens. As results, phytochemical prospecting demonstrated the presence of secondary metabolites tannins, flavonoids and coumarins, the analyses of antioxidant activities by *jacaranda rugosa*'s DPPH radical showed considerable activities from 62.5 mg/mL. The analysis of the neutralization of ABTS radicals demonstrated efficacy of 46% and 49% of ability to react against antioxidant substances. Against the microorganisms *Salmonella* spp. and *Staphylococcus aureus*, there was the activity of the extract for *Salmonella* spp in 5 mg/mL of the extract, but there was no activity for *S. aureus*.

Keywords: Caatinga. Antioxidant. Bioprospecting.

*Correspondence to Author:

Francisco Henrique da Silva
Biochemistry Department, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil;

How to cite this article:

Francisco Henrique da Silva, João Victor de Oliveira Alves, Janderson Weydson Lopes Menezes da Silva, Paloma Maria da Silva, Larissa Gomes de Arruda, Paulo Henrique Eloi Fernandes, Irvânia Fidelis da Silva Aguiar, Saulo Almeida de Menezes, Fálba Bernadete Ramos dos Anjos, Márcia Vanusa da Silva, CHARACTERIZATION OF BIOACTIVITY OF EXTRACTS OF THE PLANT SPECIES *JACARANDA RUGOSA* A.H. GENTRY. American Journal of Biotechnology and Bioscience, 2020; 3:20



eSciPub LLC, Houston, TX USA.
Website: <https://escipub.com/>

APÊNDICE C — ANTIOXIDANT ACTIVITY AND HEMOTOXICITY OF MEDICINAL PLANT OF THE CAATINGA DOMAIN: *Amburana Cearensis* (FABACEAE)

João Victor de Oliveira Alves et al., IJBM, 2020; 4:13

Research Article

IJBM (2020) 4:13



International Journal of Bioscience and Medicine
(ISSN:2575-7814)



Antioxidant Activity and Hemotoxicity of Medicinal Plant of the Caatinga Domain: *Amburana Cearensis* (Fabaceae)

João Victor de Oliveira Alves^{1*}, Francisco Henrique da Silva¹, Maria Victoria dos Santos
Alves Evaristo², Janderson Weydson Lopes Menezes da Silva³, Paloma Maria da Silva¹,
Larissa Gomes de Arruda¹, Irlvânia Fidelis da Silva Aguiar¹, Saulo Almeida de Menezes¹,
Fálba Bernadete Ramos dos Anjos⁴, Márcia Vanusa da Silva¹

¹Biochemistry Department, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil;

²Graduated in Biological Sciences, Institute of Biological Ciencias, Campus Santo Amaro,
Universidade de Pernambuco; ³Aggeu Magalhães Institute (IAM) - FIOCRUZ/PE, Brazil.

⁴Department of Histology and Embryology, Universidade Federal de Pernambuco, Recife,
Pernambuco, Brazil

ABSTRACT

Amburana cearensis is a medicinal species popularly known as "cherry" or "aroma amburana" that has wide distribution in South America, being characteristic of Seasonal Forests. It also occurs in Semideciduous Seasonal Forest, restricted to rocky or limestone outcrops; in Submontane Deciduous Submontane Seasonal Forest; in Dense Ombrophilous Forest (Atlantic Forest) and even in caatinga/dry forest. Taking into account the growing interest in the search for agents that act in the face of oxidative stress, without causing toxic effects to biological systems, the present study aimed to investigate the phytochemical composition and evaluate the antioxidant and hemotoxic activities in vitro of the aqueous extract obtained from the shells of *Amburana cearensis* (EAAc). Hemagglutination was evaluated for human erythrocytes collected from people with the presence of O+ blood. In the face of the tests, *Amburana cearensis* presented significant results for antioxidant activity without causing erythrocyte hemolysis, highlighting the importance of the species as a source of antioxidant agents, which are recognized for blocking the evolution and acting to combat symptoms triggered by diseases associated with oxidative stress.

Keywords: Caatinga. Aqueous extract. Erythrocytes. Free radicals.

*Correspondence to Author:

João Victor de Oliveira Alves
Biochemistry Department, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil;

How to cite this article:

João Victor de Oliveira Alves, Francisco Henrique da Silva, Maria Victoria dos Santos Alves Evaristo, Janderson Weydson Lopes Menezes da Silva, Paloma Maria da Silva, Larissa Gomes de Arruda, Irlvânia Fidelis da Silva Aguiar, Saulo Almeida de Menezes, Fálba Bernadete Ramos dos Anjos, Márcia Vanusa da Silva. Antioxidant Activity and Hemotoxicity of Medicinal Plant of the Caatinga Domain: *Amburana Cearensis* (Fabaceae) International Journal of Bioscience and Medicine, 2020; 4:13.



eSciPub LLC, Houston, TX USA.
Website: <https://escipub.com/>

APÊNDICE D — ANTIPARASITARY POTENTIAL AND CYTOTOXIC EFFECT OF *Spondias tuberosa* ARRUDA (ANACARDIACEAE)

Antiparasitary potential and cytotoxic effect of *Spondias tuberosa* Arruda (Anacardiaceae)

Maria Celeste Vega Gomez

Center for the Development of Scientific Research -
CEDIC, Paraguay
<https://orcid.org/0000-0001-6291-4316>

Miriam Rolón

Center for the Development of Scientific Research -
CEDIC, Paraguay
<https://orcid.org/0000-0001-8025-4280>

Cathia Coronel

Center for the Development of Scientific Research -
CEDIC, Paraguay
<https://orcid.org/0000-0002-6906-7490>

Antonia Thassya Lucas dos Santos

Regional University of Cariri, Brazil
<https://orcid.org/0000-0002-6433-3168>

José Weverton Almida Bezerra

Federal University of Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0002-0866-9750>

Joara Náilyda Perelra Carneiro

Regional University of Cariri, Brazil
<https://orcid.org/0000-0001-3503-9776>

Maria Audilene de Freitas

Federal University of Pernambuco, Brazil
<https://orcid.org/0000-0003-4900-7407>

Ana Cleide Alcântara Morais Mendonça

Regional University of Cariri, Brazil
<https://orcid.org/0000-0003-0199-177X>

Saulo Almida de Menezes

Federal University of Pernambuco, Brazil
<https://orcid.org/0000-0001-6807-585X>

Benedito Yago Machado Portela

Catholic University Center of Quixadá, Brazil
<https://orcid.org/0000-0001-6799-3017>

Henrique Douglas Melo Coutinho

Regional University of Cariri, Brazil
<https://orcid.org/0000-0002-6634-4207>

Maria Flaviana Bezerra Morais-Braga

Regional University of Cariri, Brazil
<https://orcid.org/0000-0002-5896-0207>

DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7967>



PDF

PUBLISHED

11/09/2020

HOW TO CITE

GOMEZ, M. C. V.; ROLÓN, M.;
CORONEL, C.; SANTOS, A. T. L.
dos.; ALMEIDA BEZERRA, J. W.;
CARNEIRO, J. M. P.; FREITAS, M.
A. de.; MENDONÇA, A. C. A. M.;
MENEZES, S. A. de.; PORTELA, B.
Y. M.; COUTINHO, H. D. M.;
MORAIS-BRAGA, M. F. B. .
Antiparasitary potential and
cytotoxic effect of *Spondias*
tuberosa Arruda (Anacardiaceae).
Research, Society and
Development, [S. l.], v. 9, n. 9, p.
e389997967, 2020. DOI:
10.33448/rsd-v9i9.7967. Disponível
em:
<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/7967>. Acesso em: 15
may. 2021.

More Citation Formats

APÊNDICE E — ANTIPARASITIC EFFECT OF ESSENTIAL OILS OBTAINED FROM TWO SPECIES OF *Piper* L. NATIVE TO THE ATLANTIC FOREST



Biocatalysis and Agricultural Biotechnology

Volume 32, March 2021, 101958



Antiparasitic effect of essential oils obtained from two species of *Piper* L. native to the Atlantic forest

Maria Celeste Vega Gomez ^a, Míriam Rolón ^a, Cathia Coronel ^a, Joara Nályda Pereira Carneiro ^b, Antonia Thassya Lucas dos Santos ^b, José Weverton Almeida-Bezerra ^c, Saulo Almeida de Menezes ^c, Luiz Everson da Silva ^d, Henrique Douglas Melo Coutinho ^b, Wanderlei do Amaral ^d, Jaime Ribeiro-Filho ^e, Maria Flaviana Bezerra Moraes-Braga ^b

Show more ▾

+ Add to Mendeley Share Cite

<https://doi.org/10.1016/j.bcab.2021.101958>

[Get rights and content](#)

Highlights

- The essential oils of *P. diospyrifolium* and *P. mikanianum* have not activity against *T. cruzi* epimastigotes.
- Both essential oils showed excellent activity against *L. infantum* and *L. brasiliensis*.
- These EOs had with low cytotoxicity against mammalian cells.