

## ESTUDO DE REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS ANTICOCCIDIANOS PARA O CONTROLE DE *Trichomonas gallinae*

Filipe Obelar Martins<sup>1</sup>; Yan Wahast Islabão<sup>2</sup>, Ronyssa dos Santos Ribeiro<sup>3</sup>  
Airan de Quevedo Fernandes<sup>4</sup>; Julia Victória dos Santos de Souza<sup>5</sup>; Camila  
Belmonte Oliveira<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas1 – [obelar05@gmail.com](mailto:obelar05@gmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [yanwahast06@gmail.com](mailto:yanwahast06@gmail.com)

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – [ronyssaribeiro5742@gmail.com](mailto:ronyssaribeiro5742@gmail.com)

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – [airanfernandes18@gmail.com](mailto:airanfernandes18@gmail.com)

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas - [juliavictoriabji@gmail.com](mailto:juliavictoriabji@gmail.com)

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas Orientador – [camilabelmontevet@yahoo.com.br](mailto:camilabelmontevet@yahoo.com.br)

### 1. INTRODUÇÃO

Os protozoários são microrganismos unicelulares e eucarióticos pertencentes ao reino Protista, podendo apresentar vida livre ou estabelecer associações com outros organismos, com potencial para causar ou não prejuízos ao hospedeiro (Bastos Souza *et al.*, 2022). Dentre as enfermidades provocadas por protozoários, destaca-se a tricomonose aviária, causada pela espécie *Trichomonas gallinae*, que apresentam metabolismo anaeróbico facultativo e utilizam hidrogenossomos, em substituição às mitocôndrias, para a produção de moléculas de hidrogênio (Cudmore *et al.*, 2004; Monteiro, 2017).

A parasitose acomete principalmente aves, sendo o pombo doméstico (*Columba livia*) considerado um dos principais hospedeiros. No entanto, o protozoário pode infectar uma ampla gama de espécies aviárias, incluindo aves silvestres e de produção, o que representa um risco significativo para a avicultura, tanto em termos sanitários quanto econômicos (Bunbury *et al.*, 2007; Forrester & Foster, 2009).

O tratamento convencional da tricomonose baseia-se na utilização de fármacos pertencentes ao grupo dos 5-nitroimidazóis, sendo o metronidazol (MTZ) o agente terapêutico mais eficaz contra esses patógenos. Contudo, a administração inadequada pode favorecer o desenvolvimento de resistência parasitária, além de provocar efeitos adversos relacionados à toxicidade do medicamento (Amin *et al.*, 2014; Baccega *et al.*, 2019).

Diante das limitações associadas aos nitroimidazóis, novas abordagens terapêuticas vêm sendo investigadas, incluindo o reposicionamento de fármacos. Nesse contexto, os agentes anticoccidianos despontam como potenciais candidatos, em virtude de seu amplo espectro de ação frente a diversos microrganismos (Spinoza, 1996), embora ainda não existam estudos conclusivos que comprovem sua eficácia contra *T. gallinae* (Silva, 2015). Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar, *in vitro*, a atividade tricomonocida de fármacos anticoccidianos em *T. gallinae*.

### 2. METODOLOGIA

Para avaliar o possível potencial tricomonocida dos fármacos anticoccidianos, primeiramente foram adquiridos comercialmente três medicamentos, sendo eles: diclazuril, sulfaquinoxalina + sulfato de neomicina e sulfamicina (sulfadimetoxina sódica + sulfato de Neomicina). As doses foram calculadas de acordo com a dose terapêutica de cada medicamento.

Para o teste *in vitro*, foi utilizada a metodologia descrita por SENA-LOPES e colaboradores (2017). Foram utilizadas placas de microtitulação de 96 poços, nas quais foram adicionados 150  $\mu\text{L}$  de cultivo com uma concentração de  $2 \times 10^6$  trofozoítos/mL em meio TYM e 50  $\mu\text{L}$  contendo o medicamento e o meio TYM. As placas foram incubadas em estufa de  $\text{CO}_2$  por 24 horas. Após esse período, as placas foram retiradas da estufa e avaliou-se a motilidade, morfologia e viabilidade dos trofozoítos por meio de uma alíquota (1:1, v/v) contendo trofozoítos e utilizando o corante azul de tripano a 0,4%, sendo a contagem realizada em câmara de Neubauer.

Após os testes citados acima, foi realizado a análise estatística dos dados observados, foi realizada através da Análise de variância de uma via (ANOVA) seguido pelo Teste de Tukey para comparações múltiplas entre grupos. O valor de probabilidade utilizado foi  $P \leq 0,05$ . Os resultados são expressos como média ( $\pm$ ) e desvio padrão. Para determinação da  $\text{IC}_{50}$  foi utilizado o teste de regressão não linear. Todas as análises foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 8.0.1.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Posteriormente ao teste, foi observado que o fármaco Sulfamicina apresentou maior atividade tricomonicida, eliminando cerca de 95% dos trofozoítos. Diante dos resultados obtidos, optou-se por avaliar isoladamente os dois componentes da formulação original do medicamento — a sulfadimetoxina sódica e o sulfato de neomicina — com o objetivo de identificar qual dos compostos apresenta atividade anti-*trichomonas*. Essa triagem abordagem também visa esclarecer se o efeito observado decorre da ação isolada de um dos princípios ativos ou do sinergismo entre ambos, responsável pela morte dos protozoários.

Os resultados dos ensaios *in vitro* estão apresentados na Tabela 1. Com base nesses testes, foi determinada a concentração inibitória média ( $\text{IC}_{50}$ ) para a sulfamicina, que correspondeu a 167,1  $\mu\text{g/mL}$ , sendo inferior ao observado para o sulfato de neomicina (286,2  $\mu\text{g/mL}$ ) e sulfadimetoxina (646,5  $\mu\text{g/mL}$ ). Estes resultados sugerem que de forma isolada, os componentes da Sulfamicina não apresentam eficácia maior ou igual a 95% de inibição ao comparar ao medicamento em sua fórmula comercial.

Os dados observados indicam que a sulfamicina possui maior eficácia na inibição dos trofozoítos, uma vez que alcança o efeito desejado com uma concentração menor em comparação aos demais fármacos avaliados.

Medicamentos	$\text{IC}_{50}$
Sulfamicina	167,1 $\mu\text{g/mL}$
Sulfato de Neomicina	286,2 $\mu\text{g/mL}$
Sulfadimetoxina	646,5 $\mu\text{g/mL}$

Tabela 1: valores de  $\text{IC}_{50}$  de três medicamentos contra o *T. gallinae*, destacando que a sulfamicina teve a maior atividade estatística em comparação com seus compostos isolados.

Os resultados iniciais do teste *in vitro* indicam que, em apenas 24 horas o medicamento à base de sulfamicina demonstrou atividade tricomonicida na concentração de 167,1 µg. (Figura 1).

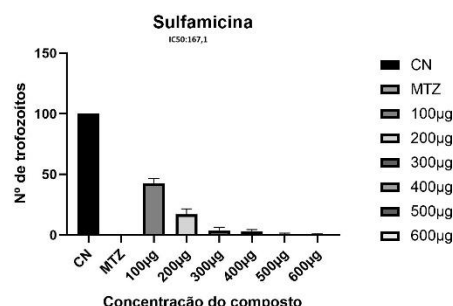


Figura 1: Efeito da sulfamicina em diferentes concentrações sobre trofozoítos de *T. gallinae*. A concentração de 600 µg foi a mais eficaz eliminando 100% dos parasitos se comparada aos controles negativo, controle de Metronidazol (MTZ), os (\*) indicam diferença estatística.

A atividade tricomonicida observada para a sulfamicina pode estar relacionada à sua estrutura química, que compartilha características com outros derivados sulfonamídicos previamente estudados. A presença do grupo sulfamoiil parece desempenhar um papel fundamental na interação com alvos moleculares específicos, como a enzima anidrase carbônica β. Considerando que essa enzima é essencial para o metabolismo de protozoários como *Entamoeba histolytica*, conforme demonstrado por Bua et al. (2018), que sugeriram que mecanismos semelhantes estejam envolvidos na ação da sulfamicina contra *T. gallinae*.

Os resultados obtidos reforçam a hipótese de que compostos sulfonamídicos podem atuar como inibidores seletivos de enzimas cruciais para a sobrevivência de protozoários patogênicos, ampliando as perspectivas para o desenvolvimento de novos agentes antiparasitários.

#### 4. CONCLUSÕES

Neste experimento de triagem, pode-se concluir que, dos três medicamentos testados contra o *T. gallinae*, apenas a sulfamicina demonstrou atividade frente ao *Trichomonas gallinae*. No entanto, mais experimentos serão realizados para confirmar e compreender essa ação deste medicamento no protozoário *T. gallinae*,

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BACCEGA, B., ALVES, M. S. D., NEVES, R. N., VELHO, M. C., GODOI, S. N. de OURIQUE, A. F., VILLELA, M. M., VIANNA, E. E. S., FARIAS, N. A. da R. e OLIVEIRA, C. B. **Disciplinarum Scientia| Naturais e Tecnológicas**, v. 20, n. 3, p. 337-354, 2019.

BASTOS SOUSA, José Jefferson; CARVALHO, Amanda Regina Silva; SILVA, Lucas Lima; ALVES, Mariana Oliveira; NASCIMENTO, Débora Santos. Levantamento de parasitoses causadas por protozoários nos municípios de Coelho Neto e Duque Bacelar-MA. *Revista Foco (Interdisciplinary Studies Journal)*, v. 15, n. 6, 2022.

BUA, Silvia; HAAPANEN, Susanna; KUUSLAHTI, Marianne; PARKKILA, Seppo; SUPURAN, Claudiu T. Sulfonamide inhibition studies of a new β-carbonic

anhydrase from the pathogenic protozoan *Entamoeba histolytica*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 3946, 2018. BUNBURY, N., JONES, C. G., GREENWOOD, A. G., & BELL, D. J. (2007). *Trichomonas gallinae* in Mauritian columbids: implications for an endangered endemic. **Journal of Wildlife Diseases**, 43(3), 399-407.

CUDMORE, S. L., DELGATY, K. L., Hyward-mcclelland, S. F., Petrin, D. P. e Garber, G. E. 2004. **Treatment of infections caused by metronidazole-resistant**

GONZÁLEZ, A.; SAYAGO, D.; RÍOS, L.; RONDÓN, Z.; GARCÍA, F.; COLMENARES, O.; MACHADO, I.; MUÑOZ, G. **Comparação da eficácia do toltrazuril e sulfametoxazol-trimetoprima no tratamento da coccidioses intestinal em cabritos**. [S.l.: s.n.], 2015.

FORRESTER, D. J.; FOSTER, G. W. (2009). Trichomonosis. In: Atkinson, C. T.; Thomas, N. J. & Hunter, D. B. (Eds.), **Parasitic Diseases of Wild Birds** (1ª Edição, pp.120-153). Oxford, UK: Wiley-Blackwell. GATTI FA, Ceolan E, GRECO FS, SANTO

Livro *Trichomonas vaginalis* (Tratamento de infecções causadas por *Trichomonas vaginalis* resistente ao metronidazol). **Clinical Microbiology Reviews**, 17(4), 783-7931.

MONTEIRO, S.G. **Parasitologia na Medicina Veterinária**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca Ltda, 2017.

Pan, Peiwen; Vermelho, Alane Beatriz; Rodrigues, Giseli Capaci; Scozzafava, Andrea; Tolvanen, Martti E. E.; Parkkila, Seppo; Capasso, Clemente; Supuran, Claudiu T. Cloning, characterization, and sulfonamide and thiol inhibition studies of an  $\alpha$ -carbonic anhydrase from *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 5, p. 1761-1771, 2013. DOI: 10.1021/jm4000616.

SILVA, Giseli Corrêa da. **Estratégias em reposicionamento de fármacos**. 2015