

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 22/09/2022.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Câmpus de São José do Rio Preto

Júlio Gabriel Sanches de Camargo

**Desreplicação dos extratos ativos de *Cyrtocymura scorpioides* (Asteraceae)
contra *Candida* spp. e *Trichomonas vaginalis***

São José do Rio Preto
2020

Júlio Gabriel Sanches de Camargo

**Desreplicação dos extratos ativos de *Cyrtocymura scorpioides* (Asteraceae)
contra *Candida* spp. e *Trichomonas vaginalis***

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, junto ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Orientador: Prof. Dr. Luis Octávio Regasini

São José do Rio Preto
2020

C172d

Camargo, Júlio Gabriel Sanches de

Desreplicação dos extratos ativos de *Cyrtocymura scorpioides* (Asteraceae) contra *Candida* spp. e *Trichomonas vaginalis* / Júlio Gabriel Sanches de Camargo. -- São José do Rio Preto, 2020
69 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio
Preto

Orientador: Luis Octávio Regasini

1. Química. 2. Química vegetal. 3. Compostas (Botânica). 4.
Cromatografia líquida. 5. Anti-infecciosos. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de
Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Júlio Gabriel Sanches de Camargo

**Desreplicação dos extratos ativos de *Cyrtocymura scorpioides* (Asteraceae)
contra *Candida* spp. e *Trichomonas vaginalis***

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química, junto ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Luis Octávio Regasini
UNESP - Câmpus de São José do Rio Preto
Orientador

Prof. Dr. Warley de Souza Borges
UFES – Universidade Federal do Espírito Santo

Dr. Luiz Leonardo Saldanha
UNESP - Câmpus de Rio Claro

São José do Rio Preto
22 de Setembro de 2020

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a minha mãe, Ana Iara Sanches e ao meu pai Antonio Ferreira Neto por sempre me incentivarem na carreira acadêmica e por cuidarem tão bem de mim. Sem seus esforços eu não conseguiria chegar aonde estou! Muito obrigado por todo amor e carinho que me foi dado. Agradeço imensamente a meus irmãos de sangue, Ana Isabel Sanches e Leonardo Sanches Ferreira por serem tão especiais na minha vida.

Agradeço ao meu orientador Dr. Luis Octavio Regasini por toda a parceria e confiança nesses anos de trabalho. Você me guiou e me acompanhou nessa trajetória com muita paciência e perseverança! Nunca me esquecerei de seu apoio!

Agradeço aos meus irmãos de vida Breno Barreto (Neix), Gustavo Sanches (Jassa), Iago Veludo (MC izinho), Luis Henrique (Passat), Gustavo Medri (Ge) e Luiz (Kuririn) da Republica Alquimia. Vocês foram uns dos meus maiores apoiadores em minha trajetória acadêmica e sou muito grato por todo apoio e companheirismo nesses anos!

Agradeço a minha amiga querida Isabela Maria Balão por todos os anos de companheirismo e amizade. Prezo muito pela sua amizade e quero que continuemos tendo esse bom relacionamento que temos por anos e anos! Você esteve presente nos momentos mais importantes da minha vida e agradeço demais por todo carinho e apoio, amo você!

Agradeço ao meu amigo Matheus Negrão pela amizade ao longo dos anos e pelo suporte dado na escrita do meu material, você é incrível. Agradeço ao meu amigo querido Octávio Capelleti (Macarrão) pela amizade e companheirismo, você me ensinou muitas coisas e sou muito grato pela sua amizade.

Agradeço aos meus amigos da Repintudo Miguel Fraile, Felipe Hans, Leonardo Moura, Ananda Teixeira e Kayo pela amizade desde o início da minha graduação. Vocês me apoiaram demais em minha trajetória!

Agradeço aos meus amigos de infância, Vitor Alcoléa (Virto), Willian Silveira (Carça) e Marcelle Conte pela amizade e pelo apoio em minha trajetória acadêmica!

Agradeço aos meus amigos Hugo Buainain e Alexandre (Veet) pela convivência ao longo da minha estadia em Rio Preto.

Agradeço ao Ibilce por toda a vivência que tive nessa universidade. Agradeço aos meus amigos queridos do LAQ, Julyanna Silva, Reinaldo Teodoro e Letícia Ribeiro pela amizade, conselhos e parceria dentro do laboratório. Vocês me ensinaram muito, tanto tecnicamente quanto com suas experiências de vida!

Agradeço a professora Dr^a. Margarete Gottardo e Veridianna Pattini pelos ensaios antifúngicos realizados na FAMERP.

Agradeço a professora Dr^a. Tiana Tasca pelos ensaios em *Trichomonas vaginalis*.

Agradeço ao Dr^o. Leonardo Saldanha pelo suporte dado com as análises por rede de moléculas e pela parceria firmada para que pudéssemos explorar os extratos de uma planta medicinal com uso popular tão importante, utilizando as técnicas analíticas mais avançados na área de produtos naturais.

Agradeço a Me. Patrícia de Oliveira pelo material botânico e pelos extratos fornecidos para esse estudo.

Agradeço a professora Dr^a. Andreia da Unesp de Ilha Solteira pela identificação do nosso material botânico.

RESUMO

Cyrtocymura scorpioides (Lam.) H. Rob., sinonímia *Vernonia scorpioides* (Lam) Pers, é uma planta medicinal da América do Sul, sendo utilizada, popularmente, para o tratamento da leucorreia, principal sintoma associado a candidíase vulvovaginal e tricomoníase, que são as doenças causadas por espécies de *Candida* e *Trichomonas vaginalis*, respectivamente. *C. scorpioides* é conhecida popularmente como “piracá”, “erva-de-São-Simão”, “capixingui” e “enxuga” e pertence à família Asteraceae, uma das maiores famílias de angiospermas. Os metabólitos bioativos comumente encontrados em espécies do gênero *Cyrtocymura*, pertencem às classes das lactonas sesquiterpênicas, poliacetilenos, flavonoides, triterpenoides e esteroides. No presente estudo avaliou-se as atividades antifúngica e antiprotozoária de seis extratos a partir das folhas e caules de *C. scorpioides*, obtidos em diferentes solventes (hexano, acetona e etanol) contra cinco espécies de *Candida* (cepas da American Type Culture Collection e isolados clínicos) e uma cepa ATCC de *T. vaginalis*. Para verificação da atividade antifúngica dos extratos, foram determinados os valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Fungicida Mínima (CFM). Para a atividade contra *T. vaginalis* foi determinada a Concentração Inibitória para 50% dos trofozoítos (CI₅₀) dos extratos que apresentaram viabilidade inferior a 30%, ensaiados a 1000 µg/mL. Todos os extratos foram ativos contra pelo menos três espécies de *Candida* e seus isolados clínicos (CIM ≤ 1000 µg/mL). O extrato acetônico de caules foi o mais fungitóxico com valores de CIM e CFM entre 125 e 250 µg/mL contra *C. albicans* (ATCC 64548 e IC001), *C. krusei* (IC 5772) e *C. glabrata* (ATCC 2001 e IC 041). Contra *T. vaginalis* os extratos hexânico e acetônico de caules exibiram baixa viabilidade (< 5%) e valores de CI₅₀ de 0,09 e 0,50 µg/mL, respectivamente. A fim de estudar o perfil químico dos extratos acetônicos de caules e folhas de *C. scorpioides* e identificar as substâncias responsáveis pela bioatividade, foi criado uma rede de moléculas a partir de dados espectrais obtidos por Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência acoplada a espectrometria de massas de alta resolução (UHPLC-HR/MS). Essa rede de moléculas foi comparada com uma base de espectros de produtos naturais *in silico* com ponderações taxonômicas. Desta forma 2112 espectros de MS/MS foram organizados em 183 *clusters* em que foram identificados 1071 substâncias pertencentes a 38 classes químicas. Os *clusters* MN1 ao MN9 foram selecionados para estudo por conterem, em sua maioria, lactonas sesquiterpênicas e poliacetilênicas. A substância 2 (13-acetilsolstitialina A) identificada no MN1 foi previamente isolada de *Centaurea solstitialis* (Asteraceae), por outros autores, e apresentou atividade contra *C. albicans* e *C. parapsilosis* (CIM = 64 µg/mL). A atividade antifúngica de 2 sugere que essa substância pode ser responsável pela atividade antifúngica de *C. scorpioides*. Dessa forma, os resultados biológicos e químicos corroboram o uso popular de *C. scorpioides* contra patógenos causadores de leucorreia e outros sintomas relacionados a doenças ginecológicas.

Palavra-chave: Asteraceae. Antifúngica. *Cyrtocymura scorpioides*. Rede de moléculas. *Trichomonas vaginalis*. Lactonas sesquiterpênicas. *Candida* spp.

ABSTRACT

Cyrtocymura scorpioides (Lam.) H. Rob., synonym *Vernonia scorpioides* (Lam) Pers., is a medicinal from South America, which has been popularly used to treat leukorrhea, the main symptom associated with vulvovaginal Candidiasis (CVV) and trichomoniasis, which are diseases caused by *Candida* spp. and *Trichomonas vaginalis*, respectively. *C. scorpioides* is popularly known as "piracá", "erva-de-São-Simão", "capixingui" and "enxuga" and belongs to the Asteraceae family, one of the largest families of angiosperms. The bioactive metabolites commonly found in species of the genus *Cyrtocymura* belong to sesquiterpene lactones, polyacetylenes, flavonoids, triterpenoids and steroids. In the current study, the antifungal and antiprotozoal activities of six extracts from *C. scorpioides* leaves and stems obtained in different solvents (hexane, acetone and ethanol). These extracts were evaluated against five species of *Candida* (strains from American Type Culture Collection and clinical isolates) and one ATCC strain of *T. vaginalis*. To verify the antifungal activity of the extracts, the values of Minimum Inhibitory Concentration (MIC) and Minimum Fungicidal Concentration (MFC) were determined. For the activity against *T. vaginalis*, the Inhibitory Concentration was determined for 50% of the trophozoites (IC₅₀) of the extracts that showed viability <30%. All extracts were active against at least three species of *Candida* and their clinical isolates (MIC ≤ 1000 µg/mL). Acetonic extract of stems was the most active one with MIC and MFC values between 125 and 250 µg/mL against *C. albicans* (ATCC 64548 and CI 001), *C. krusei* (CI 5772) and *C. glabrata* (ATCC 2001 and CI 041). Against *T. vaginalis*, hexanic and acetonic extracts of stems presented low viability (<5%) and IC₅₀ values of 0.09 and 0.50 µg/mL, respectively. In order to study the chemical profile of acetonic extracts of *C. scorpioides* leaves and stems and to identify the compound that can be responsible for bioactivity, a molecular network was created from spectral data obtained by Ultra Performance Liquid Chromatography with high resolution Mass Spectrometer (UHPLC -HR/MS). The molecular network was compared to a in silico database of natural products with taxonomical annotation. In this way, 2112 mass spectra were organized in 183 clusters that can be identify 1071 compounds belonging to 38 chemical classes. Clusters MN1 to MN9 were selected for study because they contain, in their majority, sesquiterpene and polyacetylenic lactones. Compound 2 (13-acetylsolstitialin A) identified in MN1 was previously isolated from *Centaurea solstitialis* (Asteraceae) by other authors and showed antifungal activity against *C. albicans* and *C. parapsilosis* (MIC = 64 µg/mL). The antifungal activity of 2 suggests that this compound may be responsible for the antifungal activity of *C. scorpioides*. The biological and chemical results corroborate the popular use of *C. scorpioides* against pathogens that causes leukorrhea and other symptoms related to gynecological disorders.

Keywords: Asteraceae. Antifungal. *Cyrtocymura scorpioides*. Molecular network. *Trichomonas vaginalis*. Sesquiterpene lactones. *Candida* spp.

Lista de ilustrações

Figura 1. Estrutura da quinina	17
Figura 2. Estruturas da morfina e codeína.....	18
Figura 3. <i>Cyrtocymura scorpioides</i>	19
Figura 4. Estrutura do metronidazol (MTZ).....	26
Figura 5. Fluxo de trabalho para diferentes abordagens metabolômicas	27
Figura 6. Fluxo de trabalho proposto para a identificação de alterações metabólicas em extratos acetato de etila de <i>Macaranga</i> spp.	29
 Figure 1. Anti- <i>Trichomonas vaginalis</i> viability of extracts. Data are presented as means $\pm$ standard deviation compared to negative control.	43
Figure 2. Molecular network of acetonic extracts of leaves and stems (AEL and AES)	46
Figure 3. Chemical classes identified in the acetonic extracts of leaves and stems	47
Figure 4. Selected clusters containing sesquiterpene lactones from acetonic extracts of leaves and stems annotated using the ISDB-DNP approach	48
Figure 5. Selected clusters containing polyacetylene compounds from cetonic extracts of leaves and stems annotated using the ISDB-DNP approach	49

Lista de tabelas

Tabela 1. Principais trabalhos que relatam as bioatividades dos extratos e substâncias isoladas de <i>C. scorioides</i>	19
Tabela 2. Tratamentos recomendados pelo Ministério da Saúde apresentados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) de 2018	24
Tabela 3. Linhas gerais do estudo metabólico com ponderações taxonômicas.....	30
 Table 1. Anti-Candida activity expressed as MIC and MFC values in µg/mL	42
Table 2. Identification data of compounds from the selected clusters using the ISDB-DNP annotation approach.....	50

Lista de abreviações

AEL	<i>Acetonic Extract of Leaves</i>
AES	<i>Acetonic Extract of Stems</i>
AAS	Ácido Acetil Salicílico
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
B16F10	Células de melanoma murino
CFU	<i>Colony-forming units</i>
CI	<i>Clinical Isolate</i>
CLAE-EM	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Espectrometria de Massas
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CVV	Candidíase Vulvovaginal
CVVR	Candidíase Vulvovaginal Recorrente
DMSO	Dinethylsulfoxide
EAT	Tumor de Ehrlich
EEL	<i>Ethanollic Extract of Leaves</i>
EES	<i>Ethanollic Extract of Stems</i>
FDA	Food and Drug Administration
FLU	<i>Fluconazole</i>
GNPS	<i>Global Natural Products Social MolecularNetwork</i>
HCT-8	Adenocarcinoma ileocecal
HEL	<i>Hexanic Extract of Leaves</i>
HeLa	Célula epitelial
HES	<i>Hexanic Extract of Stems</i>
HL-60	Leucemia promielocítica caucasiana
HTS	<i>High Throughput Screening</i>
IC	Isolado Clínico
IC ₅₀	<i>Inhibitory concentration for 50% of trophozoites</i>
ISDB	<i>In silico Data Base</i>
IST	Infecções sexualmente transmissíveis
L929	Fibroblasto de Rato
MFC	<i>Minimum Fungicidal Concentration</i>
MIC	<i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
MN	<i>Molecular Network</i>

MN1 to MN9	<i>Selected Clusters</i>
MS	<i>Mass spectra</i>
MS/MS	<i>Tandem mass spectra</i>
MTZ	Metronidazole
NF	<i>Not found</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPLS-DA	<i>Orthogonal Partial least squares discriminant analysis</i>
PCA	<i>Principal component analysis</i>
PLS-DA	<i>Partial least squares discriminant analysis</i>
RT	<i>Retention time</i>
S180	Células de sarcoma murino
SBA	<i>Adult Bovine Serum</i>
SDA	Sabouraud dextrose agar
SF-295	Células de glioblastoma humano
TMY	<i>Trypcase-extract of maltose yeast</i>
UHPLC-HR/MS	<i>Ultra High Performance Liquid Chromatography with High Resolution Mass Spectrometer</i>
VO	Via oral

Lista de símbolos

cm	Centímetro
μM	Micromolaridade
$\mu\text{g/mL}$	Microgramas por mililitro
%	Porcentagem
g	Gramas
h	Hora
$^{\circ}\text{C}$	Graus Celsius
μL	Microlitro
CFU/mL	Unidade formadora de colônia por mililitro
mm	Milímetro
μm	Micrômetro
$\mu\text{L/min}$	Microlitro por min
kV	Quilovolt
FWHM	<i>Full width at half maximum</i>
Da	Dalton
ppm	Partes por milhão
m/z	Relação massa carga
min	Minuto

Sumário

Capítulo I – Revisão bibliográfica	13
1. Introdução.....	14
2. Revisão Bibliográfica	17
2.1. Plantas Medicinais e Produtos Naturais: Contexto e Utilização	17
2.2. <i>Candida</i> spp. e Candidíase Vulvovaginal (CVV)	23
2.3. <i>Trichomonas vaginalis</i> e Tricomoníase	24
2.4. Uso de ferramentas metabolômicas para o estudo de produtos naturais	26
3. Objetivos	32
3.1. Objetivo geral.....	32
3.2. Objetivos específicos.....	32
A. Avaliar a atividade antifúngica dos extratos de folhas e caules de <i>C. scorpioides</i> contra cinco espécies de <i>Candida</i>	32
B. Avaliar a atividade contra <i>Trichomonas vaginalis</i>	32
C. Avaliar o perfil metabólico dos extratos acetônicos das folhas e caules de <i>C. scorpioides</i> ..	32
D. Identificar as substâncias antifúngicas e antiprotozoárias de <i>C. scorpioides</i>	32
Capítulo II - Anticandidal and trichomonocidal activities of <i>Cyrtocymura scorpioides</i> extracts and their molecular network prospection	33
1. Introduction	36
2. Experimental	38
2.1. Plant materials	38
2.2. Extraction	38
2.3. Anticandidal activity	38
2.4. Trichomonocidal activity	39
2.5. UHPLC-HRMS analysis	39
2.6. UHPLC-HRMS data treatment	40
2.7. Molecular Networking Analysis and computational annotation	41
3. Results and discussion.....	42
3.1. Anticandidal and trichomonocidal activities.....	42
3.2. Construction, analyses of molecular network and computational annotation of metabolites	44
4. Conclusions	56
References	57
Appendix A - Chromatogram of AEL.....	66
Appendix B - Chromatogram of AES	67
Appendix C - Mass spectra (MS2) of compound 2.....	68
Appendix D - Mass spectra (MS2) of compound 12.....	69

Capítulo I – Revisão bibliográfica

1. Introdução

Candidíase Vulvovaginal (CVV) e tricomoníase são as doenças causadas por *Candida* spp. e *Trichomonas vaginalis*, respectivamente (PETRIN *et al.*, 1998; SARDI *et al.*, 2013). *Candida albicans* é a principal espécie encontrada nos diagnósticos de CVV (80 a 90%), porém outras espécies não-albicans vêm sendo relatadas incluindo, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* e *Candida parapsilosis* (Sobel, 2016). A baixa imunidade, uso indiscriminado de fármacos antibacterianos e os tratamentos de câncer e AIDS são os principais fatores que podem desencadear infecções por *Candida*, levando em muitos casos a uma recorrência de infecções, chegando a quatro ou mais casos em um período de um ano (BHATTACHARYA; SOBEL; WHITE, 2016)

A tricomoníase é a infecção sexualmente transmissível (IST) não-viral mais comum, afetando cerca de 143 milhões de pessoas em todo o mundo (NEWMAN, D. J.; CRAGG, 2020). Cerca de 75 % dos casos em homens e mulheres são assintomáticos, os quais iniciam o tratamento após meses do início da infecção (BRUNI *et al.*, 2019; PETRIN *et al.*, 1998). Allsworth e coautores indicaram uma correlação entre a tricomoníase e outras infecções vulvovaginais como uretrite, vaginose bacteriana, infecções pelos vírus da herpes 1 e 2, clamídia, gonorreia e sífilis devido as condições infecciosas produzidas e seu efeito assintomático, que leva a uma demora na procura por tratamento (ALLSWORTH; RATNER; PEIPERT, 2009).

Na medicina tradicional, algumas plantas são utilizadas para o tratamento de sintomas associados a doenças ginecológicas, porém, pouco vem sendo explorado acerca de suas eficácias e segurança, bem como de suas composições químicas, principalmente das substâncias que são os responsáveis pela atividade terapêutica (ZIDA *et al.*, 2017). Dentre essas, destaca-se *Cyrtocymura scorpioides* (Lam.) H. Rob uma planta utilizada na medicina tradicional devido aos seus efeitos antiinflamatórios e anti-infeccioso (DREUX *et al.*, 2005; TOIGO; OLIVEIRA; MARQUES, 2004).

Cyrtocymura scorpioides é popularmente conhecida como “erva-de-São-Simão”, “capixingui”, “piracá” e “enxuga”, sendo encontrada principalmente no Sul, Sudeste e Centro-Oeste, e com menor frequência no Norte e Nordeste (LORENZI; MATOS, 2002; ZAPPI *et al.*, 2015). Suas partes aéreas são comumente utilizadas em “banhos de assento” para o tratamento da leucorreia (popularmente conhecida como corrimento vaginal anormal), sendo um importante sintoma associado às infecções vulvovaginais (RAUH, Laryssa K. *et al.*, 2011). Poucos estudos exploraram as bioatividades de *C. scorpioides*, porém alguns trabalhos

descrevem o efeito antimicrobiano de seus extratos e óleos essenciais contra *Aspergillus alutaceus*, *Penicillium citrinum*, *Staphylococcus aureus* e *C. albicans* (FREIRE *et al.*, 1996; KREUGER, Maria Regina Orofino *et al.*, 2011; TOIGO; OLIVEIRA; MARQUES, 2004). Além da atividade antimicrobiana de *C. scorpioides*, se destaca seu efeito antineoplásico *in vivo* contra o tumor de Ehrlich (ALEXANDRE SCHEFER *et al.*, 2017). A presença de substâncias altamente oxidadas é um marcador dessa espécie, previamente descrita como pertencente ao gênero *Vernonia*. Uma dessas classes são os sesquiterpenos, como os germacranolídeos, hirsutinolídeos e guaianolídeos. A classe mais estudada em *C. scorpioides* são as lactonas sesquiterpênicas, devido a sua citotoxicidade, efeito antibacteriano, antiinflamatório e citotóxico (ALEXANDRE SCHEFER *et al.*, 2017; BUSKUHL *et al.*, 2010; KLEIN *et al.*, 2013; MACHADO *et al.*, 2013; POLLO *et al.*, 2013, 2018). Dos autores supracitados, diversos descreveram o isolamento de lactonas sesquiterpênicas em *C. scorpioides*, porém nenhum estudo buscou investigar suas substâncias antifúngicas e tricomonicidas.

Devido a alta complexidade do metabolismo das plantas, problemas no isolamento e a desreplicação de substâncias já detectadas ou isoladas, as análises metabolômicas por rede de moléculas vêm sendo largamente utilizadas com alternativas nesses estudos fitoquímicos (DAVID; WOLFENDER; DIAS, 2015). Essa técnica consiste em uma análise de *High Throughput Screening* (HTS) de extratos obtidos a partir de diferentes fontes naturais. Os resultados obtidos por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas (CLAE-EM), são organizados em redes moleculares com a ajuda de softwares bioestatísticos. As redes moleculares são organizadas utilizando a plataforma GNPS (*Global Natural Products Social*) de acordo com a semelhança espectral entre as amostras analisadas, seguindo diversos critérios estatísticos para garantir a confiabilidade na predição (Allard *et al.*, 2016; Olivon *et al.*, 2017). A rede de moléculas e os espectros organizados em *clusters* são submetidos a uma comparação com um banco de dados *in silico* com mais de 200.000 produtos naturais oriundos de diferentes táxons. Essa ferramenta vêm apresentando grande eficiência na identificação de classes de substâncias, desreplicação de substâncias, busca por marcadores biológicos, podendo identificar análogos estruturais (RUTZ *et al.*, 2019).

Nesse trabalho será descrita uma forma eficiente de identificar metabólitos secundários a partir de base de dados sobre produtos naturais com ponderações taxonômicas importantes, os quais irão guiar a identificação dos metabólitos de interesse. A partir das folhas e caules de *C. scorpioides*, foram obtidos seis extratos, que foram testados contra cinco espécies de *Candida*, incluindo cepas da American Type Culture Collection (ATCC) e isolados clínicos, e

uma cepa ATCC de *T. vaginalis*. Com a criação de uma rede de moléculas dos espectros de massas obtidos a partir de análises por UHPLC-HR/MS e sua posterior desreplicação com uma base de dados *in silico*, com ponderações taxonômicas, foram identificadas 1071 substâncias, pertencentes a 38 classes químicas.

4. Conclusions

The biological results and the chemical analyses presented in this work support the popular use of *C. scorpioides* in the leukorrhea treatments and related gynecological disorders.

References

- AGOSTA, W. C. Medicines and drugs from plants. **Journal of Chemical Education**, Tucson, v. 74, n. 7, p. 857, jul. 1997. DOI: 10.1021/ed074p857. Disponível em: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ed074p857>. Acesso em: 22 maio 2019.
- ALECK, K. A.; BARTLEY, D. L. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. **American Journal of Medical Genetics**, New York, v. 72, n. 3, p. 253-256, 31 out. 1997. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9332650>. Acesso em: 22 jul. 2019.
- FRONZA, A. S. *et al.* Antitumoral activity of sesquiterpene lactone diacetylpiptocarphol in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 198, p. 262-267, 2017. DOI: 10.1016/j.jep.2017.01.022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874116309199>. Acesso em: 22 jul. 2019.
- ALLARD, P. M. *et al.* Integration of molecular networking and in-silico MS/MS fragmentation for natural products dereplication. **Analytical Chemistry**, Washington, v. 88, n. 6, p. 3317-3323, 15 mar. 2016. DOI: 10.1021/acs.analchem.5b04804. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.analchem.5b04804>. Acesso em: 30 mar. 2020.
- ALLSWORTH, J. E.; RATNER, J. A.; PEIPERT, J. F. Trichomoniasis and other sexually transmitted infections: results from the 2001-2004 national health and nutrition examination surveys. **Sexually Transmitted Diseases**, Philadelphia, v. 36, n. 12, p. 738-744, dez. 2009. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e3181b38a4b. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19734826>. Acesso em: 23 jul. 2019.
- BERALDO, M.; APARECIDA, O.; CARON, F.; MARCUCCI, R. M. B. (org.). **Manual de assistência de enfermagem a saúde da pessoa idosa**: elaboração. 4. ed. São Paulo: SMS, 2016. (Série Enfermagem SMS-SP). Disponível em: <https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/ManualSaudeMulherv302012017.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2019.
- BEUTLER, J. A. Natural products as a foundation for drug discovery. **Current Protocols in Pharmacology**, Hoboken, v. 46, n. 1, p. 9.11.1-9.11.21, 2009. DOI: 10.1002/0471141755.ph0911s46. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/0471141755.ph0911s46>. Acesso em: 22 maio 2019.
- BHATTACHARYA, S.; SOBEL, J. D.; WHITE, T. C. A combination fluorescence assay demonstrates increased efflux pump activity as a resistance mechanism in Azole-resistant vaginal *Candida albicans* Isolates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Bethesda, v. 60, n. 10, p. 5858-5866, out. 2016. DOI: 10.1128/AAC.01252-16. Disponível em: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.01252-16>. Acesso em: 2 dez. 2018.
- BOCCARD, J.; VEUTHEY, J. L.; RUDAZ, S. Knowledge discovery in metabolomics: an overview of MS data handling. **Journal of Separation Science**, Weinheim, v. 33, n. 3, p. 290-304. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/jssc.200900609>. Acesso em: 19 jul. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis**. Brasília, D.F.: Ministério da Saúde, 2018.

BRUNI, M. P. *et al.* *Trichomonas vaginalis* and HIV infection: relation and prevalence among women in southern Brazil. **Journal of Tropical Pathology**, Goiânia, v. 48, n. 1, p. 15-24, 15 abr. 2019. DOI: 10.5216/rpt.v48i1.55324. Disponível em: <https://www.revistas.ufg.br/iptsp/article/view/55324>. Acesso em: 8 ago. 2019.

BUSKUHL, H. **Avaliação in vitro do mecanismo de ação citotóxica de lactonas sesquiterpênicas e outras substâncias isoladas de *Vernonia scorpioides* (LAM) PERS.** 2007. 59 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, 2007. Disponível em: [https://siaiap39.univali.br/repositorio/bitstream/repositorio/1453/1/Humberto Buskuhl pt 1.pdf](https://siaiap39.univali.br/repositorio/bitstream/repositorio/1453/1/Humberto%20Buskuhl%20pt%201.pdf). Acesso em: 21 jul. 2019.

BUSKUHL, H. *et al.* Sesquiterpene lactones from *Vernonia scorpioides* and their in vitro cytotoxicity. **Phytochemistry**, London, v. 71, n. 13, p. 1539-1544, 2010. DOI: 10.1016/j.phytochem.2010.06.007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.06.007>. Acesso em: 21 jul. 2019.

BUSKUHL, H. *et al.* A new polyacetylene from *Vernonia scorpioides* (Lam.) Pers. (Asteraceae) and its in vitro antitumoral activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, São Paulo, v. 20, n. 7, p. 1327-1333, 2009. DOI: 10.1590/S0103-50532009000700018. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-50532009000700018&script=sci_arttext. Acesso em: 14 jul. 2019.

BUSS, A. D.; COX, B.; WAIGH, R. D. Natural products as leads for new pharmaceuticals. **Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery**, Hoboken, 2003. p. 847-900. DOI: 10.1002/0471266949.bmc018. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/0471266949.bmc018>. Acesso em: 22 maio 2019.

BUSSMANN, R. W.; SHARON, D. Traditional medicinal plant use in northern Peru: tracking two thousand years of healing culture. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, London, v. 2, n. 1, p. 47, 7 dez. 2006. DOI: 10.1186/1746-4269-2-47. Disponível em: <https://ethnobiomed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-4269-2-47>. Acesso em: 22 maio 2019.

CANUTO, G. A. B. *et al.* Metabolômica: definições, estado-da-arte e aplicações representativas. **Química Nova**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 75-91, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170134>. Acesso em: 19 jul. 2020.

CARRENHO, L. Z. B. **Avaliação dos efeitos da subfração acetato de etila III de *Vernonia scorpioides* em modelo de melanoma murino in vivo e in vitro avaliação dos efeitos da subfração acetato de etila III de *Vernonia scorpioides* em modelo de melanoma murino in vivo e in vitro.** 2009. 92 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

COL, A. P.; SAVI, D. C.; ONOFRE, S. B. Identificação das leveduras do gênero *Candida* pelo método cromógeno CHROMagar® *Candida* obtidas de pacientes com infecção das vias urinárias*. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Goiânia, v. 41, n. 4, p. 279-281, 2009. DOI: 10.13140/RG.2.1.1714.4163. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/280569355_Identificacao_das_leveduras_do_genero_Candida_pelo_metodo_cromogeno_CHROMagarR_Candida_obtidas_de_pacientes_com_infeccao_das_vias_urinarias. Acesso em: 22 jul. 2019.

DALAZEN, P.; MOLON, A.; BIAVATTI, M. W.; KREUGER, M. R. O. Effects of the topical application of the extract of *Vernonia scorpioides* on excisional wounds in mice. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, São Paulo, v. 15, n. 2, p. 82-87, 2005. DOI: 10.1590/S0102-695X2005000200002. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2005000200002. Acesso em: 22 jul. 2019.

DAVID, B.; WOLFENDER, J.-L.; DIAS, D. A. The pharmaceutical industry and natural products: historical status and new trends. **Phytochemistry Reviews**, Dordrecht, v. 14, n. 2, p. 299-315, 3 abr. 2015. DOI: 10.1007/s11101-014-9367-z. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11101-014-9367-z>. Acesso em: 23 maio 2019.

DONDERS, G. G. G.; SOBEL, J. D. *Candida* vulvovaginitis: a store with a butterfly and a show window. **Mycoses**, Berlin, v. 60, n. 2, p. 70-72, fev. 2017. DOI: 10.1111/myc.12572. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27687503>. Acesso em: 22 jul. 2019.

DREUX, E. C.; PRIANTI JUNIOR, A. C.; MARTINS, R. A. B. L.; RIBEIRO, W.; COGO, J. C. Avaliação do efeito anti-inflamatório do extrato hidroalcoólico de *Vernonia scorpioides* (lam) Pers. em edema de pata em ratos. In: VII ENCONTRO LATINO AMERICANO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 7.; ENCONTRO AMERICANO DE PÓS-GRADUAÇÃO, 4., São José dos Campos. **Anais...** São José dos Campos: Universidade do Vale do Paraíba, 2005. p. 1208-1211.

DREW, M. G. B.; HITCHMAN, S. P.; MANN, J.; LOPES, J. L. C. X-Ray crystal structure of the sesquiterpene lactone scorpioidine. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, London, n. 17, p. 802, 1980. DOI: 10.1039/c39800000802. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/1980/c3/c39800000802/unauth#!divAbstract>. Acesso em: 22 jul. 2019.

FERREIRA, D. *et al.* Outcomes associated with routine systemic antifungal therapy in critically ill patients with *Candida* colonization. **Intensive Care Medicine**, New York, v. 41, n. 6, p. 1077-1088, 18 jun. 2015. DOI: 10.1007/s00134-015-3791-4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894623>. Acesso em: 22 jul. 2019.

FIEHN, O. Combining genomics, metabolome analysis, and biochemical modelling to understand metabolic networks. Comparative and functional genomics. **Comparative and Functional Genomics**, Chichester, v. 2, n. 3, p. 155-168. Disponível em: <http://pmc/articles/PMC2447208/?report=abstract>. Acesso em: 19 jul. 2020. , 2001

FREIRE, M. F. I.; ABREU, H. S.; FREIRE, R. B. *et al.* Antibiose e toxidez de extratos de caule de *Vernonia scorpioides* (Lam.) Pers. (Asteraceae). **Brazilian Journal of Forestry and Environment**, Rio de Janeiro, v. 3, n. único, p. 67-73, 1996.

GUENTHNER, P. C.; SECOR, W. E.; DEZZUTTI, C. S. *Trichomonas vaginalis*-induced epithelial monolayer disruption and human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication: implications for the sexual transmission of HIV-1. **Infection and Immunity**, Washington, v. 73, n. 7, p. 4155-4160, 1 jul. 2005. DOI: 10.1128/IAI.73.7.4155-4160.2005. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972505>. Acesso em: 23 jul. 2019.

HAMILTON, G. R.; BASKETT, T. F. In the arms of morpheus: the development of morphine for postoperative pain relief. **Canadian Journal of Anesthesia**, Toronto, v. 47, n. 4, p. 367-374, abr. 2000. DOI: 10.1007/BF03020955. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/BF03020955>. Acesso em: 21 maio 2019.

HENRIQUE, O. *et al.* Candidíase vaginal recorrente: manejo clínico. **Femina**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 2, p. 31-36, 2010. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2010/v38n1/a005.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2019.

HOLANDA, A. A. R. *et al.* Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 1, p. 3-9, jan. 2007. DOI: 10.1590/S0100-72032007000100002. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032007000100002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em: 2 dez. 2018.

INNOCENTE, A. M. *et al.* Anti-*Trichomonas vaginalis* activity from triterpenoid derivatives. **Parasitology Research**, Berlin, v. 113, n. 8, p. 2933-2940, 1 ago. 2014. DOI: 10.1007/s00436-014-3955-0. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24880238>. Acesso em: 29 jul. 2019.

JAKUPOVIC, J. *et al.* New vernolepin derivatives from *vernonia glabra* and *glaucolides* from *Vernonia scorpioides*. **Planta Medica**, Stuttgart v. 51, n. 5, p. 378-380, 1985. DOI: 10.1055/s-2007-969524. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17342587>. Acesso em: 29 jul. 2019.

KISSINGER, P. *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 15, n. 1, p. 307, 5 dez. 2015. DOI: 10.1186/s12879-015-1055-0. Disponível em: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-1055-0>. Acesso em: 23 jul. 2019.

KLEIN, J. B. *et al.* Cytotoxic, antitumour and antimetastatic activity of two new polyacetylenes isolated from *Vernonia scorpioides* (lam.) pers. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, Copenhagen, v. 113, n. 5, p. 307-315, 2013. DOI: 10.1111/bcpt.12098. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.12098>. Acesso em: 22 jul. 2019.

KREUGER, M. R. O. *et al.* Cytotoxic activity of the sub-fraction 2125 from *Vernonia scorpioides* against Sarcoma 180 tumor cells in mice. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, São Paulo, v. 19, n. 2 A, p. 353-357, 2009. DOI: 10.1590/S0102-695X2009000300003. Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2009000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=en. Acesso em: 22 jul. 2019.

KREUGER, M. R. O. *et al.* Effects of the topical application of an ethylacetate fraction from *Vernonia scorpioides* on excisional wounds infected with *Staphylococcus aureus* in rats. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, São Paulo, v. 22, n. 1, p. 123-130, 2011. DOI: 10.1590/S0102-695X2011005000192. Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0102-695X2012000100018&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 20 jul. 2019.

KUEHNBAUM, N. L.; BRITZ-MCKIBBIN, P. New advances in separation science for metabolomics: resolving chemical diversity in a post-genomic era. **Chemical Reviews**, Easton, v. 113, n. 4, p. 2437-2468, 2013. Disponível em:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr300484s>. Acesso em: 19 jul. 2020.

LEITE, S. N.; PALHANO, G.; ALMEIDA, S. *et al.* Wound healing activity and systemic effects of *Vernonia scorpioides* extract in guinea pig. **Fitoterapia**, São Paulo, v. 73, n. 6, p. 496-500, 2002. DOI: 10.1016/S0367-326X(02)00169-7. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0367326X02001697>. Acesso em: 10 jul. 2019.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Viçosa: Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2002.

LOSSICK, J. G.; KENT, H. L. Trichomoniasis: trends in diagnosis and management. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 165, n. 4. pt 2, p. 1217-1222, out. 1991. DOI: 10.1016/s0002-9378(12)90730-9. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1951578>. Acesso em: 23 jul. 2019.

M27-A3. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard-Third Edition. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. Disponível em: www.clsi.org. Acesso em: 2 dez. 2018.

MACHADO, A. L. *et al.* Constituintes químicos de *Vernonia scorpioides* (Lam) Pers. (Asteraceae). **Química Nova**, São Paulo, v. 36, n. 4, p. 540-543, 2013. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000400010>. Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422013000400010&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 23 jul. 2019.

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**, Graz, v. 3, n. 9, p. 404-419. DOI

10.15698/mic2016.09.526. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354568/>. Acesso em: 2 ago. 2020.

MOODLEY, P.; CONNOLLY, C.; STURM, A. W. Interrelationships among human immunodeficiency virus type 1 infection, bacterial vaginosis, trichomoniasis, and the presence of yeasts. **The Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 185, n. 1, p. 69-73, 1 jan. 2002. DOI: 10.1086/338027. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11756983>. Acesso em: 23 jul. 2019.

MORACE, G.; PERDONI, F.; BORGHI, E. Antifungal drug resistance in *Candida* species. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, Amsterdam, v. 2, n. 4, p. 254-259. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213716514001015>. Acesso em: 26 jul. 2020.

MOREIRA, M. I. D. M. C. G. **Azóis: farmacologia e interações medicamentosas**. 2010. 65 f. Monografia (Licenciatura em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2010. Disponível em: <http://bdigital.ufp.pt/handle/10284/3250>. Acesso em: 26 jul. 2020.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 83, n. 3, p. 770-803, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32162523/>. Acesso em: 12 out. 2020.

NEWMAN, L.; ROWLEY, J.; HOORN, S. V. *et al.* Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. (Z. Meng, Org.). **PLoS ONE**, San Francisco, v. 10, n. 12, p. e0143304. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26646541>. Acesso em: 23 jul. 2019.

NICHOLSON, J. K.; LINDON, J. C. Systems biology: metabonomics. **Nature**, Paris, v. 455, p. 1054-1056, 2008. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/4551054a>. Acesso em: 19 jul. 2020.

NUNES, E. B.; NUNES, N. B.; MONTEIRO, J. C. M. S. *et al.* Perfil de sensibilidade do gênero *Candida* a antifúngicos em um hospital de referência da região norte do Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, Ananindeua, v. 2, n. 4, p. 23-30, dez. 2011. DOI: 10.5123/S2176-62232011000400004. Disponível em: http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232011000400004&lng=en&nrm=iso&tlng=en. Acesso em: 22 jul. 2019.

OLIVON, F. *et al.* Bioactive natural products prioritization using massive multi-informational molecular networks. **ACS Chemical Biology**, Washington, v. 12, n. 10, p. 2644-2651, 2017. DOI: 10.1021/acscchembio.7b00413. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscchembio.7b00413>. Acesso em: 22 jul. 2019.

ÖZÇELİK, B.; GÜRBÜZ, I.; KARAOĞLU, T.; YESİLADA, E. Antiviral and antimicrobial activities of three sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L. ssp. *solstitialis*. **Microbiological Research**, Jena, v. 164, n. 5, p. 545-552, 29 set. 2009. DOI: 10.1016/j.micres.2007.05.006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944501307000717?via%3Dihub>. Acesso em: 22 jul. 2019.

PAGNO, T.; BLIND, L. Z.; BIAVATTI, M. W. *et al.* Cytotoxic activity of the dichloromethane fraction from *Vernonia scorpioides* (Lam.) Pers. (Asteraceae) against Ehrlich's tumor cells in mice. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 39, n. 11, p. 1483-1491, 2006. DOI: 10.1590/S0100-879X2006001100012. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=s0100-879x2006001100012&script=sci_arttext. Acesso em: 22 jul. 2019.

PAOLI, A. A. S.; FREITAS, L.; BARBOSA, J. M. Caracterização morfológica dos frutos, sementes e plântulas de *Croton floribundus* Spreng. e de *Croton urucurana* Baill. (euphorbiaceae). **Revista Brasileira de Sementes**, Londrina, v. 17, n. 1, p. 57-68, 1995.

PATEL, E. U.; GAYDOS, C. A.; PACKMAN, Z. R.; QUINN, T. C.; TOBIAN, A. A. R. *et al.* Prevalence and correlates of *Trichomonas vaginalis* infection among men and women in the United States. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 67, n. 2, p. 211-217, 2 jul. 2018. DOI: 10.1093/cid/ciy079. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/67/2/211/4935626>. Acesso em: 20 ago. 2019.

PEREIRA, D. M.; COGO, J. C.; ZAMUNER, S. R. Efeito antiedematogênico da planta *Vernonia scorpioides* frente ao veneno de *Bothrops fonscolombei* e carragenina. **ConScientiae Saúde**, São Paulo, v. 11, n. 1, p. 46-52, 2012. DOI: 10.5585/conssaude.v11n1.2862. Disponível em: <https://periodicos.uninove.br/saude/article/view/2862>. Acesso em: 20 ago. 2019.

PERVEEN, S. *et al.* Antimicrobial guaianolide sesquiterpenoids from leaves of the Saudi Arabian plant *Anvillea garcinii*. **Fitoterapia**, v. 134, p. 129-134, 1 abr. 2019. DOI: 10.1016/j.fitote.2019.02.017. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0367326X19302643>. Acesso em: 4 set. 2020.

PETRIN, D.; DELGATY, K.; BHATT, R.; GARBER, G. Clinical and microbiological aspects of *Trichomonas vaginalis*. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 11, n. 2, p. 300-317. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9564565>. Acesso em: 23 jul. 2019.

PINTO, A. P. R. *et al.* Chemical composition and antimicrobial activity of essential oil from the leaves of *Cyrtocymura scorpioides*. **Chemistry of Natural Compounds**, New York, v. 52, n. 4, p. 740-742, 22 jul. 2016. DOI: 10.1007/s10600-016-1761-x. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10600-016-1761-x>. Acesso em: 2 dez. 2018.

POLLO, L. A. E. *et al.* Polyacetylenes from the leaves of *Vernonia scorpioides* (Asteraceae) and their antiproliferative and antiherpetic activities. **Phytochemistry**, London, v. 95, p. 375-383, 2013. DOI: 10.1016/j.phytochem.2013.07.011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.07.011>. Acesso em: 23 jul. 2019.

POLLO, L. A. E.; FREDERICO, M. J.; BORTOLUZZI, A. J.; SILVA, F. R. M. B.; BIAVATTI, M. W. A new polyacetylene glucoside from *Vernonia scorpioides* and its potential antihyperglycemic effect. **Chemico-Biological Interactions**, Amsterdam, v. 279, p. 95-101, 2018. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.11.003. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.11.003>. Acesso em: 2 dez. 2018.

RAUH, L. K. **Avaliação da atividade antiinflamatória tópica de *Vernonia scorpioides* (lam) Persons em modelos de inflamação cutânea em camundongos.** 2008. 121 f. Dissertação (Mestrado)-Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2008.

RAUH, L. K. *et al.* Effectiveness of *Vernonia scorpioides* ethanolic extract against skin inflammatory processes. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 138, n. 2, p. 390-397, 2011. DOI: 10.1016/j.jep.2011.09.012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2011.09.012>. Acesso em: 2 dez. 2018.

RUTZ, A. *et al.* Taxonomically informed scoring enhances confidence in natural products annotation. **Frontiers in Plant Science**, Lausanne, v. 10, p. 1-15, 2019. DOI: 10.3389/fpls.2019.01329. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2019.01329/full>. Acesso em: 19 jul. 2020.

SALDANHA, L. L. *et al.* Metabolomics of *Myrcia bella* populations in brazilian savanna reveals strong influence of environmental factors on its specialized metabolism. **Molecules**, Basel, v. 25, n. 12, p. 2954, 26 jun. 2020. DOI: 10.3390/molecules25122954. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/12/2954>. Acesso em: 6 jul. 2020.

SARDANA, S. *et al.* Epidemiologic analysis of *Trichomonas vaginalis* infection in inflammatory smears. **Acta Cytologica**, Chicago, v. 38, n. 5, p. 693-697, 1994. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8091899>. Acesso em: 23 jul. 2019.

SARDI, J. C. O.; SCORZONI, L.; BERNARDI, T.; FUSCO-ALMEIDA, A. M.; MENDES GIANNINI, M. J. S. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. **Journal of Medical Microbiology**, London, v. 62, n. 1, p. 10-24. Disponível em: <http://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.045054-0>. Acesso em: 2 dez. 2018.

SHEETAL, C. K. M. P. A review on pharmacognocny of bioactive sesquiterpene lactones. **International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research**, Sikar, v. 11, n. 3, p. 116-121, 2019. DOI: 10.25258/phyto.11.3.4. Disponível em: <http://impactfactor.org/PDF/IJPPR/11/IJPPR,Vol11,Issue3,Article4.pdf>. Acesso em: 5 set. 2020.

SOBEL, J. D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, New York, v. 214, n. 1, p. 15-21, jan. 2016. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.067. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26164695>. Acesso em: 2 dez. 2018.

SUGIMOTO, M.; KAWAKAMI, M.; ROBERT, M.; SOGA, T.; TOMITA, M. Bioinformatics tools for mass spectroscopy-based metabolomic data processing and analysis. **Current Bioinformatics**, Sharjah, v. 7, n. 1, p. 96-108, 10 fev. 2012. DOI: 10.2174/157489312799304431. Disponível em: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&iissn=1574-8936&volume=7&issue=1&spage=96>. Acesso em: 19 jul. 2020.

TOIGO, L.; OLIVEIRA, F.; MARQUES, M. O. M. Caracterização farmacobotânica, estudo do óleo essencial e atividade antimicrobiana da erva de São Simão *Vernonia scorpioides* (Lam.) Pers. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 2, p. 49-55, 2004.

WARNING, U.; JAKUPOVIC, J.; BOHLMANN, F.; JONES, S. B. Scorpiolid, ein neuer Sesquiterpenlacton-Typ aus *Vernonia scorpioides*. **Liebigs Annalen der Chemie**, Weinheim, v. 1987, n. 5, p. 467-468, 1987. DOI: 10.1002/jlac.198719870356. Disponível em: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jlac.198719870356>. Acesso em: 19 jul. 2020.

WHO. **Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections**. WHO, 2014. Disponível em: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241502450/en/>. Acesso em: 23 jul. 2019.

XIE, C. *et al.* Sesquiterpenes from carpesium macrocephalum inhibit *Candida albicans* biofilm formation and dimorphism. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, Oxford, v. 25, n. 22, p. 5409-5411, 12 jun. 2015. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.09.013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/journal/bioorganic-and-medicinal-chemistry-letters/vol/25/issue/22>. Acesso em: 21 maio 2019.

YUAN, H.; MA, Q.; YE, L.; PAO, G. The traditional medicine and modern medicine from natural products. **Molecules**, Basel, v. 21, n. 5, p. 559, 29 abr. 2016. DOI: 10.3390/molecules21050559. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1420-3049/21/5/559>. Acesso em: 21 maio 2019.

ZAPPI, D. C. *et al.* Growing knowledge: an overview of seed plant diversity in Brazil. **Rodriguésia**, Rio de Janeiro, v. 66, n. 4, p. 1085-1113, 2015. DOI: 10.1590/2175-7860201566411. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2175-78602015000401085&lng=en&tlng=en. Acesso em: 29 maio 2019.

ZIDA, A.; BAMBA, S.; YACOUBA, A. OUEDRAOGO-TRAORE, R.; GUIGUENDÉ, R. T. Anti-*Candida albicans* natural products, sources of new antifungal drugs: a review. Substances naturelles actives sur *Candida albicans*, sources de nouveaux médicaments antifongiques: revue de la littérature. **Journal de Mycologie Médicale**, Paris, v. 27, n. 1, p. 1-19, 2017. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez87.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1156523316302220?via%3Dihub>. Acesso em: 1 dez. 2018.