ATIVIDADE DE 1,2,3-TRIAZÓIS DERIVADOS DO TIMOL EM MASSAS OVÍGERAS DE *Pseudosuccinea columella*

Letícia Gomes Maciel[1], Ana Caroline Ferreira de Souza[1], Ana Clara Boechat Nunes[1], Maria Eduarda Quírico Valente[1], Mariana Belizario de Oliveira[2], Isabella Vilhena Freire Martins[1], Adilson Vidal Costa[3].

[1]Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências Agrárias e Engenharias, Alto Universitário, S/N, Guararema – 29500-000 – Alegre – ES, Brasil, leticia.maciel@edu.ufes.br, anacaroline.medvet@gmail.com, acbn274@gmail.com, mariaeduardavalente02@gmail.com, isabella.martins@ufes.br.
[2]Universidade Federal do Espírito Santo/Centro de Ciências Exatas/Departamento Química, Avenida Fernando Ferrari, 29075-910 – Vitória-ES, Brasil, belizmary@hotmail.com.
[3]Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde/ Departamento de Química e Física, Alto Universitário, S/N, Guararema – 29500-000 – Alegre – ES, Brasil, avcosta@hotmail.com.

Resumo

A fasciolose é uma enfermidade parasitária causada por *Fasciola hepatica*, responsável por prejuízos econômicos à produção animal. O controle da doença baseia-se principalmente no uso de anti-helmínticos e no manejo do hospedeiro intermediário, entretanto o aumento dos casos de resistência parasitária e os impactos ambientais dos moluscicidas convencionais têm estimulado a busca por novas alternativas de controle. Nesse contexto, o estudo avaliou a atividade ovicida de dois compostos triazólicos derivados do timol sobre massas ovígeras de *Pseudosuccinea columella.* Os ensaios foram realizados utilizando concentrações de 20, 40, 60, 80 e 100 ppm dos compostos triazólicos T7 e T16. O derivado T16 demonstrou maior atividade sobre as massas ovígeras de *P. columella*, promovendo 100% de inibição da eclosão entre 20 e 80 ppm. Já o composto T7 se mostrou altamente eficaz a partir de 40 ppm. Conclui-se que os derivados triazólicos avaliados apresentam potencial para o desenvolvimento de novas estratégias de controle da fasciolose, atuando sobre seu hospedeiro.

Palavras-chave: Molusco. Controles alternativos. Triazóis. Fasciolose.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde - Medicina Veterinária

Introdução

A fasciolose é uma importante doença parasitária considerada uma zoonose tropical negligenciada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Who, 2020). A enfermidade é causada principalmente por trematódeos da espécie *Fasciola hepática* afetando principalmente ruminantes, (Martins *et al*., 2022; Bennema *et al.*, 2014). O parasito acomete fígado e ductos biliares e além disso, ocasiona inúmeros prejuízos econômicos e produtivos (Freitas, 2013; Mazeri *et al.,* 2017).

O ciclo biológico do parasito é complexo e envolve a presença de um hospedeiro intermediário, o molusco *Pseudosuccinea columella*. O hospedeiro definitivo elimina os ovos no ambiente e que em condições ambientais favoráveis eclodem e infectam os caramujos desenvolvendo fases larvais em seu interior, quando chegam na forma de cercária emergem para o ambiente e se encistam nas folhagens onde são ingeridos pelo hospedeiro definitivo (Bolaños; Meza; Loahamin, 2021).

O controle dos hospedeiros intermediários é feito principalmente pelo uso de moluscicidas químicos. Dentre essas substâncias destacam-se a niclosamida (5-cloro-N-(2-cloro-4-nitrofenil-2-hidroxibenzamida), o sulfato de cobre ($CuSO_4$) e a cianamida de cálcio ($CaCN_2$). Entretanto, estas são contra indicadas pela OMS por apresentarem efeito de bioacumulação ambiental e ainda, terem ação biocida em organismos não alvo (Brasil, 2008).

Visto a necessidade de mais pesquisas e exploração de alternativas e novos princípios ativos para

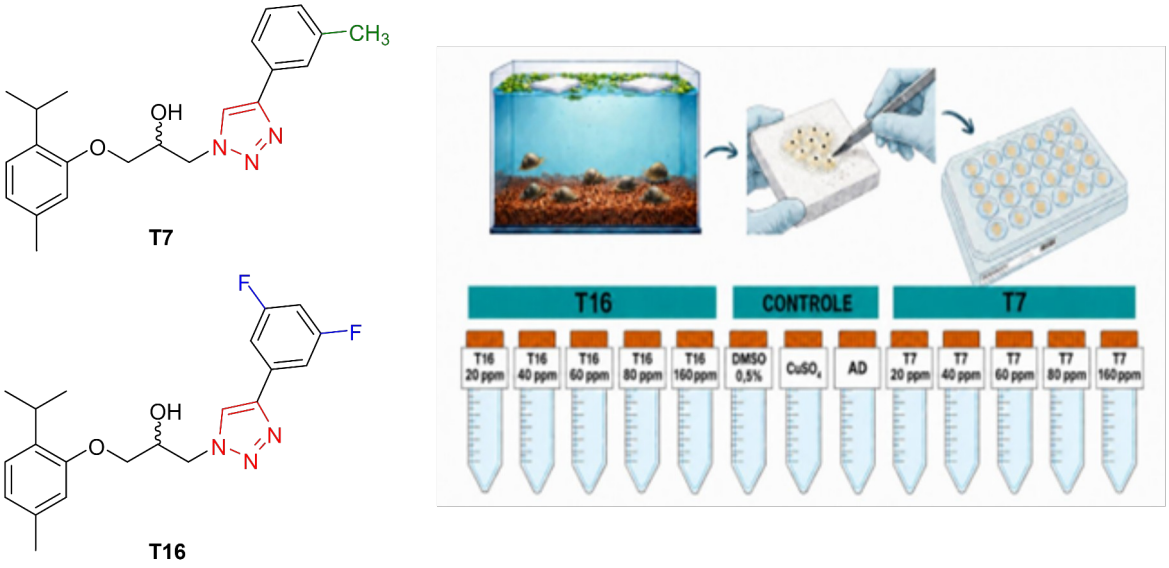
o controle da enfermidade, um grupo de compostos que surge como estratégia promissora são os 1,2,3-triazóis. Esses compostos vêm atraindo atenção visto a versatilidade de suas características físico-químicas e propriedades biológicas com atividades antivirais, antifúngicas e leishmanicidas (Oliveira *et al.*, 2025; Sahu; Ganguly; Kaushik, 2013; Song; Deng, 2018). Nesse sentido, o presente estudo objetivou analisar a potencial atividade dos derivados 1,2,3 triazólicos do timol (T16 e T7) em estágios embrionários de *Pseudosuccinea columella.*

Metodologia

Os ensaios foram realizados no Laboratório de Parasitologia pertencente ao Hospital Veterinário (HOVET) do Centro de Ciências Agrárias e Engenharias (CCAE) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) do *campus* de Alegre. O experimento foi submetido à aprovação do protocolo número 98477-1 concedido pelo SISBIO para a coleta dos caramujos. Os espécimes de moluscos utilizados para o ensaio foram obtidos da colônia mantida no mesmo laboratório. A coleta das massas foi realizada com a utilização de bisturi, sendo estas, cuidadosamente retiradas das placas e depositadas no fundo das placas de cultivo celular. Os derivados 1,2,3- triazólicos do timol (T7 e T16) foram preparados e fornecidos pelo Grupo de Estudos Aplicados em Produtos Naturais e Síntese Orgânica (GEAPS) da UFES, e foram disponibilizados nas concentrações de 20, 40, 60, 80 e 100 ppm para o ensaio com as massas de *P. columella*, como demonstrado na Figura 1. Para o grupo controle foi utilizado como controle positivo o sulfato de cobre ($CuSO_4$) à 1% (v v^{-1}) e para o controle negativo com dimetilsulfóxido (DMSO) à 0,5% (v v^{-1}) e água destilada (AD).

A análise estatística foi realizada de forma descritiva, com número mínimo e máximo de ovos observados nas massas, além do cálculo de percentual de eclosão e eficácia. A normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo teste de Levene. Utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Dunn com correção de Bonferroni avaliando os grupos expostos quando comparados ao grupo controle e entre si.

Figura 1 – Estrutura química e distribuição experimental do ensaio sobre atividade ovicida dos derivados triazólicos (T7) e (T16) em massas ovígeras de *P. columella*.



Fonte: A autora (2026).

Resultados

Ambos os triazóis (T7 e T16) apresentaram bons resultados de eficácia nas massas ovígeras dos hospedeiros intermediários, apresentando valores acima de 90% de eficácia em quase todas as concentrações, mostrando que os triazóis possuem boa capacidade penetração na matriz gelatinosa que protege as cápsulas ovígeras. Ao comparar os dois compostos triazólicos, foi observado que o composto T16 apresentou uma eficácia superior ao T7 já nas menores concentrações (20, 40 e 60

ppm) e ambos apresentaram perfis farmacológicos semelhantes na concentração de 80 ppm, ocorrendo uma queda de eficiência na concentração de 100 ppm. O resultado do composto T7 pode ser observado na Tabela 1 e do composto T16 na Tabela 2.

Tabela 1 – Porcentagem de eficácia e eclodibilidade de massas ovígeras de *P. columela* após a exposição ao composto triazólico (T7) em avaliações periódicas durante 18 dias.

							Eclodidos		
PPM	**M1**	**M2**	**M3**	**TME**	**Eclodibilidade %**	**Eficácia %**	**M1**	**M2**	**M3**
20	31,5	18	20	10	17,24	82,14	2	1	7
40	32	32,5	24	2	1,66	98,23	0	1,5	0,5
60	39	48,5	32	5	2,92	96,97	0	5	0
80	20,5	19,5	12,5	0	0	100	0	0	0
100	29,5	24,5	43	11,5	7,32	92,2	0	0	10,5
DMSO	19	27,5	28	62,5	76,46	19,6	11,5	26,5	24,5
AD	19,5	29	30	75,5	95,14	0	17,5	28	30
SU	15,5	33	24	0	0	100	0	0	0

PPM= Parte por milhão; M= Massas ovígeras; DP= Desvio padrão; TME=Total de cápsulas eclodidas. Fonte: A autora (2026).

Tabela 2 – Porcentagem de eficácia e eclodibilidade de massas ovígeras de *P. columella* após a exposição ao composto triazólico (T16) em avaliações periódicas durante 18 dias.

							Eclodidos		
PPM	**M1**	**M2**	**M3**	**TME**	**Eclodibilidade %**	**Eficácia %**	**M1**	**M2**	**M3**
20	47	48	27	0	0	100	0	0	0
40	77	38	19	0	0	100	0	0	0
60	41	35	18	0	0	100	0	0	0
80	43	39	52	0	0	100	0	0	0
100	31	16	38	7	8,2	91,6	4	0	3
DMSO	55	22	19	63	65,6	32,9	33	20	10
AD	5	12	32	48	97,9	0	5	11	32
SU	25	49	5	0	0	100	0	0	0

PPM= Parte por milhão; M= Massas ovígeras; DP= Desvio padrão; TME=Total de cápsulas eclodidas. Fonte: A autora (2026).

Ao realizar a análise estatística, foi observado que os compostos T16 e T7 nas concentrações de 20,40, 60 e 80 ppm inibiram de forma significativa a eclosão das massas quando comparados aos controles negativos (DMSO e Água Destilada). Ao comparar essas concentrações ao controle positivo

(Sulfato de cobre; $CuSO_4$), não foram observadas diferenças significativas (p=1).

Discussão

A maior atividade observada para o T16 em comparação ao T7 indica que modificações estruturais no núcleo triazólico podem interferir diretamente em sua interação com alvos biológicos, sugerindo uma possível relação estrutura-atividade. Neste caso, a presença do grupo fluorado em T16 pode ter contribuído para sua maior atividade biológica, visto que a substituição de uma ligação C–H por C–F pode modificar propriedades físico-químicas importantes, incluindo lipofilicidade, estabilidade metabólica, permeabilidade e afinidade por sítios de ligação (Yadav *et al.*, 2018).

Além das propriedades físico-químicas moduladas pelos substituintes, a atividade de compostos triazólicos pode também estar relacionada à capacidade desse grupo de estabelecer interações específicas com alvos biológicos. Hu *et al.* (2025), por exemplo, demonstraram que derivados de azóis relacionados ao fluconazol e ao cetoconazol podem interferir em propriedades da membrana plasmática, alterando sua permeabilidade e promovendo a vacuolização citoplasmática, e na biossíntese de ergosterol, incluindo a inibição da enzima CYP51. Embora esses resultados demonstrem que compostos azólicos podem atuar na modulação de processos biológicos essenciais, não é possível atribuir a atividade observada para T16 à inibição de CYP51 no presente estudo.

A atividade dos derivados triazólicos também pode ser contextualizada pela atividade biológica do seu precursor estrutural, o timol. Esse monoterpeno fenólico, encontrado em óleos essenciais de espécies como *Thymus vulgaris*, apresenta reconhecida atividade biológica. Entretanto, os óleos essenciais são misturas complexas de compostos voláteis e podem apresentar variações em sua composição e atividade, além de serem suscetíveis à degradação por luz, oxigênio e temperatura (Turek; Stintzing, 2013).

De forma comparativa, Ito *et al.* (2022) avaliaram a atividade de óleos essenciais de *Thymus vulgaris* e de seu principal constituinte, o timol, sobre a eclosão de ovos. Os óleos essenciais impediram completamente a eclosão nas concentrações avaliadas, enquanto o timol apresentou efeito nas concentrações de 10, 20 e 40 ppm, e ausência de eclosão nos grupos tratados com 60, 80 e 100 ppm. Esses resultados são particularmente relevantes para o presente estudo, uma vez que o timol constitui a estrutura de partida dos derivados triazólicos.

A comparação entre a atividade do timol e a dos derivados triazólicos evidencia que a modificação estrutural de uma molécula natural biologicamente ativa pode constituir uma estratégia para modular sua atividade. A introdução do núcleo 1,2,3-triazólico, associada à incorporação de diferentes substituintes, permite alterar as propriedades físico-químicas e as possibilidades de interação molecular dos derivados (Bonandi *et al*., 2017; Eloy *et al.*, 2022; Oliveira *et al.*, 2025). Assim, o desempenho superior do T16 sugere que a combinação entre o esqueleto derivado do timol, o núcleo triazólico e o substituinte fluorado pode ser favorável à atividade biológica observada, destacando esse composto como candidato promissor para estudos posteriores de relação estrutura-atividade e investigação do mecanismo de ação.

Conclusão

Os compostos 1,2,3-triazólicos avaliados apresentaram atividade ovicida promissora em massas ovígeras de *Pseudosuccinea columella*, demonstrando o possível potencial para utilização e pesquisas no controle da fasciolose. Em relação às massas ovígeras, o T16 se destacou na inibição da eclosão do hospedeiro intermediário em todas as concentrações testadas de 20 a 100 ppm. Já o composto T7 demonstrou-se eficaz a partir de 40 ppm. Esses resultados evidenciam o potencial dos compostos triazólicos como possível alternativa de controle, podendo atuar em diferentes fases do ciclo biológico do parasito. Entretanto, são necessários mais estudos para elucidar mecanismos de ação e avaliar sua eficácia, aplicabilidade e segurança em condições in vivo.

Referências

BENNEMA, S. C. *et al. Fasciola hepatica* in bovines in Brazil: data availability and spatial distribution **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**., v. 56, n. 1, p. 35-41, 2014. DOI: https://doi.org/10.1590/S0036-46652014000100005. Disponível em:

https://www.scielo.br/j/rimtsp/a/YRrRKmDxWrN5yHXSp5fvP6D/?lang=en. Acesso em: 16 de ago. de 2026.

BOLAÑOS, K. D.; MEZA, E. A.; LOACHAMIN, L. V. Trematodes: una revisión a la importancia de

*Fasciola hepatica***. Revista Veterinária**, v. 32, n. 2, p. 225-229, 2021. DOI:

https://doi.org/10.30972/vet.3225748. Disponível em: https://revistas.unne.edu.ar/index.php/vet/article/view/5748. Acesso em:17 de ago. de 2026.

BONANDI, E. *et al*. The 1,2,3-triazole ring as a bioisoster in medicinal chemistry**. Drug Discov. Today**, v. 22, n. 10, p. 1572–1581, 2017. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.05.014. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644617301046. Acesso em: 11 de ago. de 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância e controle de moluscos de importância epidemiológica: diretrizes técnicas - Programa de Vigilância e Controle da Esquistossomose (PCE)**. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008.

CANTANHEDE, S. P. D. *et al*. Atividade moluscicida de plantas: uma alternativa profilática**. Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 20, n. 2, p. 282–288, 2010. DOI: https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010000200024. Disponível em:https://www.scielo.br/j/rbfar/a/sLmDTnGWHbrLS9Bdw4mz3vS/?lang=pt. Acesso em:20 de ago. de 2026.

ELOY, M. A. *et al.* Thymol as an interesting building block for promising fungicides against *Fusarium solani*. **J. Agric. Food Chem**., v. 69, n. 25, p; 6958-6967, 2021. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c07439. Disponível em: https://pubs.acs.org/jafcau/article/69/25/6958/579506/Thymol-as-an-Interesting-Building-Block-for. Acesso em: 20 de ago. de 2026.

FREITAS, D. F. **Análise espacial do risco de fasciolose bovina no estado do Espírito Santo por meio dos sistemas de informações geográficas**. 2013. 170 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Federal do Espírito Santo, 2013.

HENRIOUD, A. N. Towards sustainable parasite control practices in livestock production with emphasis in Latin America. **Vet. Parasitol**., v. 180, n. 1-2, p. 2–11, 2011. DOI: 10.1016/j.vetpar.2011.05.026. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21723040/. Acesso em: 23 de ago. de 2026.

HU, C. *et al.* Synthesis and antifungal evaluation of new azole derivatives containing 1,2,3-triazole **RSC Med. Chem**., v. 16, n. 2, p. 791-800, 2025. DOI: 10.1039/d4md00724g. Disponível em: https://europepmc.org/articles/pmc11555593?pdf=render. Acesso em: 13 de ago. de 2026.

ITO, M. *et al*. Chemical composition and effect of essential oils of *Thymus vulgaris* and *Origanum vulgare* on adults and ovigerous masses of *Pseudosuccinea columella*, **Nat. Prod. Res**. v. 38, n. 12, p. 1-15, 2022. DOI: 10.1080/14786419.2023.2233046. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37408510/. Acesso em: 14 de ago. de 2026.

MARTINS, I. V. F. *et al.* Estudo retrospectivo da prevalência da fasciolose bovina na região sul do estado do Espírito Santo. *In*: XXI CONGRESSO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA VETERINÁRIA, 2022, Ilhéus. **Anais...** Ilhéus: Colégio Brasileiro de Parasitologia Veterinária. 2022. p. 80.

MAZERI, S. *et al.* Estimation of the impact of *Fasciola hepatica* infection on time taken for UK beef cattle to reach slaughter weight. **Sci. Rep**., v. 7, n. 1, p. 7319, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-07396-1. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28779120/. Acesso em 23 de ago. de 2026.

OLIVEIRA, M. B. *et al*. Design and Synthesis of Thymol Derivatives Bearing a 1, 2, 3-Triazole Moiety

for Papaya Protection against *Fusarium solani*. **J. Agric. Food Chem**. , v. 73, p. 14290-14299, 2025. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c12770. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40458957/. Acesso em: 13 de ago. de 2026.

SAHU, J. K.; GANGULY, S.; KAUSHIK, A. Triazoles: A valuable insight in to recent developments and biological activities**. Chin. J. Nat. Med.**, v. 11, n. 5, p. 456-465, 2013. DOI: 10.1016/S1875-5364(13)60084-9. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24359767/. Acesso em: 14 de ago. de 2026.

SONG, M. X.; DENG, X. Q. Recent developments on triazole nucleus in anticonvulsant compounds: a review. **J. Enzyme Inhib. Med. Chem**.., v. 33, n. 1, p. 453–478, 2018. DOI: 10.1080/14756366.2017.1423068. Disponível em: 10.1080/14756366.2017.1423068. Acesso em: 20 de ago. de 2026.

TUREK, C.; STINTZING, F. C**.** Stability of essential oils: a review**. Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.,** v. 12, n. 1, p. 40– 53, 2013. DOI: 10.1111/1541-4337.12006. Disponível em: https://www.semanticscholar.org/paper/Stability-of-Essential-Oils%3A-A-Review-Turek-Stintzing/e1821bd03cb8baf2ac860a16794d521926a54989. Acesso em :17 de ago. de 2026.

WHO. World Health Organization. **Fascioliasis: infection with the "neglected" neglected worms**. 2020. Disponível em: https://www.who.int/news room/questions and-answers/item/q-a-on-fascioliasis Acesso em: 07 nov. de 2025.

YADAV, P. *et al*. Synthesis, crystal structure and antimicrobial potential of some fluorinated chalcone-1,2,3-triazole conjugates. **Eur. J. Med. Chem**., v. 155, p. 263–274, 2018. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.05.05. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29890388/. Acesso em: 21 de ago. de 2026.

Agradecimentos

Os autores do presente trabalho agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES), a Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e ao Grupo de Estudo Aplicado em Produtos Naturais e Síntese Orgânica (GEAPS).