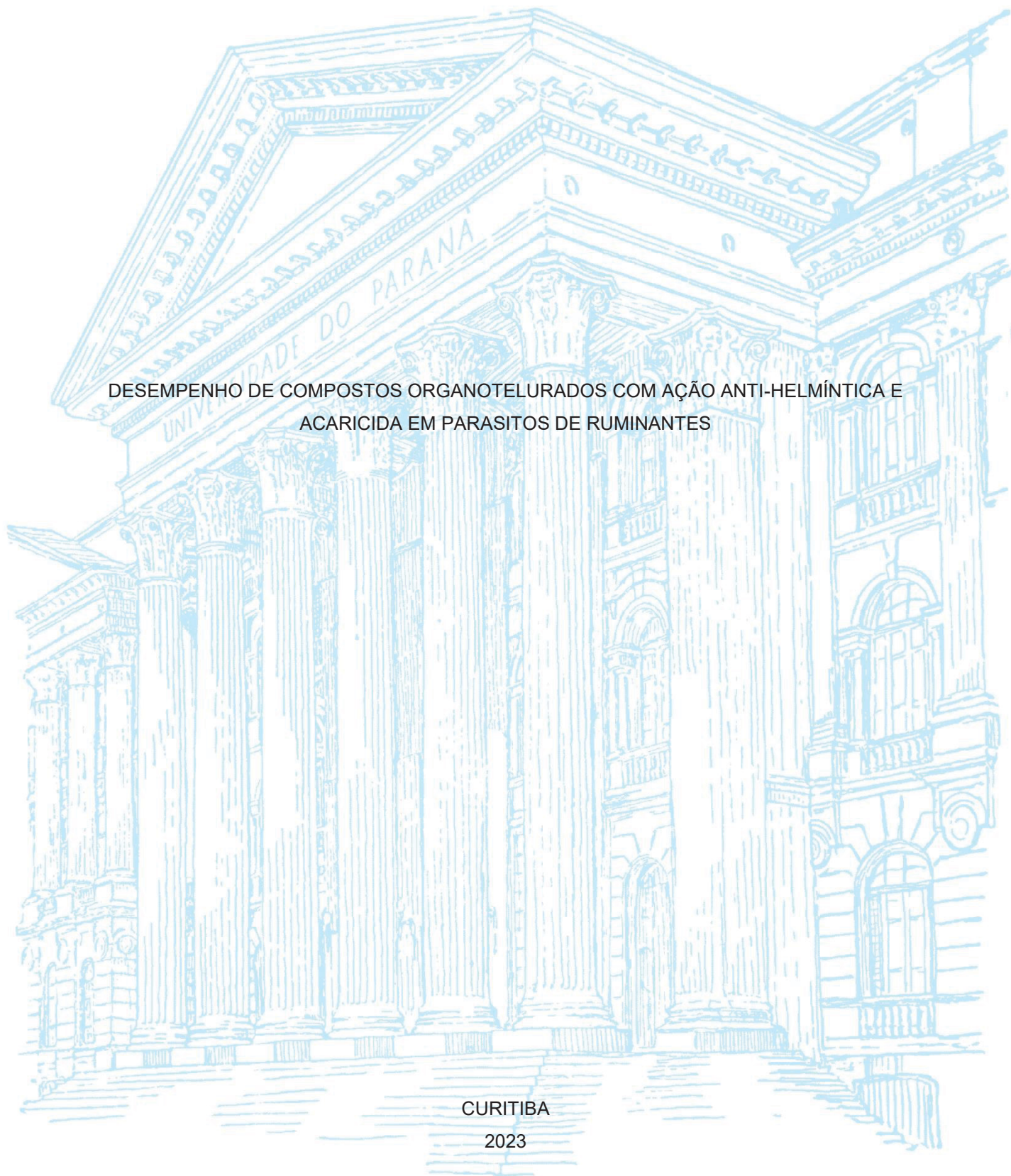


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DOUGLAS LUÍS VIEIRA

DESEMPENHO DE COMPOSTOS ORGANOTELURADOS COM AÇÃO ANTI-HELMÍNTICA E
ACARICIDA EM PARASITOS DE RUMINANTES

CURITIBA
2023



DOUGLAS LUÍS VIEIRA

DESEMPENHO DE COMPOSTOS ORGANOTELURADOS COM AÇÃO ANTI-HELMÍNTICA E
ACARICIDA EM PARASITOS DE RUMINANTES

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Beltrão Molento
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Juliana B. B. Maurer

CURITIBA

2023

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS

Vieira, Douglas Luís

Desempenho de compostos organotelurados com ação anti-helmíntica e acaricida em parasitos de ruminantes / Douglas Luís Vieira. – Curitiba, 2023.

1 recurso online: PDF.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Beltrão Molento

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Juliana B. B. Maurer

1. Anti-helmínticos. 2. Ruminante. 3. Fármacos. 4. Parasito. 5. Testes de toxicidade. I. Molento, Marcelo Beltrão. II. Maurer, Juliana B. B. III. Universidade Federal do Paraná. Programa Pós-Graduação em Ciências Veterinárias. IV. Título.

ATA Nº027/2023

**ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DOUTORADO PARA A OBTENÇÃO DO
GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

No dia vinte de junho de dois mil e vinte e três às 14:00 horas, na sala Sala 1, Bloco do PPGCV e virtual, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de tese do doutorando **DOUGLAS LUÍS VIEIRA**, intitulada: **DESEMPENHO DE COMPOSTOS ORGANOTELURADOS COM AÇÃO ANTI-HELMÍNTICA E ACARICIDA EM PARASITOS DE RUMINANTES**, sob orientação do Prof. Dr. MARCELO BELTRÃO MOLENTO. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS VETERINÁRIAS da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: MARCELO BELTRÃO MOLENTO (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), FERNANDO DE ALMEIDA BORGES (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL), VIVIANE MILCZEWSKI (INSTITUTO FEDERAL CATARINENSE), FABIOLA REGINA STEVAN (UNIVERSIDADE CESUMAR), AMANDA CHAABAN (INSTITUTO FEDERAL CATARINENSE). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de doutor está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, MARCELO BELTRÃO MOLENTO, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 20 de Junho de 2023.

Assinatura Eletrônica

04/07/2023 14:13:28.0

MARCELO BELTRÃO MOLENTO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

10/07/2023 14:57:13.0

FERNANDO DE ALMEIDA BORGES

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO
SUL)

Assinatura Eletrônica

05/07/2023 12:25:32.0

VIVIANE MILCZEWSKI

Avaliador Externo (INSTITUTO FEDERAL CATARINENSE)

Assinatura Eletrônica

07/07/2023 16:00:09.0

FABIOLA REGINA STEVAN

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE CESUMAR)

Assinatura Eletrônica

04/07/2023 13:00:40.0

AMANDA CHAABAN

Avaliador Externo (INSTITUTO FEDERAL CATARINENSE)

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS VETERINÁRIAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **DOUGLAS LUÍS VIEIRA** intitulada: **DESEMPENHO DE COMPOSTOS ORGANOTELURADOS COM AÇÃO ANTI-HELMÍNTICA E ACARICIDA EM PARASITOS DE RUMINANTES**, sob orientação do Prof. Dr. MARCELO BELTRÃO MOLENTO, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 20 de Junho de 2023.

Assinatura Eletrônica

04/07/2023 14:13:28.0

MARCELO BELTRÃO MOLENTO
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

10/07/2023 14:57:13.0

FERNANDO DE ALMEIDA BORGES

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO
SUL)

Assinatura Eletrônica

05/07/2023 12:25:32.0

VIVIANE MILCZEWSKI

Avaliador Externo (INSTITUTO FEDERAL CATARINENSE)

Assinatura Eletrônica

07/07/2023 16:00:09.0

FABIOLA REGINA STEVAN

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE CESUMAR)

Assinatura Eletrônica

04/07/2023 13:00:40.0

AMANDA CHAABAN

Avaliador Externo (INSTITUTO FEDERAL CATARINENSE)

Dedico a todos que entregaram parte da sua vida para ampliar a ciência na
construção de um mundo melhor

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Rosangela e Valdelino por todo o apoio durante a minha vida, por me ajudarem emocionalmente e financeiramente sempre que precisei, sem vocês eu não seria nada.

Aos meus irmãos Jonathan e Jéssica e meu cunhado Jonatan, mesmo estando longe vocês se fizeram presentes durante meu doutorado, vocês são tudo para mim.

Aos meus filhos peludos Jorel e Pan, por todo o carinho e companhia, mesmo sem compreenderem a importância que vocês têm na minha vida.

Ao meu namorado Vinícius Moschen, Vini você foi muito especial e necessário nesse processo. Por todo o apoio nos momentos difíceis e por nunca permitir que eu perdesse o ânimo, mesmo nos momentos onde me sentia perdido.

A minha família Curitibana, Mariana (Mari), Diogo (Primo), Lucas (Masi), Bruno, Camila (Cami), Agatta (Agattinha) e Bárbara (Bar). Muito obrigado por todo apoio que vocês me deram nesse tempo que convivemos juntos. Não seria nada sem o apoio de vocês e sem os incontáveis momentos maravilhosos que vocês me proporcionaram.

Ao meu orientador Prof. Marcelo Beltrão Molento, você foi e é meu grande mentor, amigo e o responsável por me proporcionar o desenvolvimento desse trabalho e de grande parte da minha carreira acadêmica. Me acompanhando em cada passo de desenvolvimento profissional que dei. MUITÍSSIMO obrigado, quero um dia chegar tão alto quanto você.

A minha co-orientadora Prof^a. Juliana Bello Baron Maurer, que me acompanha desde 2015 na vida acadêmica em cada passo. MUITÍSSIMO obrigado por todos os conselhos, todos os momentos de lucidez e por sempre fazer eu acreditar no meu potencial. Carregarei para sempre seus ensinamentos e exemplo como profissional e grande pessoa que é.

Aos meus amigos do LPCV, Eduarda (Duda), Yara, Júlia, Carolina, Desiree, Ifeoluwa, Irineu, Thayany, Janaélia, Luciana, Maria Alice, Taynara e Úrsula (Ursinha). Sem vocês o caminho teria sido ainda mais difícil.

As colegas do NUPPLAMED, Hayanna, Déborah, Kamilla, Prof^a. Fabíola e Prof^a. Selma. Por todo apoio e colaboração.

Ao Prof. Leandro Piovan e a Mestra Tay Zugman pelo fornecimento dos compostos organotelurados utilizados nessa pesquisa, parte essencial para o desenvolvimento dessa tese.

A toda a equipe de funcionários terceirizados da Universidade, não sei como faria sem RU e Intercampi. Um carinho especial para vocês.

A CAPES pela concessão da bolsa de doutorado.

Ao PPG Ciências Veterinárias pela oportunidade da realização do doutorado.

A Universidade Federal do Paraná, por toda a estrutura que possibilitou essa pesquisa.

“Nossa memória é nossa coerência, nossa razão, nossa ação, nosso
sentimento. Sem ela, não somos nada”

Luis Buñuel

RESUMO

O telúrio (Te) é um semimetal, levemente tóxico e raro, com baixíssima abundância no planeta. Novas estratégias para sintetizar diferentes nanoestruturas de Te com composições, tamanhos, morfologias e propriedades controladas, podem permitir que essas estruturas aumentem seu efeito em inúmeras aplicações. Estudos com foco em terapêutica e usos biomédicos utilizaram nos últimos anos esse semimetal em sua nanoescala, demonstrando aplicações promissoras como agentes antimicrobianos, antitumorais, leishmanicidas, entre outras atividades biológicas. Os compostos organotelurados (COT), contêm ligações entre carbono e Te (abordado em detalhes no capítulo 1), têm sido estudados devido à sua diversidade estrutural e potencial aplicação em diversas áreas, como a indústria farmacêutica. No entanto, podem apresentar toxicidade, incluindo renal, hepática, gastrointestinal, entre outras. O bioensaio utilizando *Artemia salina* pode ser uma alternativa para determinar o efeito tóxico dessas moléculas. O capítulo 2 do presente estudo analisou a toxicidade dos COT1, COT2 e COT3 no microcrustáceo *A. salina*. O sal marinho (controle negativo) não apresentou efeito tóxico, enquanto a deltametrina (controle positivo) apresentou 100% de letalidade. O COT3 apresentou o menor valor de dose letal de 50% (DL₅₀) (0,044 mmol L⁻¹) e maior potencial tóxico. Os compostos COT 1 e COT 2 apresentaram valores de DL₅₀ um pouco superior (0,052 e 0,058 mmol L⁻¹, respectivamente). Os COT empregados no presente estudo ainda não haviam sido objeto de análise em investigações anteriores de toxicidade *in vivo* em *A. salina*. O terceiro capítulo da tese analisou o COT1, COT2 e COT3 em seis concentrações entre 0,02 e 0,12 mmol L⁻¹ sobre larvas do nematoda *Haemonchus contortus*, parasito de ruminantes. O controle negativo (H₂O destilada) e positivo (ivermectina) foram realizados em paralelo. Os COT apresentaram concentração inibitória de 50% (CI₅₀) entre 0,038 e 0,049 mmol L⁻¹. O COT1, um ditelureto, foi o composto que apresentou a menor CI₅₀. No entanto, os compostos não apresentaram diferença significativa entre si ($P \leq 0,05$). Todos os compostos apresentaram atividade concentração-dependente sobre *H. contortus*. Os dados indicaram que todos os COT possuem grande potencial para desenvolvimento de produtos anti-helmínticos. O quarto e último capítulo da tese apresenta um estudo onde foram utilizados os mesmos COT em teste em larvas de carrapatos *Rhipicephalus microplus*. O teste foi realizado com concentrações de 0,02 a 0,12 mmol L⁻¹. As soluções de COT1, COT2 e COT3 apresentaram diferença significativa ($P \leq 0,05$) entre si. COT3 apresentou a menor taxa de CI₅₀ (0,03 mmol L⁻¹), sendo considerado o produto com maior potencial acaricida. O COT3 apresentou alto potencial terapêutico como endectocida, com uma CI₅₀ abaixo do limiar de segurança mesmo em baixas doses. Além disso, o COT3 revelou efetiva interferência na eliminação de larvas de *R. microplus*. No entanto, os compostos COT1 e COT2 não apresentaram a mesma característica por apresentarem relativa toxicidade. Assim como testes com toxicidade, novos ensaios experimentais devem ser conduzidos para o desenvolvimento seguro de novas terapias antiparasitárias.

Palavras-chave: novos fármacos, citotoxicidade de organotelurados, terapêutica veterinária, calcogênios

ABSTRACT

Tellurium (Te) is a semi-metal, slightly toxic, and rare element, with very low abundance on the planet. New strategies to synthesize different Te nanostructures with controlled compositions, sizes, morphologies, and properties, could allow these structures to increase their effectiveness in numerous applications. Studies focusing on the therapeutics and biomedical uses of this semimetal at the nanoscale in recent years demonstrated promising applications as antimicrobial, antitumor, and leishmanicidal agents, among other biological activities. Organotellurium compounds that contain bonds between carbons and Te (covered in detail in Chapter 1) have been studied due to their structural diversity and potential application in several areas, such as the pharmaceutical industry. However, they may present toxicity, including renal, hepatic, and gastrointestinal lesions, among others. The bioassay using *Artemia salina* can be an alternative to unravel the toxic effects of these molecules. Chapter two of the present study analyzed the toxicity of the organotellurium compounds OTC1, OTC2, and OTC3 on the microcrustacean *A. salina*. The artificial marine water (negative control) showed no toxic effect, while deltamethrin (positive control) showed 100% lethality. OTC3 had the lowest lethal dose of 50% (LD₅₀) value (0.044 mmol L⁻¹) and the highest toxic potential, while compounds OTC1 and OTC2 had slightly higher LD₅₀ values (0.052 and 0.058 mmol L⁻¹, respectively). The organotellurium products used in the present study had not yet been analyzed in previous investigations of *in vivo* toxicity in *A. salina*. The third chapter of this thesis analyzed the OTC1, OTC2, and OTC3 in six concentrations of 0.02 to 0.12 mmol L⁻¹ on larvae of the ruminant nematode parasite *Haemonchus contortus*. Distilled H₂O (negative control) and ivermectin (positive control) were performed concomitantly. The OTC showed inhibitory concentrations of 50% (IC₅₀) between 0.038 and 0.049 mmol L⁻¹. OTC1, a ditelluride, was the compound that showed the lowest IC₅₀. However, the compounds did not differ significantly from each other ($P \leq 0.05$). All compounds showed concentration-dependent activity on *H. contortus*. The data suggest that all tested OTCs have great potential for the development of anthelmintic products. The fourth and last chapter of the thesis presents a study where the three OTC were used for testing in larvae of the cattle-tick *Rhipicephalus microplus*. The test was performed with concentrations from 0.02 to 0.12 mmol L⁻¹. OTC1, OTC2, and OTC3 showed a significant difference among themselves, where OTC3 had the lowest IC₅₀ rate (0.03 mmol L⁻¹). OTC3 was considered the product with the greatest potential to be used as an acaricide. It had a therapeutic potential and an IC₅₀ value below the safety threshold even at a low dose. Furthermore, OTC3 showed effective interference in the elimination of *R. microplus* larvae. However, compounds OTC1 and OTC2 did not show the same effect showing some toxic signs. Similarly, to the toxicity assays, new research must be conducted for the development of safe new antiparasitic therapies.

Keywords: new drugs, cytotoxicity of organotellurium compounds, veterinary therapy, chalcogens.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

- FIGURA 1 – Telúrio cristalino, onde é possível observar sua coloração prateada e com aspecto quebradiço.26
- FIGURA 2 – Linha do tempo das publicações sobre compostos organotelurados disponíveis nas plataformas *Scopus*, *Scielo* e *Pubmed* entre 1981 e 2021. O termo indexado utilizado para a busca foi: *organotellurium compounds*.....32

CAPÍTULO 2

- FIGURA 1 – Compostos organotelurados utilizados no teste de toxicidade frente a *Artemia salina*: (1) COT1 ($C_{14}H_{12}N_2O_2Te_2$), (2) COT2 ($C_{18}H_{18}O_4Te_2$) e (3) COT3 ($C_{14}H_{10}O_2Te_2$).56
- FIGURA 2 – Curva de toxicidade (%) dos compostos COT1 ($C_{14}H_{12}N_2O_2Te_2$), COT2 ($C_{18}H_{18}O_4Te_2$) e COT3 ($C_{14}H_{10}O_2Te_2$) no teste de toxicidade frente a *Artemia salina*60

CAPÍTULO 3

- FIGURA 1 – Compostos organotelurados COT1 ($C_{14}H_{12}N_2O_2Te_2$), COT2 ($C_{18}H_{18}O_4Te_2$) e COT3 ($C_{14}H_{10}O_2Te_2$) utilizados *in vitro* contra larvas de *Haemonchus contortus*75
- FIGURA 2 – Curva da eficácia (%) dos compostos COT1 ($C_{14}H_{12}N_2O_2Te_2$), COT2 ($C_{18}H_{18}O_4Te_2$) e COT3 ($C_{14}H_{10}O_2Te_2$), usando o teste de inibição da migração larval (TIML), contra larvas de terceiro estágio de *Haemonchus contortus*78

CAPÍTULO 4

- FIGURA 1 – Compostos organotelurados, COT1 ($C_{14}H_{12}N_2O_2Te_2$), COT2 ($C_{18}H_{18}O_4Te_2$) e COT3 ($C_{14}H_{10}O_2Te_2$) utilizados contra larvas de *Rhipicephalus microplus*96
- FIGURA 2 – Curva de eficácia (%) dos compostos COT1 ($C_{14}H_{12}N_2O_2Te_2$), COT2 ($C_{18}H_{18}O_4Te_2$) e COT3 ($C_{14}H_{10}O_2Te_2$) no teste de pacote de larvas, contra larvas *Rhipicephalus microplus*..... 100

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

TABELA 1 – Toxicidade (%) e desvio padrão (DP) dos compostos COT1 (C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ Te ₂), COT2 (C ₁₈ H ₁₈ O ₄ Te ₂) e COT3 (C ₁₄ H ₁₀ O ₂ Te ₂) no teste de toxicidade <i>in vivo</i> utilizando <i>Artemia salina</i>	61
--	----

CAPÍTULO 3

TABELA 2 – Eficácia (%) e desvio padrão (DP) dos compostos COT1 (C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ Te ₂), COT2 (C ₁₈ H ₁₈ O ₄ Te ₂) e COT3 (C ₁₄ H ₁₀ O ₂ Te ₂) no teste de inibição da migração larval, contra larvas de terceiro estágio de <i>Haemonchus contortus</i>	79
---	----

CAPÍTULO 4

TABELA 3 – Eficácia (%), desvio padrão (DP) e valor de r ² dos compostos COT1 (C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ Te ₂), COT2 (C ₁₈ H ₁₈ O ₄ Te ₂) e COT3 (C ₁₄ H ₁₀ O ₂ Te ₂) no teste de pacote de larvas, contra <i>Rhipicephalus microplus</i>	99
--	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	REFERÊNCIAS	16
1.2	HIPÓTESE	19
1.3	OBJETIVO GERAL	19
1.4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
2	CAPÍTULO 1: TELÚRIO: PROPRIEDADES, PROCESSOS E APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS E BIOMÉDICAS DESSE SEMIMETAL.....	20
2.1	RESUMO	20
2.2	INTRODUÇÃO.....	21
2.3	HISTÓRICO DO TELÚRIO (Te).....	23
2.4	PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO TELÚRIO	25
2.4.1	Propriedades Físicas	25
2.4.2	Propriedades Químicas	28
2.5	METABOLISMO E MECANISMOS FISIOLÓGICOS DOS COMPOSTOS DE TELÚRIO (TE) NO ORGANISMO.....	30
2.6	COMPOSTOS DE TELÚRIO EM APLICAÇÕES BIOLÓGICAS	35
2.6.1	Telúrio em nanoescala como agente antimicrobiano	37
2.6.2	Telúrio em nanoescala como agente antitumoral	38
2.6.3	Telúrio em nanoescala como agente leishmanicida	40
2.7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
2.8	Agradecimentos.....	42
2.9	REFERÊNCIAS	43
3	CAPÍTULO 2: ANÁLISE DE TOXICIDADE DE COMPOSTOS ORGANOTELURADOS EM MODELO <i>Artemia salina</i> (Linnaeus, 1758)..	53
3.1	RESUMO.....	53
3.2	INTRODUÇÃO.....	54
3.3	MATERIAL E MÉTODOS.....	55
3.3.1	Compostos organotelurados.....	55
3.3.2	Síntese dos compostos organotelurados.....	56
3.3.3	Teste de toxicidade <i>in vivo</i> utilizando <i>Artemia salina</i>	58
3.3.4	Análise estatística.....	58
3.4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	59
3.5	CONCLUSÃO	64

3.6	Agradecimentos.....	65
3.7	Notas informativas	65
3.8	REFERÊNCIAS	65
4	CAPÍTULO 3: DESEMPENHO DE COMPOSTOS ORGANOTELURADOS SOBRE ISOLADO MULTIRRESISTENTE DE <i>Haemonchus contortus</i> (Rudolphi, 1803).....	69
4.1	RESUMO	69
4.2	INTRODUÇÃO.....	70
4.3	MATERIAL E MÉTODOS.....	73
4.3.1	Compostos organotelurados.....	73
4.3.2	Síntese dos compostos organotelurados.....	73
4.3.3	Teste de inibição da migração larval (TIML)	75
4.3.4	Análise estatística.....	77
4.4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	77
4.5	CONCLUSÃO	83
4.6	Agradecimentos.....	84
4.7	Notas informativas	84
4.8	REFERÊNCIAS	84
5	CAPÍTULO 4: EFEITO ACARICIDA DE COMPOSTOS ORGANOTELURADOS SOBRE LARVAS DE <i>Rhipicephalus microplus</i> (Acari: Ixodidae) (Canestrini, 1887).....	91
5.1	RESUMO	91
5.2	INTRODUÇÃO.....	92
5.3	MATERIAL E MÉTODOS.....	94
5.3.1	Compostos organotelurados.....	94
5.3.2	Síntese dos compostos organotelurados.....	95
5.3.3	Teste do pacote de larvas (TPL).....	97
5.3.4	Análise estatística.....	97
5.4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	98
5.5	CONCLUSÃO	104
5.6	Agradecimentos.....	104
5.7	Notas informativas	105
5.8	REFERÊNCIAS	105
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	110

7	REFERÊNCIAS GERAIS	113
	ANEXO I – Certificado de aprovação CEUA-AG/UFPR.....	134
	APÊNDICE I	135
	APÊNDICE II	136
	APÊNDICE III	137
	VITA	138

1. INTRODUÇÃO

Durante as duas últimas décadas, surgiu um interesse crescente no estudo de compostos baseados em Telúrio (Te) como possíveis tratamentos terapêuticos. Existem duas classes principais de compostos de Te que compreendem derivados inorgânicos e orgânicos que apresentam propriedades antimicrobianas, anti-helmínticas, antioxidantes, imunomoduladoras e antitumorais (Ba et al., 2010; Cunha et al., 2009; Sredni, 2012; Tiekink, 2012; Urig e Becker, 2006, Wieslander et al., 1998). Compostos telúricos orgânicos hipervalentes denominados organotelurados também foram estudados como inibidores potentes de proteases de cisteína e seu efeito em sistemas associados à atividade dessas enzimas (Cunha et al., 2005, 2009). Em estudos recentes também foi observado o efeito leishmanicida de compostos organotelurados (Bandeira et al., 2019; Nunes et al., 2020). Atualmente, a inovação de produtos farmacêuticos está evoluindo graças aos avanços das tecnologias científicas. Estas tecnologias fizeram com que as terapias convencionais fossem gradualmente substituídas por formas de dosagem flexíveis e bem desenvolvidas.

A produção de pequenos ruminantes no Brasil possui grande importância econômica, gerando renda para milhares de famílias. Todavia possui alguns entraves para sua expansão, devido ao manejo sanitário insuficiente, o fator mais importante. A infecção por *Haemonchus contortus* consolida-se como a principal doença parasitária, causando prejuízos devido a anorexia, apatia, aumento da conversão alimentar, comprometimento da função reprodutiva, diminuição da produção, perda de peso e morte de animais infectados (Sprenger et al., 2016).

O controle das helmintoses em pequenos ruminantes é comumente efetuado com o uso indiscriminado de antiparasitários, sem orientação técnica e sem considerar a epidemiologia regional (Andrade et al., 2014). Esta forma de uso propiciou a seleção e o desenvolvimento da população parasitária resistente, bem como da deposição de resíduos dos fármacos no meio ambiente e alta dos custos de produção, especialmente com a compra dos produtos (Sprenger et al., 2016).

Carrapatos e doenças transmitidas por carrapatos tornaram-se um dos principais desafios para a produção de bovinos. Além dos danos físicos que os carrapatos causam em bovinos, eles também são vetores de agentes de doenças que estão associados a graves perdas econômicas (Vudriko et al., 2018). Um dos mais importantes desafios enfrentados pelos pecuaristas na criação de bovinos de corte ou de leite é a presença do carrapato *Rhipicephalus microplus* e o impacto negativo causado por esse ectoparasito. O Brasil ocupa a primeira posição no ranking de produção mundial na cadeia produtiva bovina, e segundo a Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil (CNA, 2017), o rebanho bovino brasileiro teve um alcance de 220 milhões de cabeças no ano de 2017, com um crescimento aproximado de 400% nas últimas décadas (Garcia et al., 2019). Uma informação importante é o fato de apenas o carrapato *R. microplus* ser responsável por causar mais de US\$3 bilhões de perdas anuais na bovinocultura brasileira (Grisi et al., 2014). Esta espécie de carrapato ainda é a única no Brasil que causa grande preocupação no cenário da produção bovina (Garcia et al., 2019).

Em razão das dificuldades apresentadas, o desenvolvimento de novas tecnologias torna-se necessário. Dentre essas tecnologias os compostos

organotelurados podem ser estruturas promissoras para o desenvolvimento de novos agentes para o tratamento de parasitoses em ruminantes, sobretudo as gastrintestinais (dentre elas a hemoncose) e as ectoparasitoses (principalmente ixodidose).

REFERÊNCIAS

ANDRADE, F. D. et al. Anthelmintic action of the hydroalcoholic extract of the root of *Tarenaya spinosa* (Jacq.) Raf. for *Haemonchus contortus* control in sheep. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, p. 942–946, 2014.

BA, L.A. et al. Tellurium: an element with great biological potency and potential. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 8, n. 19, p. 4203-4216, 2010.

BANDEIRA, P.T. et al. Diacetal Ditellurides as Highly Active and Selective Antiparasitic Agents toward *Leishmania amazonensis*. **ACS medicinal chemistry letters**, v. 10, n. 5, p. 806-810, 2019.

CNA – Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil. **Bovinocultura de corte – balanço 2017**. Disponível em: https://www.cnabrazil.org.br/assets/arquivos/bovinocultura_corte_balanco_2017.pdf . Acesso em: 18/05/2023

CUNHA, R.L. et al. A glimpse on biological activities of tellurium compounds. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 81, n. 3, p. 393-407, 2009.

- 71 CUNHA, R.L. et al. Tellurium-based cysteine protease inhibitors: evaluation of
72 novel organotellurium (IV) compounds as inhibitors of human cathepsin
73 B. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 15, n. 3, p. 755-760, 2005.
- 74 GARCIA, M.V et al. Biologia e importância do carrapato *Rhipicephalus*
75 *(Boophilus) microplus*. In: **Embrapa Gado de Corte**, 2019.
- 76 NUNES, A.M.V. et al. preADMET analysis and clinical aspects of dogs treated
77 with the Organotellurium compound RF07: A possible control for canine visceral
78 leishmaniasis?. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 80, p.
79 103470, 2020.
- 80 SPRENGER, L.K. et al. Atividade ovicida e larvicida do extrato hidroalcoólico de
81 *Artemisia annua* sobre *Haemonchus contortus*. **Archives of Veterinary**
82 **Science**, v. 21, n. 4, 2016.
- 83 SREDNI, B. Immunomodulating tellurium compounds as anti-cancer agents.
84 **Seminars in Cancer Biology**, v. 22, n. 1, p. 60-69, 2012.
- 85 TIEKINK, E.R.T. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds:
86 opportunities yet unrealised. **Dalton Transactions**, v. 41, n. 21, p. 6390-6395,
87 2012.
- 88 URIG, S.; BECKER, K. On the potential of thioredoxin reductase inhibitors for
89 cancer therapy. **Seminars in Cancer Biology**, v. 16, n. 6, p. 452–465, 2006.
- 90 VUDRIKO, P. et al. Chemical tick control practices in southwestern and
91 northwestern Uganda. **Ticks and tick-borne diseases**, v. 9, n. 4, p. 945-955,
92 2018.

- 93 WIESLANDER, E. et al. Antioxidative properties of organotellurium compounds
94 in cell systems. **Biochemical pharmacology**, v. 55, n. 5, p. 573-584, 1998.
95

96 1.2 HIPÓTESE

97 Os compostos organotelurados têm ação contra *H. contortus* e contra *R.*
98 *microplus* em bovinos, com baixa toxicidade para *A. salina*.

99

100 1.3 OBJETIVO GERAL

101 Determinar a ação antiparasitária de COT contra *H. contortus* e *R.*
102 *microplus*.

103

104 1.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

105 1. Determinar a toxicidade de compostos organotelurados *in vivo* em *Artemia*
106 *salina*.

107 2. Avaliar o efeito de compostos organotelurados sobre larvas de *Haemonchus*
108 *contortus* em testes de inibição de migração larval (TIML).

109 3. Avaliar o efeito carrapaticida de compostos organotelurados sobre
110 carrapatos da espécie *Rhipicephalus microplus*.

2. CAPÍTULO 1: TELÚRIO: PROPRIEDADES, PROCESSOS E APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS E BIOMÉDICAS DESSE SEMIMETAL

Artigo a ser submetido na revista *Archives of Veterinary Science*

TELÚRIO: PROPRIEDADES, PROCESSOS E APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS E BIOMÉDICAS DESSE SEMIMETAL

RESUMO

O telúrio (Te) é um semimetal, levemente tóxico e raro, com baixíssima abundância no planeta. O elemento tem sido usado tanto em sua forma a granel quanto em nanoescala para diversas aplicações, como na indústria de células fotovoltaicas, semicondutores e como catalisadores, entre outras. Novas estratégias para sintetizar diferentes nanoestruturas de Te com composições, tamanhos, morfologias e propriedades controladas, permitem que essas estruturas aumentem seu impacto em inúmeras aplicações. Estudos com foco em terapêutica e usos biomédicos utilizaram nos últimos anos o Te em sua nanoescala, demonstrando aplicações promissoras como agentes antimicrobianos, antitumorais, leishmanicidas, entre outras atividades biológicas. No entanto, o papel biológico do Te dentro de organismos vivos permanece praticamente desconhecido, e apenas alguns relatos aparecem em trabalhos neste assunto. Nessa revisão, são apresentadas algumas das aplicações biomédicas mais importantes do Te e de seus compostos, principalmente os compostos organotelurados, com o objetivo de estabelecer um conceito geral do

134 metaloide como uma poderosa ferramenta biomédica e terapêutica com um
135 futuro promissor ainda a ser descoberto.

136 **Palavras-chave:** compostos organotelurados; antimicrobianos; leishmanicidas;
137 propriedades físico-químicas do telúrio.

138

139 INTRODUÇÃO

140 O telúrio (Te) é um elemento semimetal, cujo nome tem origem na palavra
141 latina “*tellus*” que significa terra, possuindo características que estão entre os
142 metais e os não-metais. É um metaloide de aparência branca acinzentada, com
143 brilho metálico, com efeito condutor de eletricidade como os metais. No entanto,
144 quimicamente, o Te se comporta como um não-metal, com energia de ionização
145 intermediária e com óxidos anfóteros, capazes de reagir tanto como base, quanto
146 como ácido (Robert, 1988).

147 O Te possui 52 prótons em seu núcleo e um peso atômico de 127,6
148 unidades de massa, tornando-se o quarto elemento do Grupo 16, a família dos
149 calcogênios. Também conhecida como a família do oxigênio (O), juntamente com
150 o Te, se juntam o enxofre (S), selênio (Se), e o polônio (Po), além do Livermório
151 (Lv) quimicamente ainda não caracterizado (Robert, 1988). O, Se, S, e Te são
152 todos compostos essenciais na terra, formas elementares que existem em seu
153 estado atual desde antes da formação do planeta, estando também presentes
154 no meio interestelar, a partir do qual o sistema solar foi gerado. Por outro lado,
155 somente o Po é gerado naturalmente após a decomposição dos outros
156 calcogênios, enquanto o Lv não ocorre de forma natural (Bouroushian et al.,
157 2010).

A quantidade no planeta terra dos elementos pertencentes ao Grupo 16 é diferente para cada uma das substâncias, sendo o O presente em 21% da atmosfera, 89% da água e 46% da crosta terrestre, enquanto o S representa 0,035% da crosta terrestre e 0,25% do corpo humano. O Se é o 67º elemento mais abundante no planeta e o Te é encontrado de forma mais escassa em quantidades de 5 ppb (parte por bilhão) na crosta terrestre e 15 ppb na água do mar, sendo um dos elementos menos abundantes no planeta (Robert, 1988). O Po aparece em quantidades vestigiais na terra, durante os processos de decaimento radioativo do urânio (U) e do tório (Th), enquanto que o Lv é apenas produzido artificialmente em aceleradores de partículas (Robert, 1988).

Em relação a química, o O é um calcogênio que possui comportamento químico diferente dos demais, enquanto que o Te é quimicamente relacionado ao Se e ao S. Todos os calcogênios têm seis elétrons de valência, com -2, +2, +4 e +6 como estados de oxidação comuns. No geral, eles têm raios atômicos relativamente baixos, com os calcogênios mais leves (O e S), sendo tipicamente não tóxicos em sua forma elementar e ligados à todas as formas de vida. Por outro lado, os elementos mais pesados desse grupo (Se, Te e Po) possuem maior potencial de toxicidade (Medina-Cruz et al., 2020). Apesar disso, o Se é um nutriente essencial para organismos biológicos, e embora quimicamente relacionado, o Te geralmente não está relacionado com a fisiologia de organismos vivos (Chivers e Laitinen, 2015; Frieden, 1972).

Em termos de variabilidade em sua forma cristalográfica, os elementos S, O, Se e Po têm 20, 9, 5 e 2 alótropos conhecidos, respectivamente, por outro lado o Te possui apenas uma estrutura cristalina com cristalografia hexagonal (Medina-Cruz et al., 2020). Levando-se em consideração que a possibilidade de

um elemento se ligar ao carbono (C) determinará sua biodisponibilidade a partir do O, há uma diminuição na tendência do Te de formar compostos com o C, sendo menor o número de moléculas pertencentes ao grupo dos compostos organotelurados (COT) (Dobbin, 1900).

Especialmente devido a sua escassez, sua peculiaridade na formação de compostos e a química, é possível considerar o Te um dos elementos menos conhecidos, não só pelo meio acadêmico, mas também por todas as formas de vida conhecidas, tornando-se assim um elemento geralmente esquecido (Medina-Cruz et al., 2020). Desse modo, a presente revisão bibliográfica tem como objetivo, explanar sobre o elemento Te e suas particularidades. Além de abordar acerca de seus COT e suas diferentes formas de utilização e potenciais usos.

HISTÓRICO DO TELÚRIO (Te)

A descoberta do Te remonta a 1782, quando o químico austríaco Franz-Joseph Müller von Reichenstein isolou o elemento pela primeira vez. Von Reichenstein estava trabalhando com uma amostra de minério de ouro proveniente da mina de Zlatna, na Transilvânia, atual Romênia, quando notou a presença de um novo elemento. Ele conseguiu isolar o então elemento denominado *metalum problematicum* (futuro Te) a partir desse minério, mas inicialmente não reconheceu sua importância (Chasteen et al., 2009).

Em 1789, o cientista húngaro, Pál Kitaibel, também descobriu o então elemento desconhecido no minério de sua cidade natal, Deutsch-Pilsen, Hungria. Ele enviou seus relatórios de pesquisa a Martin Heinrich Klaproth para

comentários, obtendo uma resposta favorável acerca do novo elemento descoberto. Infelizmente para ele, seu trabalho não foi mencionado no relatório final de Klaproth, que afirmava a existência de um novo metal, já que a descoberta foi atribuída a Müller, que o encontrou 7 anos antes (Chasteen et al., 2009).

Desse modo, apenas em 1798, o cientista alemão Martin Heinrich Klaproth reconheceu o Te como um elemento químico distinto. Klaproth recebeu uma amostra de Te de von Reichenstein e realizou uma série de experimentos para investigar suas propriedades físico-químicas. Com base em suas análises, ele concluiu que o Te era de fato um novo elemento e o nomeou de acordo com sua origem. A palavra "telúrio" foi derivada do termo em latim "*tellus*", que significa "Terra". Esse nome foi escolhido para enfatizar a associação do Te com a Terra, uma vez que foi descoberto em amostras de minério provenientes do solo, no planeta Terra (Medina-Cruz et al., 2020; Nicholson, 1802).

Foi em 1869, quando o químico russo Dmitri Mendeleev propôs a tabela periódica amplamente conhecida, que o elemento Te foi reconhecido como parte do "grupo VI", atual Grupo 16, pois antes desse fato os elementos químicos não eram organizados a partir de seu número atômico e configuração eletrônica. Esse grupo, em ordem descendente, incluía os elementos O, S, Se e Te. Inicialmente, outros elementos como cromo (Cr), molibdênio (Mo), Tungstênio (W) e urânio (U) também faziam parte desse grupo, mas posteriormente foram realocados e denominados separadamente como o "grupo VIB". Ao longo do tempo, ocorreram algumas modificações nessa classificação. Em 1988, o U foi movido para a série dos actínídeos, resultando no grupo VIA composto por O, S,

231 Se, Te e Po (Dobbin, 1900; Rouvray, 2004). Essas alterações refletem o contínuo
232 desenvolvimento e refinamento da tabela periódica ao longo da história.

233 Desde então, o Te tem sido utilizado em uma variedade de aplicações
234 industriais, incluindo na produção de ligas metálicas, semicondutores e células
235 solares, por exemplo. Além da utilização em diversas atividades biológicas, como
236 atividades antitumorais, antimicrobianas, entre outras (Medina-Cruz et al., 2020).

237

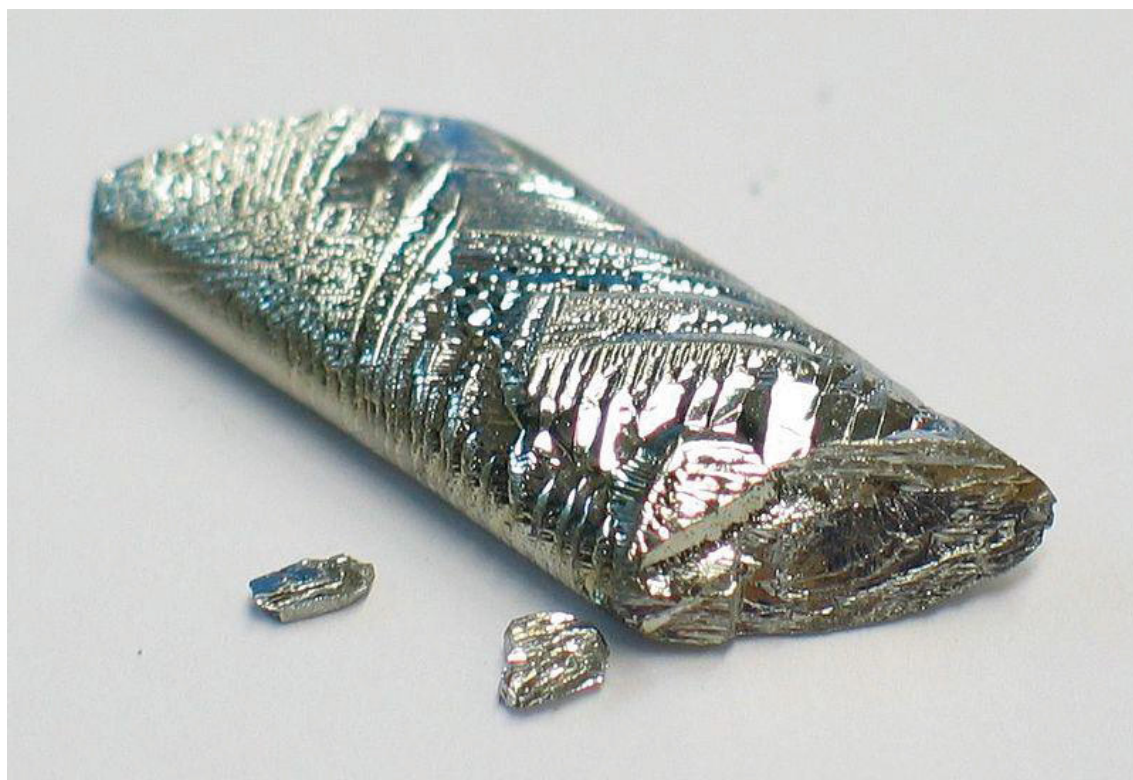
238 **PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO TELÚRIO**

239 **Propriedades físicas**

240 O Te pode ser encontrado em duas formas na natureza: a forma cristalina
241 e a como pó amorfo. O Te amorfo é um pó preto acastanhado geralmente obtido
242 por metodologias de precipitação, por exemplo: a redução de uma solução de
243 dióxido de telúrio (TeO_2) com ácido sulfuroso (H_2SO_3) (Mohanty et al., 2006).
244 Quando aquecido, Te amorfo é termodinamicamente pronto para se transformar
245 em Te cristalino, liberando cerca de 2.500 calorias. A transformação é sofrida
246 com forte influência das características do elemento, como a finura de divisão
247 quando pulverizado (Mohanty et al., 2006).

248 Por outro lado, o Te cristalino (Figura 1) é uma massa translúcida
249 quebradiça e prateada que é facilmente convertida em pó. Essa estrutura pode
250 ser obtida por sublimação do Te ou por sua formação lenta por meio de uma
251 reação de decomposição, como a observada no telureto de hidrogênio (H_2Te).
252 Além disso, o Te cristalino pode ser originado pela oxidação de uma solução
253 aquosa de um telureto alcalino à pressão atmosférica. A forma dos cristais
254 obtidos revela-se prismática na maioria dos casos (Zhu et al., 2004), e quanto à

255 estrutura cristalina, algumas fontes dizem ser hexagonal (ESPI Metals, 2019),
256 outras ortorrômbica (Johnstone, 2007) ou ainda trigonal (romboédrica) (Merck,
257 2019).



258
259 Figura 1: Telúrio cristalino, onde é possível observar sua coloração prateada e
260 com aspecto quebradiço. Fonte: Cambridge Crystallographic Data Centre
261 (CCDC, 2023).

262
263 A densidade do Te apresenta variabilidade dependendo da estrutura e do
264 método de produção: $6,0 \text{ g/cm}^3$ para o amorfo, enquanto para o cristalino varia
265 de $6,24 \text{ g/cm}^3$ após a fusão e $6,15 \text{ g/cm}^3$ após a precipitação (Shenai-Khatkhate
266 et al., 1988). Portanto, essa densidade é alterada sob a influência do calor e
267 relacionada à presença das duas formas dinâmicas (Lin et al., 2016). O Te
268 apresenta uma baixa resistência ao risco na escala de Mohs, com valor próximo
269 ao da calcita. Além disso, apresenta mau comportamento elástico quando
270 colocado sob pressão (Robert, 1988).

271 O Te funde a 449,5 °C na fase amorfa e a 452,0 °C na cristalina. Ele ferve
272 a cerca de 990 °C para a amorfa e 1390 °C para a forma cristalina, sob pressão
273 atmosférica. No entanto, ele se volatiliza em temperaturas próximas a 430 °C em
274 um vácuo de raios catódicos produzindo um vapor amarelado (Zhan e Xu, 2014).
275 Semelhante à densidade, o calor específico do sólido é variável, podendo
276 assumir valores de 0,0475 cal/(gK) para o elemento na forma cristalina e 0,0524
277 cal/(gK) para a substância amorfa (Ollivier et al., 2008).

278 Na forma sólida, o Te é um condutor de calor e eletricidade deficiente.
279 Embora o metaloide tenha muitas propriedades semelhantes ao metal, ele se
280 decompõe rapidamente e não é um bom condutor de corrente elétrica (Robert,
281 1988). Porém, dependendo da direção específica do alinhamento atômico de sua
282 estrutura, pode ser considerado um excelente semicondutor elétrico (Lin et al.,
283 2016). Esta condutividade pode ser levemente aumentada quando exposta à luz,
284 apresentando um comportamento fotocondutor, que pode ser utilizado para
285 algumas de suas aplicações mais importantes, como na função de semicondutor
286 (Dirmyer et al., 2009).

287 O Te em estado líquido é considerado um condutor elétrico relativamente
288 bom. Além disso, no ponto de congelamento, a condutância específica é cerca
289 de 15 vezes a do sólido, enquanto a 500 °C é igual a 1/6 da do mercúrio (Hg) na
290 temperatura normal (Yang et al., 2017). É observado que o Te apresenta menos
291 resistência à corrente contínua do que a uma corrente alternada de alta
292 frequência (Medina-Cruz et al., 2020).

293 Quando na sua forma cristalina, o Te mostra uma estrutura cristalina
294 composta por cadeias espirais de átomos ligados embalados em uma matriz
295 hexagonal. A estrutura cristalina leva a um alto grau de simetria que permite a

presença de formas enantiomórficas (um par de configurações relacionadas entre si como esquerda e direita, portanto consideradas como imagens espelhadas que nunca podem ser idênticas, embora qualquer reorientação seja alcançada) contendo espirais de lateralidade oposta (Brown e Forsyth, 1996; Myers et al., 2016).

Além do Te cristalino e amorfo, também é conhecida a versão coloidal desse semimetal. Na redução de soluções diluídas de dióxido de telúrio (TeO_2) usando um agente redutor ativo, como a hidrazina, hidroxilamina, ácido sulfuroso ou sais desses compostos, podem ser obtidas soluções coloidais marrons ou azuis, com partículas carregadas negativamente (Bloomer et al., 1981; Ma et al., 2018).

Propriedades químicas

De acordo com as propriedades físicas mencionadas anteriormente, o Te possui tendências de comportamento semicondutor, e suas propriedades químicas são consideradas semelhantes ao S e ao Se. No entanto, os compostos formados são menos estáveis do que os análogos de S e Se, fato esse que pode explicar o número reduzido de compostos conhecidos com Te na natureza, ser menor quando comparado com outros membros de sua família no topo da tabela periódica (Ogra et al., 2008).

Algumas das formas mais estáveis, abundantes e naturais nas quais os compostos de Te podem ser encontrados, são apresentadas abaixo:

Teluretos: Os teluretos são compostos químicos que contêm Te e um metal, como ouro (Au), prata (Ag), chumbo (Pb), cobre (Cu), entre outros. Eles são

320 frequentemente usados em eletrônica e semicondutores (Cabri, 1965; Getman,
321 1933).

322 **Telureto de hidrogênio:** O telureto de hidrogênio (H_2Te) é um gás incolor e
323 altamente tóxico que é formado pela combinação de hidrogênio (H) e Te. Ele é
324 usado em processos de deposição química de vapor para produzir filmes finos
325 de telureto de cádmio (CdTe) (Lide, 2006; Patnaik, 2003).

326 **Dióxido de telúrio:** O dióxido de telúrio (TeO_2) é um composto químico branco
327 e cristalino que é usado em cerâmica, vidro e como catalisador em reações
328 químicas (Greenwood et al., 1997; Lide, 2006).

329 **Ácidos de telúrio:** Os ácidos de Te são compostos químicos que contêm Te e
330 H. Eles são usados em síntese orgânica e como catalisadores em reações
331 químicas (Cotton et al., 1999; Lide, 2006).

332 **Telúrio na água:** A química do Te na água envolve a formação de íons telurato
333 (TeO_4^{2-}) e telurito (TeO_3^{2-}), dependendo do pH da solução (Mikhaylov et al.,
334 2016).

335 **Nitretos de telúrio:** Os nitretos de Te são compostos químicos que contêm Te e
336 nitrogênio (N). Eles são usados em eletrônica e semicondutores (Laitinen et al.,
337 1998; Massa et al., 1998).

338 **Sulfatos de telúrio:** Os sulfatos de Te são compostos químicos que contêm Te
339 e S. Eles são usados em síntese orgânica e como catalisadores em reações
340 químicas (Eagleson, 1994; Laitinen e Oilunkaniemi, 2011).

341 **Haletos de telúrio:** Os haletos de Te são compostos químicos que contêm Te e
342 halogênios, como flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) ou iodo (I). Eles são usados em

343 síntese orgânica e como catalisadores em reações químicas (Wiberg et al.,
344 2001).

345 **Compostos organotelurados:** Os compostos organotelurados são compostos
346 químicos que contêm Te e C. Eles são usados em síntese orgânica e como
347 catalisadores em reações químicas. Alguns exemplos incluem o dimetiltelureto
348 (DMTe) e o dietiltelureto (DETe) (Petragnani, 2007; Sadekov e Zakhariv, 1999).

349 O Te forma compostos orgânicos, mas com menor eficiência e quantidade
350 que o Se e o S, devido à sua natureza de semimetal. No entanto, pode exercer
351 bi e tetra valência nesses compostos. Os análogos de Te de grupos funcionais
352 organossulfurados comuns são conhecidos, como “diteluretos”, sendo esses os
353 compostos organotelurados mais comuns (Petragnani, 2007; Sadekov e
354 Zakhariv, 1999).

355

356 **METABOLISMO E MECANISMOS FISIOLÓGICOS DOS COMPOSTOS DE** 357 **TELÚRIO (TE) NO ORGANISMO**

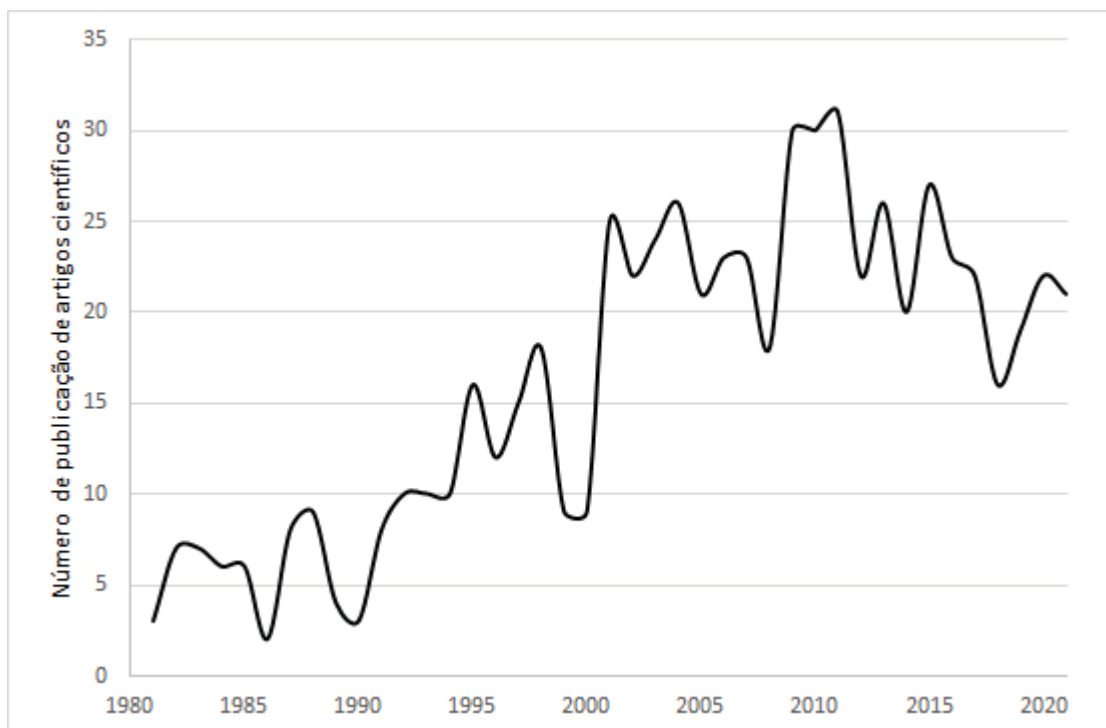
358 O metabolismo e a toxicidade relacionados ao Te em humanos e em
359 outros grandes mamíferos não foram extensivamente estudados; portanto,
360 permanecem muitas incógnitas que devem ser abordadas. Provavelmente, a
361 falta de informação e pesquisa sobre toxicidade humana se deve ao fato de o Te
362 ter sido pouco utilizado em escala industrial, portanto com perfil de baixo impacto
363 na sociedade. No entanto, Schiar et al. (2013), examinaram em seu estudo os
364 efeitos tóxicos *in vivo* de vários organocalcogênios, incluindo COT. Observaram
365 que o dicloreto de fosfonato de diorganotelúrio em todas as doses testadas não
366 modificou a atividade sérica da alanina aminotransferase (ALT) em

camundongos. Enquanto, 2-butiltelúrio furano e ditelureto de dinaftaleno na dose de 0,75 e 0,125 mmol/kg causaram um aumento nas atividades da aspartato aminotransferase (AST) e ALT. o que explica a possível toxicidade desses compostos (Schiar et al., 2013). Não foram observadas alterações significativas para os níveis de colesterol e triglicerídeos. Esses resultados sugerem que os compostos organocalcogênicos apresentam toxicidade hepática e renal e também alteram o perfil glicêmico, podendo levar a diversas complicações clínicas (Schiar et al., 2013). Por outro lado, Jamier et al. (2010) descrevem em seu trabalho avaliando estresse oxidativo em células tumorais malignas que os COT possuem um tipo de toxicidade que é altamente seletivo: células normais e saudáveis permanecem praticamente inalteradas, uma vez que mudanças em seus níveis naturalmente baixos de espécies oxidantes produzem pouco efeito.

Portanto, pesquisas acerca de sua toxicidade e preocupações relacionadas estão limitadas ao ambiente acadêmico. No entanto, isso está prestes a mudar, e rapidamente.

Embora no passado o uso de COT sintéticos fosse limitado, eles se tornaram uma promissora alternativa em diversas aplicações, conforme o evidenciado aumento de relatos na literatura acadêmica sobre o uso desses compostos (Friedman et al., 2009; Nogueira et al., 2004). Em levantamento bibliográfico dos últimos 40 anos, de janeiro de 1981 até dezembro de 2021, nas plataformas *Scielo*, *Scopus* e *Pubmed*, foi encontrado um total de 663 artigos publicados utilizando o termo de indexação *organotellurium compounds* em português, compostos organotelurados, denotando um aumento gradativo durante o período estudado (Figura 2).

391



392 Figura 2 – Linha do tempo das publicações sobre compostos organotelurados
393 disponíveis nas plataformas *Scopus*, *Scielo* e *Pubmed* entre 1981 e 2021. O
394 termo indexado utilizado para a busca foi: *organotellurium compounds*.
395

396 Uma observação crítica deve ser feita desde o início: o Te e seus
397 compostos são bastante conhecidos como tóxicos; portanto, eles têm sido
398 amplamente tratados como não adequados para o desenvolvimento de
399 medicamentos devido a essa relação inicial com toxicidade e diferentes efeitos
400 indesejados em humanos. Certamente, pesquisas até o século XIX mostraram
401 que a ingestão de compostos contendo Te, como TeO_2 ou telurito, gerava um
402 hálito com “odor desagradável de alho” associado tanto a humanos quanto a
403 animais. Manifestações clínicas mais graves podem aparecer, incluindo sabor
404 metálico, enjôo e vômito (Yarema e Curry, 2005).

405 No entanto, nenhuma toxicidade foi diretamente aplicada ao Te. Contudo,
406 existem efeitos especificamente relacionados a alguns compostos de Te,

dependendo da estrutura química em que o metaloide está presente. Por exemplo, compostos inorgânicos e orgânicos de Te não se comportam da mesma forma dentro do corpo. Além disso, o estado de oxidação tem uma forte dependência de sua bioquímica. Consequentemente, COT com grau moderado de estabilidade nas ligações Te-C são geralmente tratados como menos tóxicos em comparação com compostos inorgânicos de Te (Nogueira et al., 2004).

Os COT podem apresentar baixa toxicidade, ao associar a sua atividade antioxidante e seu efeito protetor contra danos oxidativos. Alguns estudos têm investigado a toxicidade de diteluretos de difenila, um COT, em diferentes modelos biológicos. Por exemplo, um determinado estudo demonstrou que o ditelureto de difenila diminuiu a toxicidade induzida pela daunorrubicina em fibroblastos de mamíferos (Juchem et al., 2011). Outro estudo avaliou os efeitos da N-acetilcisteína sobre a toxicidade do ditelureto de difenila no encéfalo de camundongos. Foi observado que o composto não induziu estresse oxidativo mitocondrial e ainda exibiu um efeito protetor contra o dano oxidativo (Comparsi, 2015). Além disso, Degrandi (2009) relatou que os COT podem apresentar atividade antioxidante por mimetizar a atividade da enzima glutathione peroxidase.

No entanto, é importante ressaltar que os COT podem ser tóxicos para organismos vivos (Schiavon et al., 2013), como outros compostos químicos, e que mais pesquisas são necessárias para entender completamente seus efeitos na saúde humana, animal e no meio ambiente (Kavlat e Graedel, 2013).

A química do S e do Te pode ter uma explicação para a toxicidade biológica relacionada aos materiais de Te. No entanto, a alta afinidade do Te para o Se está relacionada a algumas atividades bioquímicas do semimetal dentro do

corpo. Portanto, outro motivo de toxicidade do Te pode estar associado à ligação entre compostos de Te e Se. Eles podem ser encontrados em algumas proteínas e enzimas de Se, causando toxicidade significativa para as células humanas. Como consequência, foi levantada a hipótese de que os compostos de Te são mais propensos a se ligar ao Se do que ao S, uma vez que exibe alguma especificidade para as proteínas celulares do Se (Garberg et al., 1999).

Curiosamente, os compostos de Te podem enfraquecer a defesa antioxidante da célula, ao mesmo tempo em que produzem ativamente espécies reativas de oxigênio (ROS). Essas ROS estão relacionadas a diferentes moléculas, como superóxidos, peróxido de hidrogênio (H_2O_2) ou ozônio (O_3) (Nathan e Cunningham-Bussel, 2013). O Te, assim como outros semimetais e metais semelhantes, induz a superprodução dessas espécies que geram disfunção mitocondrial e, como consequência, as células morrem devido a um processo de apoptose (Brenneisen e Reichert, 2018; Kim et al., 2015).

Apesar de todos os mecanismos de toxicidade do Te, o corpo humano é capaz de digerir e eliminar o Te. No entanto, a via metabólica específica ainda não está totalmente compreendida. Mais uma vez, parece assemelhar-se aos caminhos do Se. Como afirmado anteriormente, o Te pode “capturar” as rotas metabólicas que são comumente usadas para os outros calcogênios, especialmente do Se. Por exemplo, após a ingestão do telurito, os ânions são transformados em telureto, provavelmente via GSTeSG, um tipo de glutathione S-transferase, e $Te(0)$, geralmente considerando processos químicos e não enzimáticos. Ao chegar ao fígado, o telureto está envolvido em um processo de metilação, causando a geração de dois compostos: dimetiltelúrio $((CH_3)_2Te)$ e trimetiltelúrio $((CH_3)_3Te^+)$. Estas espécies metiladas são possivelmente as

formas mais abundantes de Te em circulação, geralmente encontradas no rim e depois recirculadas para o baço e os pulmões. Finalmente, o Te é eliminado pela urina (principalmente como iônico, polar $(\text{CH}_3)_3\text{Te}^+$) e também pela respiração, principalmente como volátil $(\text{CH}_3)_2\text{Te}$ (Feldmann e Hirner, 1995).

Embora diferentes pesquisas sobre nanoestruturas de Te tenham demonstrado a redução da toxicidade em comparação com o material a granel, esses compostos ainda podem ter alguns problemas associados ao seu tamanho nanométrico. O Te tende a se acumular no corpo e causar efeitos citotóxicos que podem comprometer sua eficácia como agentes biomédicos. Portanto, ainda há a necessidade de encontrar uma explicação completa dos diferentes mecanismos e aplicações deste elemento particular no campo biológico.

COMPOSTOS DE TELÚRIO EM APLICAÇÕES BIOLÓGICAS

As aplicações orgânicas do semimetal Te não estão totalmente definidas e investigadas, havendo muitas incógnitas que devem ser abordadas. Pesquisas devem ser relacionadas à interação entre o elemento e alguns sistemas biológicos. O que se sabe até agora é que o Te exibiu uma série de propriedades antimicrobianas e possíveis aplicações para o desenvolvimento de drogas antitumorais. Surpreendentemente, embora o Te pertença a um grupo de elementos onipresentes em toda a vida, seu papel na biologia é limitado. O metaloide não tem função aparente em organismos procariontes e eucariontes (Ba et al., 2010). No entanto em estudos recentes, foi observado o efeito leishmanicida (Bandeira et al., 2019; Nunes et al., 2020). Bandeira et al.,

481 descrevem a atividade *in vitro* contra *Leishmania amazonensis* e a citotoxicidade
482 de diteluretos de diaril. Onde foi revelada uma forte atividade leishmanicida em
483 promastigotas e amastigotas em níveis submicromolares ($CI_{50} = 0,9$ e $0,5 \mu\text{mol}$
484 L^{-1} , respectivamente) e apresentaram índices de seletividade superiores aos do
485 medicamento de referência miltefosina.

486 Também foram descritas propriedades antimicrobianas, antioxidantes,
487 imunomoduladoras e antitumorais de alguns compostos organotelurados (Ba et
488 al., 2010; Cunha et al., 2009; Sredni, 2012; Tiekink, 2012; Urig e Becker, 2006,
489 Wieslander et al., 1998).

490 Como acontece com muitos outros elementos metálicos e semimetálicos,
491 as propriedades dos nanomateriais de Te mudaram e apresentaram diferenças
492 em relação aos encontrados em maior escala. Os nanomateriais de Te, devido à
493 sua grande área de superfície específica e ao efeito de confinamento quântico,
494 exibem propriedades físicas e químicas específicas, com uma grande variedade
495 de aplicações (Medina-Cruz et al., 2020). Algumas das principais aplicações do
496 Te na forma de nanomateriais são apresentadas e discutidas a seguir.

497 O Te quando utilizado em nanoescala demonstrou aplicações promissoras
498 na terapêutica e biomedicina, como aplicações antibacterianas (Ollivier et al.,
499 2008), antifúngicas (Zonaro et al., 2015), antitumorais (Brown et al., 2018; Sredni,
500 2012; Urig e Becker, 2006), antioxidantes (Wieslander et al., 1998),
501 imunomoduladoras e leishmanicidas (Bandeira, et al., 2019). Portanto, os
502 nanomateriais de Te, sobretudo os COT, se apresentam como um novo campo
503 de investigação para utilização na biomedicina (Ba et al., 2010; Cunha et al.,
504 2009; Tiekink, 2012).

505 **Telúrio em nanoescala como agente antimicrobiano**

506 Alguns compostos de Te demonstraram propriedades antimicrobianas em
507 uma variedade de cepas bacterianas. Por exemplo, AS101, um COT, apresentou
508 potencial atividade antibacteriana contra a espécie *Enterobacter cloacae* (Daniel-
509 Hoffmann et al., 2012). A aplicação da nanotecnologia permitiu o emprego deste
510 material como um novo agente antimicrobiano com baixa citotoxicidade
511 associada ao seu uso (Figuerola et al., 2018).

512 Pugin et al., (2014) observaram que nanoestruturas de Te sintetizadas
513 demonstraram atividade antibacteriana contra *S. aureus* e *E. coli*. Em um estudo
514 semelhante, Zare et al., (2012), relataram a atividade antimicrobiana de
515 nanopartículas de compostos telúricos sobre *Bacillus* spp., além da observação
516 de efeito bactericida sobre *Salmonella typhi* e *Pseudomonas aeruginosa*.

517 Apesar de ainda não ser definido um mecanismo estritamente
518 predeterminado, foi levantada a hipótese de que as propriedades
519 antimicrobianas dos COT podem estar relacionadas principalmente à produção
520 de ROS ou mecanismos de liberação de íons metálicos (Slavin et al., 2017). O
521 mecanismo de liberação de íon-metal é aplicado quando as nanopartículas estão
522 em solução, pois é sabido que elas tendem a se dissolver e liberar íons, esses
523 íons podem interagir com as bactérias e penetrar nas paredes, gerando
524 toxicidade que termina na morte celular do micro-organismo (Nagy et al., 2011;
525 Slavin et al., 2017).

526 Os nanomateriais de Te (nanoTe) provaram ter um grande potencial como
527 agentes antimicrobianos. Os nanoTe são uma solução alternativa ao uso
528 generalizado de antibióticos em várias populações e por apresentarem

mecanismos de ação diferentes. No entanto, a perspectiva futura de nanoestruturas de Te como agentes antimicrobianos é amplamente desconhecida. É provável que se encontrem novas estruturas de Te com baixo efeito citotóxico, desenvolvendo novos fármacos com mecanismos antibacterianos inovadores (Wang et al., 2017). Outras aplicações com Te, COT, e nanoTe devem ter espaço nas novas terapias, incluindo o controle de parasitos, fungos e outras doenças tropicais negligenciadas.

Telúrio em nanoescala como agente antitumoral

Os nanomateriais têm sido sugeridos como uma alternativa aos tratamentos bem estabelecidos para o câncer, como quimioterapia (Shewach e Kuchta, 2009), radioterapia (Baskar et al., 2012) e cirurgia (Benjamin, 2014). Essa seria uma solução potencial para superar algumas desvantagens significativas (Nakamura, 2018; Ramirez et al., 2009) e a crescente resistência às drogas quimioterápicas (Housman et al., 2014). Como resultado, esses tratamentos tradicionais não seriam mais eficazes e resultariam em aumento da mortalidade dos pacientes (Sredni, 2012).

Uma variedade de compostos COT, como AS101 ou octa-O-bis-(R,R)-tartarato ditelurano (SAS), foram relatados como potenciais agentes antitumorais (Daniel-Hoffmann et al., 2012, Sredni, 2012). Eles apresentaram uma capacidade de inativar enzimas que comprometem a atividade tumoral (Silberman et al., 2016). Adicionalmente, e de forma a potenciar o desempenho dos compostos de Te como agentes anticancerígenos, têm surgido novos nanomateriais em diferentes tamanhos e morfologias. Em estudo realizado por

553 Brown et al. (2018), nanobastões de Te sintetizados usando processos
554 hidrotérmicos e revestidos com polivinilpirrolidona (PVP) mostraram
555 propriedades anticancerígenas *in vitro*. Os produtos foram testados em células
556 de melanoma, apresentando baixa citotoxicidade para células fibroblásticas
557 dérmicas humanas.

558 Do mesmo modo que a compreensão existente sobre as propriedades
559 antimicrobianas dessas nanoestruturas, os mecanismos de ação desses
560 compostos não estão claramente definidos no tratamento antitumoral. Uma das
561 suposições é que a oxidação de resíduos de cisteína em proteínas é considerada
562 um mecanismo eficaz. Esse processo seletivo poderia atingir com sucesso
563 células tumorais (Medina-Cruz et al., 2020). Os moduladores redox, também
564 conhecidos como agentes “sensores/efetores”, baseiam-se na mistura entre alta
565 atividade e seletividade química. O objetivo é detectar células cancerígenas
566 acima das saudáveis e, portanto, acabar seletivamente com essas células sem
567 causar danos graves às células saudáveis (Fry e Jacob, 2006).

568 Investigações feitas ao longo das últimas duas décadas demonstraram
569 que um grande número de células cancerígenas se reproduz em condições de
570 estresse oxidativo (EO). Ou seja, na presença de níveis elevados de ROS e uma
571 defesa antioxidante prejudicada. Ao controlar ainda mais esse equilíbrio redox
572 perturbado, existe a possibilidade de atingir um nível crítico conhecido como
573 “limiar redox”. Que desencadeia uma cascata de sinal apoptótico que finalmente
574 termina com a morte das células cancerígenas. As concentrações de ROS, e
575 outros estressores, são geralmente baixas em células saudáveis e são menos
576 afetadas por esses mecanismos (Zhang et al., 2016). Portanto, parece que os
577 catalisadores (COT) em questão, identificam de forma seletiva uma assinatura

578 bioquímica particular de EO em células tumorais. Geram seus efeitos em
579 consequência, induzindo a apoptose dessas células (Zhang et al., 2016).

580 O composto RT-04, por exemplo, inibiu principalmente a catepsina B e,
581 portanto, foi capaz de induzir apoptose em células HL60. Sem efeitos tóxicos
582 observados em células normais da medula óssea. Os materiais que cercam
583 esses e outros compostos comparáveis oferecem um grande campo para futuras
584 investigações, bem como, para a produção de outros complexos orgânicos
585 baseados em Te (Ahmed e Zaidi, 2013; Luk et al., 1980).

586 Estudos futuros sobre as propriedades antitumorais das nanopartículas
587 de Te são necessários para elucidar os mecanismos desconhecidos de interação
588 celular dessas novas nanopartículas. Além disso, mais pesquisas, incluindo a
589 otimização dos tamanhos e morfologias de várias nanoestruturas de Te criadas,
590 são necessárias para descobrir possíveis aplicações práticas. Além disso,
591 extensos estudos aprofundados acerca da citotoxicidade permitirão
592 compreender a vasta utilidade desses compostos em aplicações terapêuticas
593 humanas e veterinárias (Huang et al., 2017).

594

595 **Telúrio em nanoescala como agente leishmanicida**

596 COT têm sido estudados quanto a sua potencial atividade leishmanicida,
597 contra parasitas do gênero *Leishmania*. A atividade desses compostos foi
598 avaliada contra diferentes espécies de *Leishmania* e seus diferentes estágios de
599 vida, como promastigotas (forma flagelada do parasita) e amastigotas (forma
600 intracelular do parasita) (Nagle et al., 2014; Bandeira et al., 2019). Estudos como
601 o de Bandeira et al., (2019) demonstraram que alguns COT possuem significativa

atividade leishmanicida. Por inibir o crescimento e a viabilidade de parasitas por meio de diferentes mecanismos, como dano ao DNA do parasita, indução de EO ou interação com alvos moleculares específicos. Entretanto, é importante ressaltar que os estudos sobre a atividade leishmanicida de COT ainda são incipientes. Sendo necessárias mais pesquisas para garantir a ampliação do conhecimento nessa área. Além disso, é necessário considerar a toxicidade e a seletividade desses compostos, o que significa sua capacidade de afetar seletivamente os parasitos, sem causar danos ao hospedeiro (Nagle et al., 2014; Bandeira et al., 2019).

COT também possuem um potencial uso na terapêutica veterinária, como o descrito em avaliações *in vivo* no tratamento de leishmaniose visceral em cães (Nunes et al., 2020). Após o estudo das propriedades farmacocinéticas de um COT (RF07), foram realizados estudos em cães naturalmente infectados com leishmaniose visceral. Após a administração do RF07, afim de avaliar parâmetros fisiopatológicos. Durante o ensaio, parâmetros hematológicos, toxicidade renal e hepática foram avaliados. A ureia sérica, a creatinina, a fosfatase alcalina, as transaminases (GOT e GPT), bem como os resultados do hemograma, foram avaliados antes da primeira administração e durante a segunda e terceira semana após o início do tratamento. Nos cães com leishmaniose visceral, o RF07 melhorou o dano hepático, regulou os níveis de GPT e diminuiu significativamente a contagem de leucócitos, promovendo sua regularização. Esses fenômenos ocorreram no final da terceira semana de tratamento. A administração de RF07 promoveu diminuição significativa nos níveis médios de GOT e GPT após a terceira semana de tratamento e não alterou significativamente os parâmetros hematológicos. A aplicação do RF07 no

627 tratamento da leishmaniose visceral sugere que seja uma alternativa à doença,
628 uma vez que a reversão dos sinais clínicos em cães com leishmaniose visceral
629 requer o uso de 0,6 mg/kg.

630

631 **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

632 O Te é conhecido desde o século XVIII como um elemento raro de
633 isolamento severo. Apesar das suas propriedades, que permitem considerá-lo
634 útil para aplicações fotocondutoras, fototérmicas, eletrônicas, entre outras,
635 muitas das suas aplicações em potencial permanecem rodeadas de incertezas.
636 Especialmente em termos de interações e atividades relacionadas com a
637 terapêutica e biomedicina. Amplamente utilizado na indústria para melhorar as
638 propriedades de outros materiais, a pesquisa associada ao desenvolvimento de
639 formas alternativas de produzi-lo ou utilizá-lo permanece em segundo plano. No
640 entanto, o futuro próximo abre um amplo leque de possibilidades ao Te e aos
641 compostos organotelurados que, hoje em dia ainda estão nos passos iniciais da
642 pesquisa acadêmica.

643

644 **Agradecimentos**

645 Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível
646 Superior - CAPES, pela bolsa de doutorado concedida a Douglas L. Vieira.

647

648

649

650 **REFERÊNCIAS**

651 AHMED, K.; ZAIDI, S.F. Treating cancer with heat: hyperthermia as promising
652 strategy to enhance apoptosis. **Journal of Pakistan Medical Association**, v. 63,
653 n. 4, p. 504, 2013.

654 BA, L.A. et al. Tellurium: an element with great biological potency and
655 potential. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 8, n. 19, p. 4203-4216, 2010.

656 BANDEIRA, P.T. et al. Diacetal Ditellurides as Highly Active and Selective
657 Antiparasitic Agents toward *Leishmania amazonensis*. **ACS Medicinal**
658 **Chemistry Letters**, v. 10, n. 5, p. 806-810, 2019.

659 BASKAR, R. et al. Cancer and radiation therapy: current advances and future
660 directions. **International Journal of Medical Sciences**, v. 9, n. 3, p. 193, 2012.

661 BENJAMIN, D.J. The efficacy of surgical treatment of cancer: 20 years
662 later. **Medical Hypotheses**, v. 82, n. 4, p. 412-420, 2014.

663 BLOOMER, W.D. et al. Astatine-211—tellurium radiocolloid cures experimental
664 malignant ascites. **Science**, v. 212, n. 4492, p. 340-341, 1981.

665 BOUROUSHIAN, M. **Electrochemistry of Metal Chalcogenides**. 1^a ed.
666 Londres: Springer Science & Business Media, 2010. 357 p.

667 BRENNEISEN, P; REICHERT, A.S. Nanotherapy and reactive oxygen species
668 (ROS) in cancer: a novel perspective. **Antioxidants**, v. 7, n. 2, p. 31, 2018.

669 BROWN, C.D. et al. Synthesis and characterization of PVP-coated tellurium
670 nanorods and their antibacterial and anticancer properties. **Journal of**
671 **Nanoparticle Research**, v. 20, p. 1-13, 2018.

- 672 BROWN, P.J.; FORSYTH, J.B. The crystal structure and optical activity of
673 tellurium. **Acta Crystallographica Section A: Foundations of**
674 **Crystallography**, v. 52, n. 3, p. 408-412, 1996.
- 675 CABRI, L.J. Phase relations in the Au-Ag-Te systems and their mineralogical
676 significance. **Economic Geology**, v. 60, n. 8, p. 1569-1606, 1965.
- 677 CCDC – Cambridge Crystallographic Data Centre. **Tellurium**. Disponível em:
678 <https://www.ccdc.cam.ac.uk/elements/tellurium/>. Acesso em: 20 de maio de
679 2023.
- 680 CHASTEEN, T.G. et al. Tellurite: history, oxidative stress, and molecular
681 mechanisms of resistance. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 33, n. 4, p. 820-
682 832, 2009.
- 683 CHIVERS, T.; LAITINEN, R.S. Tellurium: a maverick among the
684 chalcogens. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 7, p. 1725-1739, 2015.
- 685 COMPARSI, B. **Efeitos da N-acetilcisteína sobre a toxicidade do ditelureto**
686 **de difenila no encéfalo de camundongos**. 2015. 112 p. Tese (Doutorado em
687 Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica) – Universidade Federal de Santa
688 Maria, Santa Maria, Brasil.
- 689 COTTON, F.A.; et al. **Advanced inorganic chemistry**. 1^a ed. Hanói: John Wiley
690 and Sons, 1999. 1375 p.
- 691 CUNHA, R.L.O.R. et al. A glimpse on biological activities of tellurium
692 compounds. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 81, p. 393-407,
693 2009.

- 694 DANIEL-HOFFMANN, M. et al. Bactericidal activity of the organo-tellurium
 695 compound AS101 against *Enterobacter cloacae*. **Journal of Antimicrobial**
 696 **Chemotherapy**, v. 67, n. 9, p. 2165-2172, 2012.
- 697 DEGRANDI, T. **Toxicidade genética do ditelureto de difenila: um estudo**
 698 **empregando modelos biológicos procariotos e eucariotos**. 2009. 100 p.
 699 Dissertação (Mestrado em Biologia Molecular) - Universidade Federal do Rio
 700 Grande do Sul, Porto Alegre.
- 701 DIRMYER, M.R. et al. Thermal and electrical conductivity of size-tuned bismuth
 702 telluride nanoparticles. **Small**, v. 5, n. 8, p. 933-937, 2009.
- 703 DOBBIN, L. A handbook of physics and chemistry. **Edinburgh Medical Journal**,
 704 v. 7, n. 1, p. 67, 1900.
- 705 EAGLESON, M.; et al. **Concise encyclopedia chemistry**. 1ª ed. Berlim: Walter
 706 de Gruyter, 1994.
- 707 ESPI METALS. **Tellurium**. Disponível em:
 708 <http://www.espimetals.com/index.php/technical-data/253-tellurium>. Acesso em:
 709 23 maio 2023
- 710 FELDMANN, J.; HIRNER, A.V. Occurrence of volatile metal and metalloid species
 711 in landfill and sewage gases. **International Journal of Environmental**
 712 **Analytical Chemistry**, v. 60, n. 2-4, p. 339-359, 1995.
- 713 FIGUEROA, M. et al. Synthesis and antibacterial activity of metal (loid)
 714 nanostructures by environmental multi-metal (loid) resistant bacteria and metal
 715 (loid)-reducing flavoproteins. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 959, 2018.

- 716 FRIEDEN, E. The chemical elements of life. **Science American**, v. 227, n. 1, p.
717 52-60, 1972.
- 718 FRIEDMAN, M. et al. Topical treatment for human papillomavirus-associated
719 genital warts in humans with the novel tellurium immunomodulator AS101:
720 assessment of its safety and efficacy. **British Journal of Dermatology**, v. 160,
721 n. 2, p. 403-408, 2009.
- 722 FRY, F.H.; JACOB, C. Sensor/effector drug design with potential relevance to
723 cancer. **Current Pharmaceutical Design**, v. 12, n. 34, p. 4479-4499, 2006.
- 724 GARBERG, P. et al. Binding of tellurium to hepatocellular selenoproteins during
725 incubation with inorganic tellurite: consequences for the activity of selenium-
726 dependent glutathione peroxidase. **The International Journal of Biochemistry**
727 **& Cell Biology**, v. 31, n. 2, p. 291-301, 1999.
- 728 GETMAN, F.H. A study of the tellurium electrode. **Transactions of The**
729 **Electrochemical Society**, v. 64, n. 1, p. 201, 1933.
- 730 GREENWOOD, N.N.; EARNSHAW, A. **Chemistry of the Elements**. 2^a ed.
731 Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997. 1342 p.
- 732 HOUSMAN, G. et al. Drug resistance in cancer: an overview. **Cancers**, v. 6, n. 3,
733 p. 1769-1792, 2014.
- 734 HUANG, Y. et al. Current applications and future prospects of nanomaterials in
735 tumor therapy. **International Journal of Nanomedicine**, v. 12, p. 1815, 2017.
- 736 JAMIER, V. et al. Selenium-and tellurium-containing multifunctional redox agents
737 as biochemical redox modulators with selective cytotoxicity. **Chemistry–A**
738 **European Journal**, v. 16, n. 36, p. 10920-10928, 2010.

- 739 JOHNSTONE, A.H. **CRC Handbook of Chemistry and Physics**. 69^a ed. Boca
740 Raton: CRC Press Inc., 2007. 2400 p.
- 741 JUCHEM, A.L.M. et al. Efeito protetor do ditelureto de difenila na toxicidade
742 induzida pela daunorrubicina em fibroblastos de mamíferos. In: **XII Salão de**
743 **Iniciação Científica PUCRS**, 2011, Porto Alegre, RS.
- 744 KAVLAK, G.; GRAEDEL, T. E. Global anthropogenic tellurium cycles for 1940–
745 2010. **Resources, Conservation and Recycling**, v. 76, p. 21-26, 2013.
- 746 KIM, K.S. et al. Reactive oxygen species-activated nanomaterials as theranostic
747 agents. **Nanomedicine**, v. 10, n. 17, p. 2709-2723, 2015.
- 748 LAITINEN, R.S. et al. Selenium-and tellurium-containing chalcogen
749 nitrides. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 136,
750 n. 1, p. 397-412, 1998.
- 751 LAITINEN, R.S.; OILUNKANIEMI, R. **Tellurium: Inorganic Chemistry**. 1^a ed.
752 Hoboken: Wiley Library, 2011. 24 p.
- 753 LIDE, D.R. **CRC handbook of chemistry and physics**. 85^a ed. Londres: CRC
754 press, 2004. 654 p.
- 755 LIN, S. et al. Tellurium as a high-performance elemental thermoelectric. **Nature**
756 **Communications**, v. 7, n. 1, p. 10287, 2016.
- 757 LUK, K.H. et al. Hyperthermia in cancer therapy. **Western Journal of Medicine**,
758 v. 132, n. 3, p. 179, 1980.
- 759 MA, C. et al. The optical duality of tellurium nanoparticles for broadband solar
760 energy harvesting and efficient photothermal conversion. **Science Advances**, v.
761 4, n. 8, p. 94, 2018.

- 762 MASSA, W. et al. [Te₆N₈ (TeCl₄)₄] — tellurium nitride stabilized by tellurium
763 tetrachloride. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 37, n. 20, p. 2840-
764 2842, 1998.
- 765 MEDINA-CRUZ, D. et al. Tellurium, the forgotten element: A review of the
766 properties, processes, and biomedical applications of the bulk and nanoscale
767 metalloid. In: LI, B.; MORIARTY, T.F.; WEBSTER, T.; XING, M. (eds.). **Racing for**
768 **the Surface: Antimicrobial and Interface Tissue Engineering**. 1^a ed. Cham:
769 Spring Nature Switzerland, 2020. p. 723-783.
- 770 MERCK. **Index Online - Chemicals, Drugs and Biologicals - 2019**. Disponível
771 em: <https://www.rsc.org/merck-index>. Acesso em: 23 maio 2023
- 772 MIKHAYLOV, A.A. et al. Peroxide coordination of tellurium in aqueous
773 solutions. **Chemistry—A European Journal**, v. 22, n. 9, p. 2980-2986, 2016.
- 774 MOHANTY, P. et al. Large scale synthesis of highly pure single crystalline
775 tellurium nanowires by thermal evaporation method. **Journal of Nanoscience**
776 **and Nanotechnology**, v. 6, n. 11, p. 3380-3383, 2006.
- 777 MYERS, J.P. et al. The first crystal structures of six-and seven-membered
778 tellurium-and nitrogen-containing (Te—N) heterocycles: 2H-1, 4-benzotellurazin-
779 3 (4H)-one and 2, 3-dihydro-1, 5-benzotellurazepin-4 (5H)-one. **Acta**
780 **Crystallographica Section C: Structural Chemistry**, v. 72, n. 1, p. 1-5, 2016.
- 781 NAGLE, A.S. et al. Recent developments in drug discovery for leishmaniasis and
782 human African trypanosomiasis. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 22, p. 11305-
783 11347, 2014.

- 784 NAGY, A. et al. Silver nanoparticles embedded in zeolite membranes: release of
785 silver ions and mechanism of antibacterial action. **International Journal of**
786 **Nanomedicine**, p.1833-1852, 2011.
- 787 NAKAMURA, S. Radiotherapy and New Cancer Drugs-New Side Effects?. **Gan**
788 **to Kagaku Ryoho - Cancer & Chemotherapy**, v. 45, n. 3, p. 424-427, 2018.
- 789 NATHAN, C.; CUNNINGHAM, A. Beyond oxidative stress: an immunologist's
790 guide to reactive oxygen species. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, n. 5, p.
791 349, 2013.
- 792 NICHOLSON, W. **A journal of natural philosophy, chemistry and the arts**. 5^a
793 ed. Londres: William Nicholson, 1802. 161 p.
- 794 NOGUEIRA, C.W. et al. Organoselenium and organotellurium compounds:
795 toxicology and pharmacology. **Chemical Review**, v. 104, p. 6255-6285, 2004.
- 796 NUNES, A.M.V. et al. preADMET analysis and clinical aspects of dogs treated
797 with the Organotellurium compound RF07: A possible control for canine visceral
798 leishmaniasis?. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 80, p.
799 103470, 2020.
- 800 OGRA, Y. et al. Comparison of distribution and metabolism between tellurium and
801 selenium in rats. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, n. 7, p. 1507-1513,
802 2008.
- 803 OLLIVIER, P.R.L. et al. Volatilization and precipitation of tellurium by aerobic,
804 tellurite-resistant marine microbes. **Applied and Environmental Microbiology**,
805 v. 74, n. 23, p. 7163-7173, 2008.

- 806 PATNAIK, P. **Handbook of inorganic chemicals**. 1^a ed. New York: McGraw-Hill,
807 2003. 1125 p.
- 808 PETRAGNANI, N. **Tellurium in Organic Synthesis (Best Synthetic Methods)**.
809 1^a ed. Amsterdã: Academic Press, 2007.
- 810 PUGIN, B. et al. Glutathione reductase-mediated synthesis of tellurium-
811 containing nanostructures exhibiting antibacterial properties. **Applied and**
812 **Environmental Microbiology**, v. 80, n. 22, p. 7061-7070, 2014.
- 813 RAMIREZ, L.Y. et al. Potential chemotherapy side effects: what do oncologists
814 tell parents?. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 52, n. 4, p. 497-502, 2009.
- 815 ROBERT, W. **Handbook of Chemistry and Physics**. 1^a ed. Abingdon: CRC
816 Press, 1988.
- 817 ROUVRAY, D.H. Elements in the history of the Periodic Table. **Endeavour**, v. 28,
818 n. 2, p. 69-74, 2004.
- 819 SADEKOV, I.D.; ZAKHAROV, A.V. Stable tellurous and their metal
820 derivatives. **Russian Chemical Reviews**, v. 68, n. 11, p. 909, 1999.
- 821 SCHIAR, V.P.P. et al. An in vivo insight to the toxicological profile of various
822 organotellurides. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 36, n. 3, p.
823 813-818, 2013.
- 824 SHENAI-KHATKHATE, D.V. et al. Ultra-pure organotellurium precursors for the
825 low temperature MOVPE growth of II/VI compound semiconductors. **Journal of**
826 **Crystal Growth**, v. 93, n. 1-4, p. 744-749, 1988.
- 827 SHEWACH, D.S.; KUCHTA, R.D. Introduction to cancer
828 chemotherapeutics. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 7, p. 2859-2861, 2009.

- 829 SILBERMAN, A. et al. The anticancer activity of organotelluranes: potential role
830 in integrin inactivation. **Chemical Biochemistry**, v. 17, n. 10, p. 918-927, 2016.
- 831 SLAVIN, Y.N. et al. Metal nanoparticles: understanding the mechanisms behind
832 antibacterial activity. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 15, p. 1-20, 2017.
- 833 SREDNI, B. Immunomodulating tellurium compounds as anti-cancer
834 agents. **Seminars in Cancer Biology**, v. 22, n. 1, p. 60-69, 2012.
- 835 TIEKINK, E.R.T. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds:
836 Opportunities yet unrealized. **Dalton Transactions**, v. 41, n. 21, p. 6390-6395,
837 2012.
- 838 URIG, S.; BECKER, K. On the potential of thioredoxin reductase inhibitors for
839 cancer therapy. **Seminars in Cancer Biology**, v. 16, n. 1, p. 452-465, 2006.
- 840 WANG, L. et al. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and
841 prospects for the future. **International Journal of Nanomedicine**, v. 12, p. 1227,
842 2017.
- 843 WIBERG, E. **Inorganic chemistry**. 1^a ed. Amsterdã: Academic Press, 2001.
- 844 WIESLANDER, E. et al. Antioxidative properties of organotellurium compounds
845 in cell systems. **Biochemical Pharmacology**, v. 55, n. 5, p. 573-584, 1998.
- 846 YANG, T. et al. Bifunctional tellurium nanodots for photo-induced synergistic
847 cancer therapy. **ACS Nano**, v. 11, n. 10, p. 10012-10024, 2017.
- 848 YAREMA, M.C.; CURRY, S.C. Acute tellurium toxicity from ingestion of metal-
849 oxidizing solutions. **Pediatrics**, v. 116, n. 2, p. 319-321, 2005.

- 850 ZARE, B. et al. Biosynthesis and recovery of rod-shaped tellurium nanoparticles
851 and their bactericidal activities. **Materials Research Bulletin**, v. 47, n. 11, p.
852 3719-3725, 2012.
- 853 ZHAN, L.; XU, Z. State-of-the-art of recycling e-wastes by vacuum metallurgy
854 separation. **Environmental Science & Technology**, v. 48, n. 24, p. 14092-
855 14102, 2014.
- 856 ZHANG, X. et al. Silver nanoparticles: synthesis, characterization, properties,
857 applications, and therapeutic approaches. **International Journal of Molecular**
858 **Sciences**, v. 17, n. 9, p. 1534, 2016.
- 859 ZHU, Y. et al. Microwave-assisted synthesis of single-crystalline tellurium
860 nanorods and nanowires in ionic liquids. **Angewandte Chemie**, v. 116, n. 11,
861 p.1434-1438, 2004.
- 862 ZONARO, E. et al. Biogenic selenium and tellurium nanoparticles synthesized by
863 environmental microbial isolates efficaciously inhibit bacterial planktonic cultures
864 and biofilms. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, p. 584, 2015.

3. CAPÍTULO 2: ANÁLISE DE TOXICIDADE DE COMPOSTOS ORGANOTELURADOS EM MODELO *Artemia salina* (Linnaeus, 1758)

Artigo a ser submetido na revista *Archives of Veterinary Science*

ANÁLISE DE TOXICIDADE DE COMPOSTOS ORGANOTELURADOS EM MODELO *Artemia salina* (Linnaeus, 1758)

RESUMO

Compostos organotelurados (COT) têm grande diversidade estrutural, porém podem apresentar toxicidade renal, hepática e gastrintestinal. O bioensaio com *Artemia salina* é uma alternativa para determinar o efeito tóxico de novas moléculas. O objetivo do estudo foi avaliar o comportamento tóxico de três COT (COT1, COT2 e COT3) em seis concentrações diferentes, 0,02 até 0,12 mmol L⁻¹, em *A. salina*. O controle com água marinha artificial não apresentou efeito tóxico, enquanto a deltametrina apresentou 100% de letalidade. COT3 apresentou o menor valor de dose letal (DL₅₀) de 0,044 mmol L⁻¹ e maior potencial tóxico. Os compostos COT 1 e COT 2 apresentaram valores de DL₅₀ de 0,052 e 0,058 mmol L⁻¹, respectivamente apresentando diferença significativa entre si ($P \leq 0,05$). Os COT empregados no presente estudo ainda não haviam sido objeto de análise em investigações anteriores de toxicidade *in vivo* em *A. salina*. A partir dos resultados obtidos no presente estudo, existe um grande potencial desses produtos serem utilizados na terapia com doses com relativo grau de intervalo de segurança, sem apresentar toxicidade.

Palavras-chave: bioensaios; citotoxicidade; diteluretos; segurança terapêutica.

890 INTRODUÇÃO

891 Os organotelurados são compostos que contêm ligações entre átomos de
892 carbono (C) e telúrio (Te) (Robert, 1988). Eles têm sido amplamente estudados
893 devido à sua diversidade estrutural e potencial aplicação em diversas áreas,
894 como por exemplo a indústria farmacêutica. No entanto, esses compostos
895 podem apresentar toxicidade quando utilizados na terapêutica humana e
896 veterinária (Hartwig et al., 2022).

897 A toxicidade dos compostos organotelurados (COT) foi constatada com
898 efeitos negativos em vários sistemas biológicos (ex. renal, hepático e
899 gastrointestinal) (Maciel et al., 2000; Meotti et al., 2003; Sailer et al., 2004). Além
900 disso, os COT podem ser tóxicos para o sistema nervoso central e o sistema
901 cardiovascular. Desse modo, é importante a realização de estudos acerca da
902 toxicidade desses compostos (Ávila et al., 2008; Nogueira et al., 2004) para
903 futuras aplicações terapêuticas. No entanto, também é descrito que em doses
904 seguras podem ser utilizados como agentes antimicrobianos, antioxidantes,
905 imunomoduladores e antitumorais (Al-Thaher et al., 2015; Cunha et al., 2009;
906 Sredni, 2012; Tiekink, 2012; Urig e Becker, 2006, Wieslander et al., 1998;
907 Nogueira et al. (2004).

908 A investigação dos efeitos tóxicos dos COT é necessária, afim de
909 minimizar os riscos à saúde humana e animal associados a esses compostos,
910 desse modo bioensaios utilizando *Artemia salina* são uma alternativa para
911 desvendar o efeito tóxico dessas moléculas. *A. salina* é um microcrustáceo
912 pertencente à Ordem Anostracea que ocorre naturalmente em ambientes de
913 água salgada, incluindo lagos salgados, mares, oceanos e estuários em todo o
914 mundo. A espécie apresenta um mecanismo adaptativo que lhe permite

sobreviver em ecossistemas com grandes variações sazonais, com a capacidade de tolerar salinidades que variam de 3,5 a 70% (Boone e Baas-Becking, 1931; Lee e Park, 2020). Esse invertebrado, é amplamente utilizado como alimento vivo para peixes e outros crustáceos, e também é utilizado como modelo experimental para a avaliação de toxicidade *in vivo* (Lewan et al., 1992; Shokry et al., 2021).

A. salina apresenta quatro estágios durante seu desenvolvimento (ovo, náuplio, metanáuplio e adulto). Seus ovos eclodem em aproximadamente 24 h sob condições ambientais adequadas (Kuenen e Baas-Becking, 1938; Riisgård et al., 2015). O uso desta espécie como modelo experimental apresenta diversas vantagens, incluindo baixo custo e simplicidade de execução, uma vez que não requer métodos assépticos ou equipamentos especiais, facilitando sua utilização em laboratórios de rotina (Shokry et al., 2021). Além disso, os resultados deste bioensaio geralmente apresentam boa eficiência e correlação com os resultados de toxicidade *in vitro* (Shokry et al., 2021) utilizados para avaliar atividades de toxicidade celular e farmacológica. Sugerindo que este teste pode ser usado como uma primeira análise do potencial citotóxico de novos compostos (Shokry et al., 2021). O objetivo do presente trabalho foi determinar o comportamento tóxico de três COT a partir de bioensaios utilizando *A. salina*.

MATERIAL E MÉTODOS

Compostos organotelurados

Foram utilizados três COT fornecidos pelo Laboratório de Síntese Química e Enzimática do Departamento de Química da Universidade Federal do

Paraná, UFPR. Foram eles, o 4,4'-ditelurodibenzaldeído dioxima ($C_{14}H_{12}N_2O_2Te_2$), o 1,2-bis(4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelureto ($C_{18}H_{18}O_4Te_2$) e o 4,4'-diteluretodibenzaldeído ($C_{14}H_{10}O_2Te_2$), denominados COT1, COT2 e COT3, respectivamente (Figura 1). Todos os compostos estão incluídos no grupo dos diteluretos de diarila.

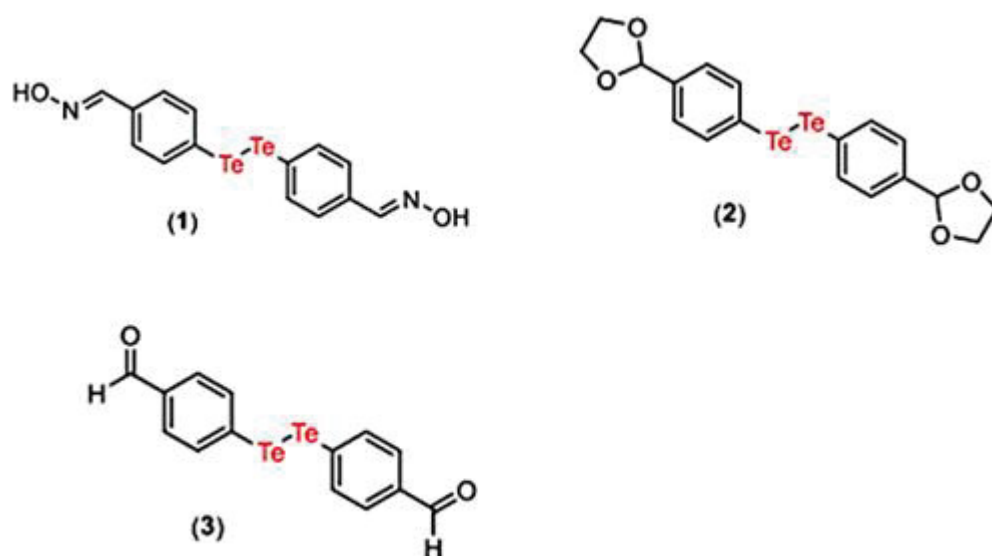


Figura 1 – Compostos organotelurados utilizados no teste de toxicidade frente a *Artemia salina*: (1) COT1 ($C_{14}H_{12}N_2O_2Te_2$), (2) COT2 ($C_{18}H_{18}O_4Te_2$) e (3) COT3 ($C_{14}H_{10}O_2Te_2$).

Síntese dos compostos organotelurados

A síntese do COT1 foi realizada da seguinte forma: Em um balão de fundo redondo e agitação magnética, foram adicionados 0,25 mmol do carbonilado de interesse (COT1 = 0,116 g), o cloridrato de hidroxilamina (1,2 mmol = 83 mg) em etanol (1 mL) e solução aquosa de NaOH (8,2 mmol = 329 mg dissolvido em 0,2 mL de água destilada). A reação foi mantida sob refluxo até consumo total do material de partida (2 h), quando o solvente foi removido sob pressão reduzida.

Em seguida, adicionou-se água destilada (10 mL), a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (3x com 5 mL) e o precipitado filtrado à vácuo. O composto foi obtido em alto grau de pureza, sem necessidade de outras etapas de purificação, com rendimento de 72% e coloração alaranjada (Zugman, 2022).

A síntese do COT2 foi realizada da seguinte forma: Em um balão de 25 mL, acoplado a um condensador de refluxo, foi solubilizado 1 mmol do acetal de interesse (COT2 = 0,553 g) em 15 mL de acetona juntamente com o ácido *p*-toluenossulfônico (*p*TSA) (catalítico). O meio reacional foi mantido sob refluxo e agitação por 2 h. Após esse período, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi solubilizado em acetato de etila (20 mL), lavado com solução saturada de NaHCO₃ (10 mL), solução saturada de NaCl (2x com 10 mL), seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. As amostras foram purificadas via recristalização por efeito anti-solvente, com solução supersaturada em diclorometano/hexano (1:3) e obteve-se rendimento de 33% e coloração avermelhada (Zugman, 2022).

A síntese do COT3 foi realizada da seguinte forma: Em um balão de fundo redondo e agitação magnética, foram adicionados 0,25 mmol do carbonilado de interesse (COT3 = 0,116 g), o cloridrato de hidroxilamina (1,2 mmol = 83 mg) em etanol (1 mL) e solução aquosa de NaOH (8,2 mmol = 329 mg dissolvido em 0,2 mL de água destilada). A reação foi mantida sob refluxo até consumo total do material de partida (2 h), quando o solvente foi removido sob pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se água destilada (10 mL), a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (3x com 5 mL) e o precipitado filtrado à vácuo. O composto foi obtido em alto grau de pureza, sem necessidade de outras etapas de purificação, com rendimento de 84% e coloração alaranjada (Zugman, 2022).

982 **Teste de toxicidade *in vivo* utilizando *Artemia salina***

983 A atividade tóxica dos COT foi avaliada a partir do teste de letalidade
984 frente à *A. salina*, baseando-se na metodologia adaptada de Meyer et al., (1982).
985 Os ovos foram colocados em um aquário contendo água com 38g/L de sal
986 marinho artificial (Red Sea, Eilat, Israel) sob aeração constante e temperatura
987 controlada (26-30°C) (Apêndice IA). Após 48 h de incubação, ocorreu a eclosão
988 das larvas de *A. salina*. Dez metanúplios por grupo foram coletados e
989 transferidos para placas de 24 poços contendo 0,02; 0,04; 0,06; 0,08; 0,1 e 0,12
990 mmol L⁻¹ dos COT (Apêndice IB).

991 O grupo controle negativo foi preparado apenas com água do mar artificial
992 e o controle positivo foi preparado com deltametrina 25% (Butox, Merck Sharp &
993 Dohme, Campinas, Brasil). Os ensaios foram realizados em triplicata. Após 24 h
994 em contato com os COT, foi realizada a contagem do número de larvas vivas,
995 sendo consideradas mortas aquelas que permaneceram imóveis por mais de 15
996 segundos após agitação da placa (Apêndice IC). A partir desse valor foi calculada
997 a dose letal onde 50% das *A. salina* morreram (DL₅₀).

998

999 **Análise estatística**

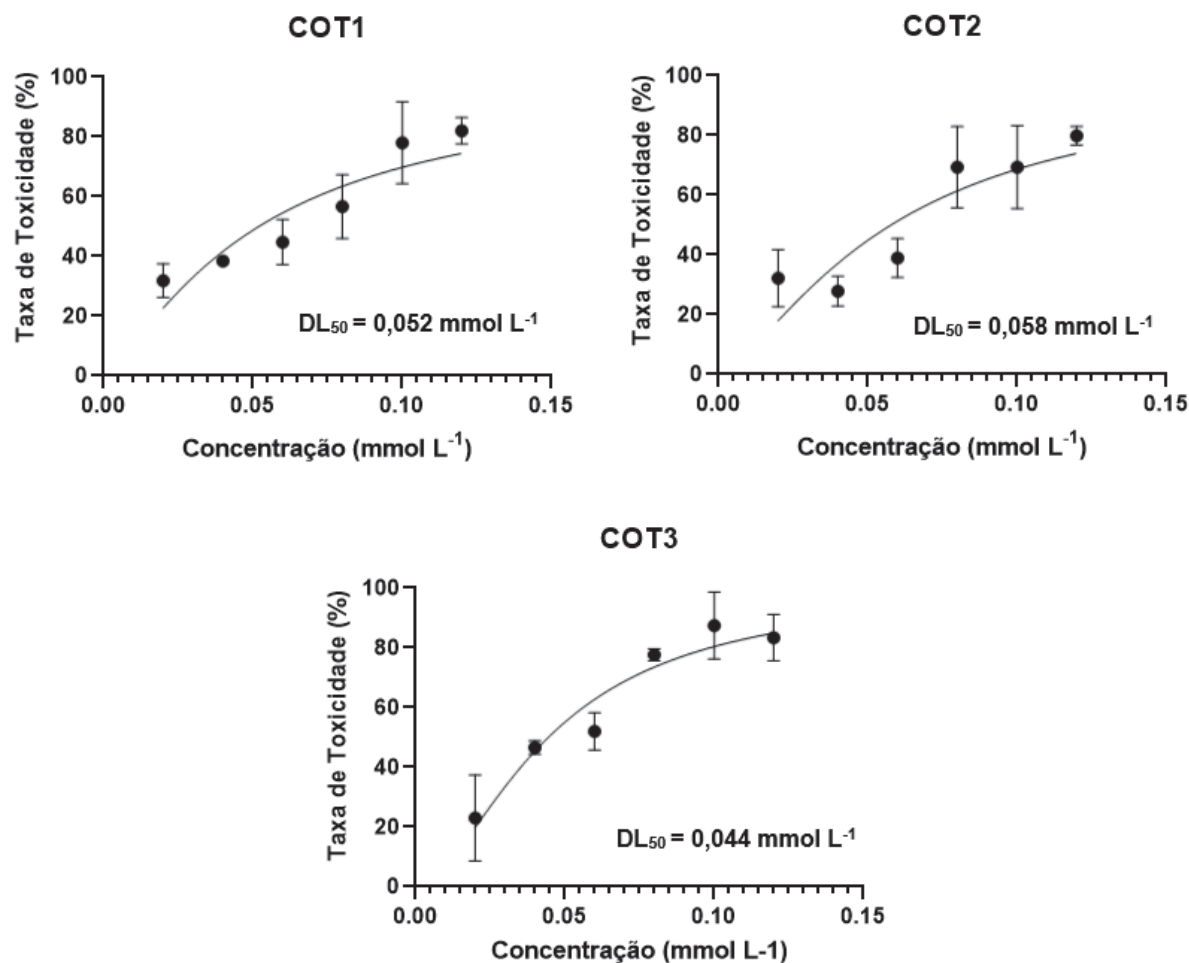
1000 O cálculo de toxicidade dos produtos foi realizado com a fórmula:
1001 Toxicidade = N° total de metanúplios x 100 / N° de metanúplios mortos. Os
1002 resultados do teste de toxicidade foram avaliados por análise de variância
1003 unilateral (ANOVA), seguido pelo teste de comparação múltipla de Tukey. As
1004 diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para $P \leq 0,05$. As
1005 concentrações dos COT que eliminaram 50% dos metanúplios de *A. salina*,

expressas como DL_{50} , foram calculadas por meio de equações lineares (r^2) obtidas com o GraphPad Prism 9 (San Diego, EUA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Houve efeito concentração-dependente para todos os tratamentos. Os dados de DL_{50} e do coeficiente de determinação (r^2) dos compostos COT1, COT2 e COT3 estão dispostos na Figura 2 e Tabela 1, respectivamente. Como esperado, o controle com água marinha artificial não apresentou efeito tóxico contra *A. salina*. O controle com deltametrina apresentou 100% de letalidade.

Os tratamentos com COT1, COT2 e COT3 não apresentaram diferença significativa entre si ($P \leq 0,05$) para as mesmas concentrações (Tabela 1). Os grupos COT1 e COT2 não apresentaram diferença estatística de taxa de toxicidade nas concentrações entre 0,02 até 0,06 mmol L⁻¹. Assim, pode-se constatar que a dose de 0,06 mmol L⁻¹ foi a maior dose, com o menor potencial tóxico para esses dois compostos. Em contraste, o COT3 apresentou a maior dose com potencial tóxico na concentração (0,02 mmol L⁻¹). As diferenças estatísticas nas diferentes concentrações estão apresentadas na Tabela 1.



1023

1024 Figura 2 – Curva de toxicidade (%) dos compostos COT1 (C₁₄H₁₂N₂O₂Te₂), COT2
 1025 (C₁₈H₁₈O₄Te₂) e COT3 (C₁₄H₁₀O₂Te₂) no teste de toxicidade frente a *Artemia*
 1026 *salina*.

1027

1028 Contudo, COT3 foi o composto que apresentou o menor valor de DL₅₀,
 1029 sendo 0,044 mmol L⁻¹, portanto, o composto com maior potencial tóxico para
 1030 utilização na terapêutica. Enquanto que os compostos COT1 e COT2
 1031 apresentaram valores de DL₅₀ levemente superior (0,052 e 0,058 mmol L⁻¹,
 1032 respectivamente). Os produtos organotelurados empregados no presente estudo
 1033 ainda não haviam sido objeto de análise em investigações anteriores utilizando
 1034 o microcrustáceo *A. salina*.

1035

Tabela 1 – Toxicidade (%) e desvio padrão (DP) dos compostos COT1 ($C_{14}H_{12}N_2O_2Te_2$), COT2 ($C_{18}H_{18}O_4Te_2$) e COT3 ($C_{14}H_{10}O_2Te_2$) no teste de toxicidade *in vivo* utilizando *Artemia salina*.

	COT1		COT2		COT3	
[mmol L ⁻¹]	Eficácia	DP	Eficácia	DP	Eficácia	DP
0,02	31,9 ^A	± 5,7	32,2 ^A	± 9,6	23,1 ^A	± 14,4
0,04	38,5 ^A	± 1,3	27,8 ^A	± 5,0	46,6 ^B	± 2,3
0,06	44,8 ^{AB}	± 7,6	39,0 ^A	± 6,5	52,0 ^B	± 6,3
0,08	56,7 ^B	± 10,7	69,4 ^B	± 13,6	77,7 ^C	± 2,0
0,10	78,0 ^{BC}	± 13,7	69,4 ^B	± 13,8	87,4 ^C	± 11,2
0,12	82,1 ^C	± 4,4	79,9 ^B	± 3,2	83,4 ^C	± 7,8
r²	0,97		0,88		0,90	

*Os compostos não apresentaram diferença significativa entre si ($P > 0,05$), quando avaliados nas mesmas concentrações nas linhas. Letras diferentes na mesma coluna, indica diferença estatística significativa ($P \leq 0,05$) entre as concentrações.

A literatura científica apresenta uma lacuna em relação a dados acerca da toxicidade de compostos telúricos, especialmente organotelurados em humanos e animais. Existem informações conflitantes que descrevem esses compostos como sendo menos tóxicos, quando comparados a compostos à base de selênio (Se) (Abramovitch, 1983). No entanto, outros estudos relacionam efeitos neuro, hepato e nefrotóxicos associados ao uso de COT (Nogueira et al., 2004). É importante destacar que a maioria dessas pesquisas associou os efeitos deletérios desses compostos com valores de DL_{50} mais elevados. Também vale ressaltar que essas comparações são empíricas e que diferentes COT podem ser mais ou menos tóxicos dependendo do modelo experimental utilizado.

COT são frequentemente utilizados como agentes eliminadores de radicais livres (Ávila et al., 2006; Ávila et al., 2008; Capperucci et al., 2021). O dietil-2-fenil-2-telurofenil vinilfosfonato (DEPTV) é um composto com baixa toxicidade *in vitro* e *in vivo*, que possui atividade antioxidante contra a peroxidação lipídica induzida pelo ferro (Ávila et al., 2008). Em estudo realizado por Ávila et al., (2008), foi avaliada a capacidade antioxidante e protetora

mitocondrial do COT, denominado DEPTV, contra o ácido quinolínico (QA) e nitroprussiato de sódio (SNP), bem como suas ações no sistema glutamatérgico em cérebros de ratos Wistar adultos. Os dados demonstraram que o DEPTV apresentou atividade antioxidante contra o QA e o SNP em concentrações micromolares. Além disso, quando testado em concentrações antioxidantes ($10 \mu\text{mol L}^{-1}$), o composto não afetou a viabilidade mitocondrial e a captação de glutamato em fatias de córtex cerebral, hipocampo e estriado. Nem a liberação de glutamato em preparações sinaptossomais e a ligação de glutamato em preparações de membrana. Isso foi evidenciado pela diminuição da peroxidação lipídica e pela proteção contra a disfunção mitocondrial induzida pelo SNP (Ávila et al., 2008). Esses resultados sugerem que o COT pode atuar como antioxidante no sistema nervoso central *in vitro*, sem efeitos no sistema glutamatérgico. Apresentando mais uma possibilidade de uso de COT na terapêutica humana e veterinária. Nesse caso, ele poderá ser utilizado como um neuroprotetor seguro, devido à sua atividade de eliminação de radicais livres no cérebro sem alterar a função mitocondrial.

Em um estudo com camundongos, Maciel et al. (2000) relataram toxicidade (neuro, hepato e nefrotoxicidade) causada por um ditelureto apenas na faixa de DL_{50} entre 5 e $10 \mu\text{mol L}^{-1}$. Esses dados sugerem que os COT possuem uma grande faixa de concentração segura quando utilizados em doses adequadas. Em outro estudo, sobre a toxicidade de diteluretos em mamíferos, Meotti et al. (2003) definiram que a DL_{50} em camundongos apresentou um valor médio de $0,15 \text{ mmol L}^{-1}/\text{Kg}$. Comparativamente com ambos os estudos citados anteriormente, o presente trabalho apresentou uma faixa de segurança relativamente menor baseada no valor de DL_{50} .

No entanto, os dados apresentados no Capítulo 3 (D.L. Vieira, dados não publicados) utilizando os compostos COT1, COT2 e COT3 para avaliar o efeito anti-helmíntico em larvas de *Haemonchus contortus* as concentrações ideais para uso de forma eficiente foram as concentrações 0,038 mmol L⁻¹ (COT1), 0,049 mmol L⁻¹ (COT2) e 0,040 mmol L⁻¹ (COT3), valores esses que se apresentaram dentro da margem de segurança da DL₅₀ dos compostos supracitados. Esse fato demonstra o potencial para uso seguro dessas moléculas na terapêutica antiparasitária. É importante ressaltar que o presente estudo foi realizado com metanúplios de *A. salina*, e que ainda é necessário a realização de outras avaliações de citotoxicidade como em células de cultivo celular e testes em hospedeiros-alvo.

Outro exemplo de uso seletivo e seguro de produtos com COT foi apresentado por Petreni et al. (2022). Os autores descreveram a síntese e a avaliação da atividade biológica de novos inibidores da anidrase carbônica contendo grupamentos organotelurados. Esses compostos foram capazes de inibir seletivamente a isoforma IX da anidrase carbônica. Essa isoforma está presente em células tumorais hipóxicas, e ao mesmo tempo apresentaram baixa toxicidade para células saudáveis. O COT mais promissor testado no estudo supracitado (denominado 7c) apresentou um alto índice de seletividade, onde demonstrou efeitos citotóxicos significativos em linhagens celulares cancerígenas, sem indicar toxicidade para células saudáveis. Esses COT também foram testados em células fibroblásticas normais de humanos (NHDF Cells, *Normal Human Dermal Fibroblasts*) e não apresentaram citotoxicidade significativa em comparação com as células cancerígenas de melanoma humano (MeWo Cells) e de hepatocarcinoma humano (HepG2 Cells). Denotando o uso

1110 seguro de COT nas mais diversas formas de terapêutica, como por exemplo a
1111 terapia oncológica (Petreni et al., 2022). Os efeitos citotóxicos para NHDF foram
1112 apenas em concentrações próximas a 0,1 mmol L⁻¹, enquanto que para as
1113 células MeWo este composto foi citotóxico em 0,07 mmol L⁻¹, apresentando
1114 efeito citotóxico pronunciado em células tumorais em concentrações muito mais
1115 baixas.

1116 Em comparação direta do presente estudo com a literatura supracitada
1117 (Meotti et al. 2003, Petreni et al., 2022), os compostos COT1, COT2 e COT3
1118 apresentaram uma margem de segurança ainda maior com valores de
1119 concentração inibitória de 50% (CI₅₀) frente a *H. contortus* menores que a
1120 margem de segurança avaliada pela DL₅₀ nos ensaios com metanaúplios de *A.*
1121 *salina*. No entanto, é importante ressaltar que estudos adicionais são
1122 necessários para avaliar a toxicidade desses compostos em outras linhagens de
1123 células normais e em ensaios clínicos antes que possam ser considerados para
1124 uso terapêutico.

1125

1126 CONCLUSÃO

1127 O presente estudo analisou novas moléculas de COT em teste de
1128 toxicidade com *A. salina*, que ainda não haviam sido estudadas em investigações
1129 anteriores de toxicidade *in vivo* neste microcrustáceo. Os resultados mostraram
1130 que os COT testados não apresentaram diferença significativa entre si em
1131 termos de toxicidade. O COT3 apresentou o menor valor de DL₅₀, indicando
1132 maior potencial de toxicidade. No entanto, é importante considerar que a
1133 toxicidade desses compostos pode variar de acordo com o modelo experimental

1134 utilizado. Portanto, são necessários mais estudos para avaliar a citotoxicidade
1135 desses compostos em culturas de células e testes em hospedeiros-alvo. Porém,
1136 de forma promissora, o estudo demonstrou o potencial uso terapêutico dessas
1137 moléculas, uma vez que apresentaram concentrações dentro da margem de
1138 segurança da DL₅₀.

1139

1140 **Agradecimentos**

1141 Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível
1142 Superior - CAPES, pela bolsa de doutorado concedida a Douglas L. Vieira.

1143

1144 **Notas informativas**

1145 Os procedimentos envolvendo animais foram aprovados pelo Comitê de Ética no
1146 Uso de Animais (CEUA) do Setor de Ciências Agrárias, Curitiba, PR, Brasil, sob
1147 o protocolo nº 039/2021.

1148

1149 **REFERÊNCIAS**

1150 ABRAMOVITCH, R.A. **Reactive intermediates**. 3^a ed. New York: Springer
1151 Science & Business Media, 1983. 640 p.

1152 AL-THAHER, F.S. et al. *In vitro* antimicrobial activity of organotellurium
1153 compounds on some microorganisms isolated from *Cyprinus*
1154 *carpio*. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**,
1155 v. 4, n. 7, p. 76-81, 2015.

- 1156 ÁVILA, D.S. et al. Diethyl 2-phenyl-2 tellurophenyl vinylphosphonate: an
1157 organotellurium compound with low toxicity. **Toxicology**, v. 224, n. 1-2, p. 100-
1158 107, 2006.
- 1159 ÁVILA, D.S. et al. An organotellurium compound with antioxidant activity against
1160 excitotoxic agents without neurotoxic effects in the brain of rats. **Brain Research**
1161 **Bulletin**, v. 76, n. 1-2, p. 114-123, 2008.
- 1162 BOONE, E; BAAS-BECKING, L.G.M. Salt effects on eggs and nauplii of *Artemia*
1163 *salina* L. **The Journal of General Physiology**, v. 14, n. 6, p. 753, 1931.
- 1164 CAPPERUCCI, A. et al. Synthesis of functionalised organochalcogenides and *in*
1165 *vitro* evaluation of their antioxidant activity. **Bioorganic Chemistry**, v. 110, p.
1166 104812, 2021.
- 1167 CUNHA, R.L.O.R. et al. A glimpse on biological activities of tellurium
1168 compounds. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 81, p. 393-407,
1169 2009.
- 1170 HARTWIG, D. et al. Semisynthetic bioactive organoselenium and organotellurium
1171 compounds. In: LENARDÃO, E.J.; SANTI, C.; PERIN, G.; ALVES, D. (eds).
1172 **Organochalcogen Compounds**. 1^a ed. Amsterdã: Elsevier, 2022. p. 253-289.
- 1173 KUENEN, D.J.; BAAS-BECKING, L.G.M. Historical notes on *Artemia salina*
1174 (L.). **Zoologische Mededelingen**, v. 20, n. 18, p. 222-230, 1938.
- 1175 LEE, J.; PARK, J.S. Tolerance at the genetic level of the brine shrimp *Artemia*
1176 *salina* to a wide range of salinity. Preprint. Kyungpook: Kyungpook National
1177 University, 2020.

- 1178 LEWAN, L. et al. The use of *Artemia salina* in toxicity testing. **Alternatives to**
1179 **Laboratory Animals**, v. 20, n. 2, p. 297-301, 1992.
- 1180 MACIEL, E.N. et al. Diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride differentially
1181 affect δ -aminolevulinate dehydratase from liver, kidney, and brain of
1182 mice. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 14, n. 6, p. 310-
1183 319, 2000.
- 1184 MEOTTI, F.C. et al. Potential renal and hepatic toxicity of diphenyl diselenide,
1185 diphenyl ditelluride and Ebselen for rats and mice. **Toxicology Letters**, v. 143, n.
1186 1, p. 9-16, 2003.
- 1187 MEYER, B.N. et al. Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant
1188 constituents. **Planta Medica**, v. 45, n. 05, p. 31-34, 1982.
- 1189 NOGUEIRA, C.W. et al. Organoselenium and organotellurium compounds:
1190 toxicology and pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, p. 6255-6286,
1191 2004.
- 1192 PETRENI, A. et al. Carbonic anhydrase inhibitors bearing organotelluride
1193 moieties as novel agents for antitumor therapy. **European Journal of Medicinal**
1194 **Chemistry**, v. 244, p. 114811, 2022.
- 1195 RIISGÅRD, H.U. et al. Adaptation of the brine shrimp *Artemia salina*
1196 (Branchiopoda: Anostraca) to filter-feeding: effects of body size and temperature
1197 on filtration and respiration rates. **Journal of Crustacean Biology**, v. 35, n. 5, p.
1198 650-658, 2015.
- 1199 ROBERT, W. **Handbook of Chemistry and Physics**. 1^a ed. Abingdon: CRC
1200 Press, 1988.

- 1201 SAILER, B.L. et al. Organotellurium compound toxicity in a promyelocytic cell line
1202 compared to non-tellurium-containing organic analog. **Toxicology in Vitro**, v. 18,
1203 n. 4, p. 475-482, 2004.
- 1204 SHOKRY, A. et al. Acute toxicity assessment of polyaniline/Ag
1205 nanoparticles/graphene oxide quantum dots on *Cypridopsis vidua* and *Artemia*
1206 *salina*. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 5336, 2021.
- 1207 SREDNI, B. Immunomodulating tellurium compounds as anti-cancer agents.
1208 **Seminars in Cancer Biology**, v. 22, n. 1, p.60-69, 2012.
- 1209 TIEKINK, E.R.T. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds:
1210 Opportunities yet unrealised. **Dalton Transactions**, v. 41, n. 21, p. 6390-6395,
1211 2012.
- 1212 URIG, S.; BECKER, K. On the potential of thioredoxin reductase inhibitors for
1213 cancer therapy. **Seminars in Cancer Biology**, v. 16, n. 1, p. 452-465, 2006.
- 1214 WIESLANDER, E. et al. Antioxidative properties of organotellurium compounds
1215 in cell systems. **Biochemical Pharmacology**, v. 55, n. 5, p. 573-584, 1998.
- 1216 ZUGMAN, T.T.B. **Dicalcogenetos diarílicos funcionalizados: avaliação do**
1217 **potencial antiparasitário contra *Leishmania* spp.** 2022. 126 p. Dissertação
1218 (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

**4. CAPÍTULO 3: DESEMPENHO DE COMPOSTOS ORGANOTELURADOS
SOBRE ISOLADO MULTIRRESISTENTE DE *Haemonchus contortus*
(Rudolphi, 1803)**

Artigo a ser submetido na revista *Archives of Veterinary Science*

**DESEMPENHO DE COMPOSTOS ORGANOTELURADOS SOBRE ISOLADO
MULTIRRESISTENTE DE *Haemonchus contortus* (Rudolphi, 1803)**

RESUMO

Ruminantes são afetados por um grande número de parasitos, como o *Haemonchus contortus*. O controle destes é comumente realizado com o uso constante de anti-helmínticos, o que propiciou a seleção de parasitos resistentes. O objetivo deste estudo foi determinar o efeito de compostos organotelurados (COT) *in vitro* contra larvas de terceiro estágio (L3) de *H. contortus* multirresistentes, incluindo a ivermectina. A análise da coprocultura revelou a presença de 96% de *H. contortus*. Foi realizado o teste de inibição da migração larval (TIML). Três compostos organotelurados (COT1, COT2 e COT3) foram preparados em seis concentrações (0,02 a 0,12 mmol L⁻¹) em triplicata. Os compostos apresentaram concentrações inibitórias de 50% (CI₅₀) entre 0,038 e 0,049 mmol L⁻¹ com atividade concentração-dependente sobre *H. contortus*. No entanto, os compostos não apresentaram diferença significativa entre si ($P \leq 0,05$). O coeficiente de determinação foi $\geq 0,77$ para todos os compostos. Os compostos testados possuem grande potencial para desenvolvimento de produto antiparasitário, sendo utilizado em baixas concentrações e contra

1243 isolados de parasitos resistentes. O desenvolvimento de produtos com COT
1244 pode ser uma alternativa tecnológica bastante promissora para combater
1245 parasitos que apresentam resistência múltipla.

1246 **Palavras-chave:** anti-helmínticos; diteluretos; novos anti-helmínticos; teste de
1247 inibição da migração larval.

1248

1249 **INTRODUÇÃO**

1250 O telúrio (Te) é um calcogênio, grupo que inclui oxigênio (O), enxofre (S)
1251 e selênio (Se), que se apresenta estável e sólido (Trindade et al., 2019). Te é
1252 considerado um metaloide por apresentar características de metais e não-metals
1253 (Chasteen et al., 2009; Ogra 2017). O elemento Te foi descoberto em 1782 pelo
1254 mineralogista Müller von Reichenstein, três décadas e meia antes do Se, outro
1255 metaloide mais leve (Chasteen et al., 2009; Trindade et al., 2019). Ao contrário
1256 do Se, S e O, o Te não está presente em funções fisiológicas da biologia celular
1257 de mamíferos (Larner, 1995). Diversos trabalhos científicos relataram a presença
1258 de Te em fluídos corporais de animais desta subclasse (Chasteen et al., 2009;
1259 Trindade et al., 2019). Proteínas contendo Te não são encontradas em células
1260 de seres humanos, no entanto o elemento é identificado em proteínas de
1261 leveduras, fungos e bactérias na forma de telurometionina e telurocisteína
1262 (Bienert et al., 2008).

1263 Te possui compostos derivados inorgânicos e orgânicos, ambos os
1264 grupos com potencial atrativo para o desenvolvimento de novas tecnologias,
1265 devido à grande diversidade de aplicações terapêuticas e tecnológicas (Sato et
1266 al. 2019; Wang et al. 2020; Pessoto et al., 2021). Os derivados orgânicos de Te
1267 possuem ao menos uma ligação Telúrio-Carbono em sua estrutura, sendo

denominados compostos organotelurados (COT) (Pietrasiak e Togni 2017; Teixeira et al. 2018). Os COT compreendem os grupos dos teluróis derivados divalentes, diorganoditelurídeos e diorganoteluretos, além de derivados hipervalentes como trihaletos e dihaletos organoteluricos, entre outros (Cunha et al., 2009). A maioria dos efeitos biológicos dos COT está relacionada à reatividade com grupos tiol (Pessoto et al. 2007; Yokomizo et al. 2015).

Atividades biológicas de COT também foram estudadas, como inibidores potentes de proteases de cisteína e seu efeito em sistemas associados à atividade dessas enzimas (Cunha et al., 2005, 2009). Em estudos recentes, foi observado efeito leishmanicida (Bandeira et al., 2019; Nunes et al., 2020). Também foram descritas propriedades antimicrobianas, antioxidantes, imunomoduladoras e antitumorais de alguns compostos (Ba et al., 2010; Cunha et al., 2009; Sredni, 2012; Tiekink, 2012; Urig e Becker, 2006, Wieslander et al., 1998). Muito embora não existam muitos dados com atividades biológicas para os COT, existe grande expectativa de sua potencial ação na terapia de patologias importantes, incluindo terapias na medicina veterinária.

A criação de pequenos ruminantes no Brasil possui alguns entraves para sua expansão, devido ao manejo sanitário insuficiente (Rogério et al., 2016). A criação desses animais vem crescendo a cada ano, caracterizando-se como uma alternativa econômica para pequenos e médios produtores. As exportações de produtos da ovinocultura e caprinocultura somaram em 2018 um total de US\$ 21.2 milhões, superando em 24,7% o valor do mesmo período do ano anterior (EMBRAPA, 2018). No entanto o modelo de criação predominante no país apresenta baixos índices de produtividade, devido principalmente a precária

1292 nutrição e manejo sanitário, incluindo a alta taxa de mortalidade de animais
1293 (Almeida et al., 2010; Rogério et al., 2016).

1294 O parasitismo gastrointestinal é um dos fatores que fragilizam os animais
1295 (Sprenger et al., 2013). A infecção por *Haemonchus contortus*, helminto parasito,
1296 consolida-se como a principal doença gastrointestinal, causando sinais de
1297 anorexia, apatia, aumento da conversão alimentar, comprometimento da função
1298 reprodutiva, diminuição da produção, perda de peso e morte de animais
1299 infectados de até 20% em ovinos (Sprenger et al., 2016; Molento, 2004). O
1300 controle das helmintoses em pequenos ruminantes é comumente efetuado com
1301 o uso constante de medicamentos antiparasitários, com pouca ou nenhuma
1302 orientação técnica e conhecimento epidemiológico (Andrade et al., 2014). Esta
1303 forma de uso propiciou a seleção e o desenvolvimento de populações de *H.*
1304 *contortus* resistente, bem como da deposição de resíduos dos fármacos no meio
1305 ambiente (Fortes e Molento, 2013).

1306 A ivermectina é um antiparasitário semissintético com mecanismo de ação
1307 relacionado à alteração da motilidade das larvas, atuando como agonista de
1308 ligantes dos canais de cloro ativados pelo glutamato em células neuronais e
1309 musculares (Laing et al., 2017). Porém, ao longo dos anos, foi descrito o
1310 aumento da resistência parasitária, principalmente de *H. contortus*. Este fato tem
1311 motivado pesquisas para o desenvolvimento de novos produtos anti-helmínticos
1312 (Molento 2009; Campos et al., 2017; Bortoluzzi et al. 2020).

1313 Atualmente, a inovação de produtos farmacêuticos está evoluindo graças
1314 aos avanços de ferramentas biotecnológicas. Estas tecnologias fizeram com que
1315 as terapias convencionais fossem gradualmente substituídas por formas de
1316 dosagem flexíveis e bem desenvolvidas (Dolenga et al., 2022; Seyfried et al.,

2022; Dolenga et al., 2023). Em razão das vantagens (ex. COT) e das dificuldades (ex. resistência dos parasitos aos medicamentos) apresentadas acima, o desenvolvimento de novas tecnologias torna-se necessário. Os COT podem ser estruturas promissoras para o desenvolvimento de novos agentes para o tratamento de parasitoses em ruminantes, dentre elas a causada por *H. contortus* multirresistente. O presente trabalho tem por objetivo avaliar a atividade anti-helmíntica de COT sobre larvas de *H. contortus*.

MATERIAL E MÉTODOS

Compostos organotelurados

Foram utilizados três COT fornecidos pelo Laboratório de Síntese Química e Enzimática do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná, UFPR. Foram eles, o 4,4'-ditelurodibenzaldeído dioxima ($C_{14}H_{12}N_2O_2Te_2$), 1,2-bis(4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelureto ($C_{18}H_{18}O_4Te_2$) e 4,4'-diteluretodibenzaldeído ($C_{14}H_{10}O_2Te_2$), denominados COT1, COT2 e COT3, respectivamente (Figura 1). Todos os compostos estão incluídos no grupo dos diteluretos de diarila.

Síntese dos compostos organotelurados

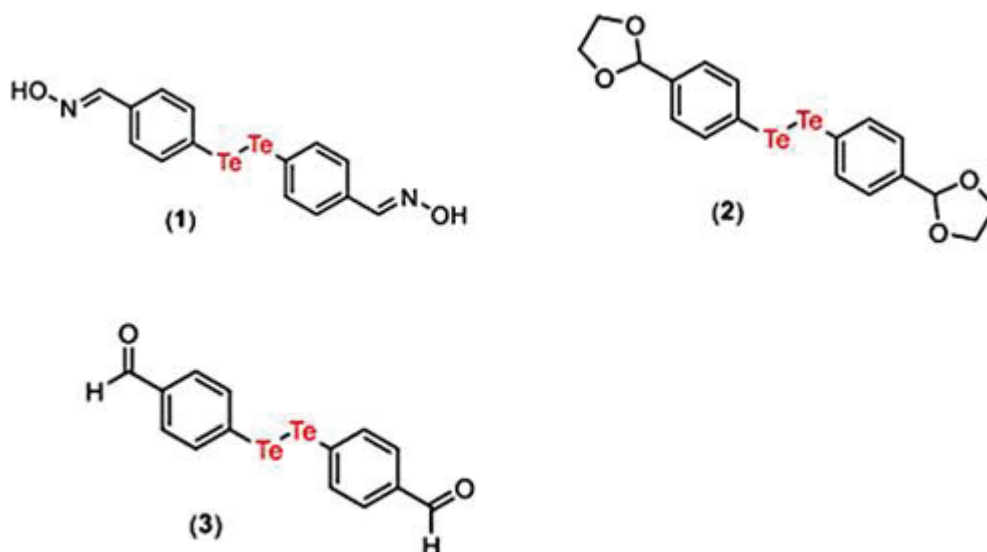
A síntese do COT1 foi realizada da seguinte forma: Em um balão de fundo redondo e agitação magnética, foram adicionados 0,25 mmol do carbonilado de interesse (COT1 = 0,116 g), o cloridrato de hidroxilamina (1,2 mmol = 83 mg) em etanol (1 mL) e solução aquosa de NaOH (8,2 mmol = 329 mg dissolvido em 0,2 mL de água destilada). A reação foi mantida sob refluxo até consumo total do material de partida (2 h), quando o solvente foi removido sob pressão reduzida.

Em seguida, adicionou-se água destilada (10 mL), a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (3x com 5 mL) e o precipitado filtrado à vácuo. O composto foi obtido em alto grau de pureza, sem necessidade de outras etapas de purificação, com rendimento de 72% e coloração alaranjada (Zugman, 2022).

A síntese do COT2 foi realizada da seguinte forma: Em um balão de 25 mL, acoplado a um condensador de refluxo, foi solubilizado 1 mmol do acetal de interesse (COT2 = 0,553 g) em 15 mL de acetona juntamente com o ácido *p*-toluenossulfônico (*p*TSA) (catalítico). O meio reacional foi mantido sob refluxo e agitação por 2 h. Após esse período, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi solubilizado em acetato de etila (20 mL), lavado com solução saturada de NaHCO₃ (10 mL), solução saturada de NaCl (2x com 10 mL), seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida. As amostras foram purificadas via recristalização por efeito anti-solvente, com solução supersaturada em diclorometano/hexano (1:3) e obteve-se rendimento de 33% e coloração avermelhada (Zugman, 2022).

A síntese do COT3 foi realizada da seguinte forma: Em um balão de fundo redondo e agitação magnética, foram adicionados 0,25 mmol do carbonilado de interesse (COT3 = 0,116 g), o cloridrato de hidroxilamina (1,2 mmol = 83 mg) em etanol (1 mL) e solução aquosa de NaOH (8,2 mmol = 329 mg dissolvido em 0,2 mL de água destilada). A reação foi mantida sob refluxo até consumo total do material de partida (2 h), quando o solvente foi removido sob pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se água destilada (10 mL), a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (3x com 5 mL) e o precipitado filtrado à vácuo. O composto foi obtido em alto grau de pureza, sem necessidade de outras etapas de purificação, com rendimento de 84% e coloração alaranjada (Zugman, 2022).

1367



1368

1369 Figura 1 – Compostos organotelurados COT1 ($C_{14}H_{12}N_2O_2Te_2$), COT2
1370 ($C_{18}H_{18}O_4Te_2$) e COT3 ($C_{14}H_{10}O_2Te_2$) utilizados *in vitro* contra larvas de
1371 *Haemonchus contortus*.

1372

1373 Teste de inibição da migração larval (TIML)

1374 Foi obtida autorização prévia para o uso de animais no Comitê de Ética
1375 no Uso de Animais da Universidade Federal do Paraná sob o nº 039/2021.
1376 Amostras de fezes utilizadas para obtenção das larvas foram coletadas de
1377 fêmeas adultas de ovinos naturalmente infectados com parasitos gastrintestinais
1378 provenientes do Laboratório de Pesquisa de Ovinos e Caprinos, LAPOC/UFPR.
1379 As fezes foram coletadas diretamente do reto dos animais, com contagem de
1380 ovos de parasitos por grama (OPG) superior a 600. Em seguida, foi realizada
1381 coprocultura para obtenção e identificação de larvas de terceiro estagio (L3)
1382 (Apêndice IIA). Foi obtido 96% de *H. contortus*. O isolado deste parasito foi
1383 caracterizado como resistente a ivermectina, closantel, albendazol e nitroxinil em

1384 teste de redução da contagem de ovos nas fezes, com eficácia de 47, 67, 53 e
1385 83%, respectivamente (Catelli et al., 2010).

1386 O TIML foi realizado segundo Demeler et al. (2010) com modificações. As
1387 L3 obtidas nas coproculturas passam por processo de baermenização, que
1388 consistiu na seleção de larvas viáveis a partir da passagem por um funil de
1389 Baermann com um sistema de filtro com malha de 25 μm que retém as larvas
1390 mortas ou com baixa motilidade (Apêndice IIB). As L3 viáveis então foram
1391 desembainhadas utilizando hipoclorito de sódio (1%) por 10 min. Logo após, as
1392 L3 foram lavadas quatro vezes com água destilada sob centrifugação (5 min a
1393 1400 G), quantificadas e adicionadas em placas de 24 poços ($\cong$ 200
1394 larvas/poço). Foram testados 3 produtos organotelurados (COT1, COT2 e
1395 COT3) em concentrações seriadas de 0,02; 0,04; 0,06; 0,08; 0,10 e 0,12 mmol
1396 L^{-1} . Além dos controles com ivermectina 1% e água destilada. Todos os testes
1397 foram realizados em triplicata. A primeira incubação foi de 24 h a 27° C (Apêndice
1398 IIC). Em seguida, todas as soluções contendo as larvas, (COT, controle positivo
1399 e controle negativo) foram transferidas para aparatos com malha de 25 μm
1400 previamente preparados. Esses aparatos foram incubados pela segunda vez, a
1401 27° C, sob fonte de luz de 150 MHz para estimular a motilidade larval (Apêndice
1402 IID). Após 24 h, a solução foi transferida para tubos de 50 mL e centrifugada a
1403 140 g por 2 min. Uma alíquota de 2 mL foi transferida da decantação de cada
1404 poço para uma placa de 24 poços. As contagens de larvas foram realizadas sob
1405 microscopia óptica (Apêndice IIE).

1406

1407

1408 **Análise estatística**

1409 O cálculo de eficácia dos produtos foi feito com a fórmula baseada em
1410 Molento e Prichard (2001): Percentual de (%) eficiência = $(B - AB) \times 100$, onde B
1411 corresponde ao controle negativo e A corresponde ao número médio de larvas
1412 que migraram após a incubação. Os resultados do TIML foram avaliados por
1413 análise de variância unilateral (ANOVA), seguido pelo teste de comparação
1414 múltipla de Tukey. As diferenças foram consideradas estatisticamente
1415 significativas para $P \leq 0,05$. As concentrações dos compostos que inibiram 50%
1416 da migração das larvas, expressas como CI_{50} , foram calculadas por meio de
1417 equações lineares (r^2) obtidas pela linearização das curvas de atividade no
1418 GraphPad Prism 9 (San Diego, EUA).

1419

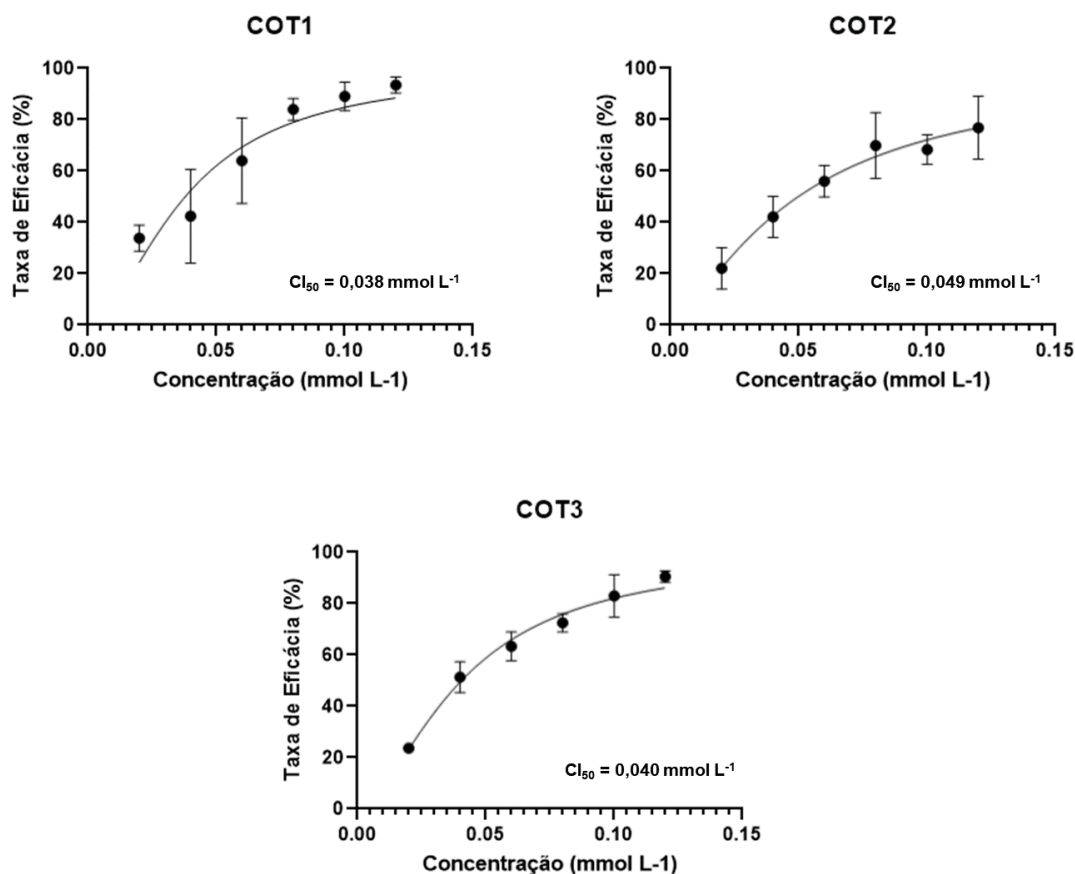
1420 **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

1421 Os resultados da CI_{50} e do coeficiente de determinação (r^2) dos compostos
1422 COT1, COT2 e COT3 estão dispostos na Figura 2 e Tabela 1, respectivamente.
1423 Como esperado, o controle negativo não apresentou efeito contra *H. contortus*.
1424 Ivermectina apresentou CI_{50} de 0,81 nmol L⁻¹ e eficácia de 82,9% na
1425 concentração de 8 nmol L⁻¹.

1426 Os compostos COT1, COT2 e COT3 não apresentaram diferença
1427 significativa entre si nas mesmas concentrações ($P \leq 0,05$) (Tabela 1). Todos os
1428 compostos apresentaram a maior eficácia na maior concentração. No entanto,
1429 COT1 apresentou o menor valor de CI_{50} , sendo 0,038 mmol L⁻¹ e maior eficácia
1430 (93,6%) na concentração de 0,12 mmol L⁻¹. Enquanto que o composto COT2
1431 apresentou o maior valor de CI_{50} (0,049 mmol L⁻¹ $\pm$ 0,08) e menor eficácia

1432 (76,9%) na mesma concentração. COT3 apresentou CI_{50} de $0,040 \text{ mmol L}^{-1}$ ($\pm$
 1433 $0,04$) e eficácia de 90,56%.

1434



1435 Figura 2 – Curva da eficácia (%) dos compostos COT1 ($C_{14}H_{12}N_2O_2Te_2$), COT2
 1436 ($C_{18}H_{18}O_4Te_2$) e COT3 ($C_{14}H_{10}O_2Te_2$), usando o teste de inibição da migração
 1437 larval (TIML), contra larvas de terceiro estágio de *Haemonchus contortus*.

1438

1439 Os COT utilizados no presente trabalho são moléculas inéditas para
 1440 avaliação de atividade anti-helmíntica. Os dados do TIML revelaram a efetiva
 1441 interferência concentração-dependente na redução da taxa de migração de L3
 1442 contra isolados multirresistentes de *H. contortus*.

1443

1444 Tabela 1 – Eficácia (%) e desvio padrão (DP) dos compostos COT1
 1445 ($C_{14}H_{12}N_2O_2Te_2$), COT2 ($C_{18}H_{18}O_4Te_2$) e COT3 ($C_{14}H_{10}O_2Te_2$) no teste de inibição
 1446 da migração larval, contra larvas de terceiro estágio de *Haemonchus contortus*.

	COT1		COT2		COT3	
[mmol L ⁻¹]	Eficácia	DP	Eficácia	DP	Eficácia	DP
0,02	33,8 ^A	± 5,1	22,2 ^A	± 8,1	23,7 ^A	± 0,0
0,04	42,4 ^{AB}	± 18,2	42,2 ^B	± 8,0	51,4 ^B	± 6,1
0,06	64,0 ^{BC}	± 16,6	56,1 ^{BC}	± 6,1	63,4 ^C	± 5,6
0,08	84,1 ^{CD}	± 4,2	69,9 ^{CD}	± 12,9	72,5 ^{CD}	± 3,5
0,10	89,2 ^{DE}	± 5,6	68,4 ^D	± 5,8	83,0 ^{DE}	± 8,3
0,12	93,6 ^E	± 3,1	76,9 ^D	± 12,2	90,6 ^E	± 2,2
r²	0,80		0,85		0,95	

1447 *Os compostos não apresentaram diferença significativa entre si ($P > 0,05$), quando avaliados
 1448 nas mesmas concentrações nas linhas. Letras diferentes na mesma coluna, indica diferença
 1449 estatística significativa ($P \leq 0,05$) entre as concentrações.

1450

1451 Os dados na literatura acerca da toxicidade de compostos telúricos,
 1452 especialmente COT, ainda são escassos. Há informações contrastantes que
 1453 descrevem esses compostos como menos tóxicos, quando comparados com
 1454 compostos baseados em Se (Abramovitch, 1983). Outros trabalhos relacionam
 1455 efeitos neuro, hepato e nefrotóxicos associados com o uso de COT (Nogueira et
 1456 al., 2004). Vale ressaltar que a grande parte dessas pesquisas associa os efeitos
 1457 deletérios desses compostos com Cl_{50} muito maiores que as encontradas no
 1458 presente estudo. Por exemplo, Maciel et al. (2000) em seu estudo com
 1459 camundongos, relatam toxicidade (neuro, hepato e nefrotoxicidade) ocasionadas
 1460 por um ditelureto apenas em Cl_{50} na faixa entre 5 a 10 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Esta informação
 1461 indica uma grande margem de segurança desses compostos quando utilizados
 1462 nas doses adequadas. Em outro trabalho acerca da toxicidade de diteluretos em
 1463 mamíferos, Meotti et al. (2003) definiram que a dose letal de 50% (DL_{50}) em
 1464 camundongos foi ainda maior, com um valor médio de 0,15 $\text{mmol L}^{-1}/\text{kg}$. Os
 1465 mesmos COT utilizados no presente estudo foram previamente testados em
 1466 *Artemia salina* para determinar a toxicidade onde foi observada as DL_{50} de 0,052,

1467 0,058 e 0,044 mmol L⁻¹, nos COT1, COT2 e COT3, respectivamente (Capítulo 2,
1468 D. L. Vieira, dados não publicados). Com base nesses dados é possível afirmar
1469 que todos os COT utilizados apresentam CI₅₀ abaixo das doses com potencial
1470 de toxicidade, denotando a possibilidade de uso na terapêutica anti-helmíntica
1471 contra *H. contortus*. É importante ressaltar que nosso estudo envolveu larvas de
1472 parasitos em experimento *in vitro*, sendo necessário iniciar testes em
1473 hospedeiros alvos.

1474 Em relação a curva resposta encontrada nos três diteluretos de diarila
1475 (COT1, COT2 e COT3) testados, foi possível observar que a partir da
1476 concentração acima de 0,12 mmol L⁻¹, todos os compostos apresentam um platô
1477 e consequente estabilidade no efeito. Trabalhos descrevendo efeito anti-
1478 helmíntico de COT sobre *H. contortus* não foram publicados até o momento. No
1479 entanto, outros trabalhos avaliando efeitos antiparasitários, como atividade
1480 leishmanicida e plasmodicida, demonstram padrão semelhante (Lima et al.,
1481 2009; Pimentel et al., 2012; Maluf et al., 2016; Nunes et al., 2020). Esse fator
1482 corrobora com o uso desejado da menor dose efetiva, diminuindo
1483 significativamente o risco de efeitos tóxicos em um potencial hospedeiro que
1484 receba tratamento.

1485 Maluf et al. (2016) relatam em seu estudo sobre o efeito plasmodicida de
1486 três derivados organotelurados, significativa redução na parasitemia em testes
1487 *in vitro* sobre *Plasmodium falciparum*. Os autores determinaram valores de CI₅₀
1488 entre 0,2 e 3,7 µmol L⁻¹, sendo que nenhum dos compostos causou hemólise ou
1489 diminuição significativa na viabilidade das células endoteliais, na faixa de
1490 concentração usada para o ensaio de inibição. Lima et al. (2009) investigaram o
1491 efeito leishmanicida de um COT em ensaio *in vitro* sobre formas amastigotas e

promastigotas, *in vivo* em camundongos Balb/c infectados com *Leishmania amazonenses*. Foi observado que o composto se mostrou tóxico para esse tripanossomatídeo em ambos os testes. Os melhores resultados foram obtidos após a administração intralesional de COT (720 µg/kg/dia), quando os camundongos apresentaram atraso significativo no desenvolvimento de lesões cutâneas e diminuição do número de parasitos nas lesões. Além disso, diferenças significativas na patologia tecidual consistiram principalmente em não acúmulo expressivo de células inflamatórias e estruturas bem preservadas no tecido da pele dos camundongos tratados. Esses dados indicam um efeito terapêutico adequado, sem acarretar em danos ao hospedeiro (Lima et al., 2009). Esses achados destacam o fato da aparente potência dos COT, juntamente com sua estrutura relativamente simples, representando um novo caminho para o desenvolvimento de medicamentos para combater doenças parasitárias.

Os compostos COT1 até COT3 possuem um grande potencial para redução de carga parasitária e baixa toxicidade terapêutica, pois possuem valores de CI_{50} relativamente baixos e em concordância com outros trabalhos utilizando moléculas do mesmo grupo. Por exemplo, um estudo realizado em 2012, para determinar o efeito leishmanicida em hamsters-sírios infectados com *L. chagasi*, foi possível observar a ação de um COT sobre a atividade da catepsina B de formas amastigotas (Pimentel et al., 2012). Neste mesmo experimento, foi observado que a dose de 5,4 µmol L⁻¹ apresentou redução de 99,6% na carga parasitária, sendo capaz de destruir *L. chagasi* em doses não tóxicas ao hospedeiro (Pimentel et al., 2012).

Assim como o potencial para uso em terapêutica veterinária observado nos compostos COT1, COT2 e COT3 testados no presente estudo. Nunes et al. (2020) investigaram o efeito e potencial farmacológico de um COT para uso em terapêutica veterinária em cães. Animais com sintomatologia clínica de leishmaniose visceral, avaliando parâmetros fisiológicos e clínicos dos animais submetidos ao tratamento. Os cães foram distribuídos em 4 grupos com injeções intraperitoneais de 0,6 mg/kg diárias durante 3 semanas. Durante o ensaio, foram avaliados parâmetros hematológicos, toxicidade renal e hepática como: ureia sérica, creatinina, fosfatase alcalina, transaminases (ALT e AST). Ao final do tratamento, foi observada a melhora do dano hepático causado pela infecção por *Leishmania*, além da regulação dos níveis de ALT e AST e diminuição do quadro de leucocitose. O uso do COT não alterou de forma significativa nenhum dos parâmetros hematológicos, corroborando ainda mais com a competência que esse grupo de compostos possui para desenvolvimento de novos antiparasitários (Nunes et al., 2020).

Muito embora não tenha sido testado neste trabalho, um potencial uso dos COT é sua utilização na formulação de nanocápsulas, pois essa configuração de fármacos proporciona um modo diferente de administração e distribuição de princípios-ativos, com o potencial ainda maior de reduzir suas concentrações finais (Ferreira et al., 2020). Produtos nanoencapsulados apresentam ainda diversas vantagens como: maior eficácia terapêutica, liberação progressiva e controlada do princípio-ativo, proteção da substância ativa de degradações por diminuir seu contato com o restante da formulação proporcionando um maior desempenho, diminuição significativa da toxicidade e maior tempo de permanência na circulação de um fármaco (Cervi et al., 2021; Ferreira et., 2020).

A preocupação com a resistência dos medicamentos parasitários é mundial e uma outra possibilidade de uso de COT é sua utilização em combinação com outras drogas anti-helmínticas. A ivermectina e albendazol, são os produtos mais utilizados para controle do *Haemonchus* spp. em ruminantes e apresentam grande circulação nacional. O uso de produtos em associação é uma estratégia alternativa vantajosa e conhecida para controle de parasitos resistentes, ampliando o espectro de ação (Entrocasso et al., 2008). Tanto ivermectina como albendazol são produtos que já demonstraram efeito sinérgico ou aditivo quando associados com outras moléculas (Miller e Craig, 1996; Entrocasso et al., 2008; Bortoluzzi et al., 2020). No entanto, novos experimentos são necessários para compreender potenciais interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas da associação de produtos antiparasitários já conhecidos, associados com COT.

CONCLUSÃO

Tendo em vista a necessidade de inovação e desenvolvimento de produtos antiparasitários, devido principalmente a resistência parasitária aos medicamentos, testes com os COT são uma oportunidade extraordinária. Todos os compostos apresentaram atividade concentração-dependente sobre *H. contortus*. Este produto teria a característica de ser utilizado em baixas concentrações e contra isolados de parasitos resistentes. Estudos futuros serão realizados para determinar o efeito desses compostos sobre diferentes fases parasitárias, outras espécies de parasitos, testes *in vivo* e ensaios de toxicidade, assim como o uso em combinação com produtos comerciais.

1565 **Agradecimentos**

1566 Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível
1567 Superior - CAPES, pela bolsa de doutorado concedida a Douglas L. Vieira.

1568

1569 **Notas informativas**

1570 Os procedimentos envolvendo animais foram aprovados pelo Comitê de Ética no
1571 Uso de Animais (CEUA) do Setor de Ciências Agrárias, Curitiba-PR, Brasil, sob
1572 o protocolo nº 039/2021.

1573

1574 **REFERÊNCIAS**

1575 ABRAMOVITCH, R.A. **Reactive intermediates**. 3^a ed. New York: Springer
1576 Science & Business Media, 1983. 640 p.

1577 ALMEIDA, A.C. et al. Perfil sanitário dos rebanhos caprinos e ovinos no Norte de
1578 Minas Gerais. **Comunicata Scientiae**, v. 1, n. 2, p. 161-161, 2010.

1579 ANDRADE, F.D. et al. Anthelmintic action of the hydroalcoholic extract of the root
1580 of *Tarenaya spinosa* (Jacq.) Raf. for *Haemonchus contortus* control in
1581 sheep. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, n. 10, p. 942-946, 2014.

1582 BA, L.A. et al. Tellurium: an element with great biological potency and
1583 potential. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 8, n. 19, p. 4203-4216, 2010.

1584 BANDEIRA, P.T. et al. Diacetal Ditellurides as Highly Active and Selective
1585 Antiparasitic Agents toward *Leishmania amazonensis*. **ACS Medicinal**
1586 **Chemistry Letters**, v. 10, n. 5, p. 806-810, 2019.

- 1587 BIENERT, G.P. et al. Metalloids: essential, beneficial or toxic? Major intrinsic
1588 proteins sort it out. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 33, n. 1, p. 20-26, 2008.
- 1589 BORTOLUZZI, B. B. et al. Fitoterapia no controle de parasitos gastrintestinais de
1590 ruminantes: ênfase no gênero *Mentha* e seus componentes bioativos. **Ars**
1591 **Veterinaria**, v. 36, n. 4, p. 253-270, 2020.
- 1592 CAMPOS, K.F.D. et al. Efficacy of different anthelmintics on the control of
1593 gastrointestinal parasites of sheep. In: **54th Meeting of the Brazilian Society of**
1594 **Animal Science.**, 2017, Viçosa. Annals... Viçosa: Sociedade Brasileira de
1595 Ciência Animal, 2017, p.1034.
- 1596 CATELLI, Z.E. et al. Resistencia anti-helmintica múltipla em trichostrongilideos
1597 de ovinos. In: **16º Congresso Brasileiro de Parasitologia Veterinária.**, 2010,
1598 Campo Grande. Anais... Campo Grande: Colégio Brasileiro de Parasitologia
1599 Veterinária, 2010, p.75.
- 1600 CERVI, V.F. et al. Pullulan film incorporated with nanocapsules improves
1601 pomegranate seed oil anti-inflammatory and antioxidant effects in the treatment
1602 of atopic dermatitis in mice. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 609, p.
1603 121144, 2021.
- 1604 CHASTEEN, T.G. et al. Tellurite: history, oxidative stress, and molecular
1605 mechanisms of resistance. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 33, n. 4, p. 820-
1606 832, 2009.
- 1607 CUNHA, R.L.O.R. et al. Tellurium-based cysteine protease inhibitors: evaluation
1608 of novel organotellurium (IV) compounds as inhibitors of human cathepsin
1609 B. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 3, p. 755-760, 2005.

- 1610 CUNHA, R.L.O.R. et al. A glimpse on biological activities of tellurium
1611 compounds. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 81, p. 393-407,
1612 2009.
- 1613 DEMELER, J. et al. Standardization of the larval migration inhibition test for the
1614 detection of resistance to ivermectin in gastro intestinal nematodes of
1615 ruminants. **Veterinary Parasitology**, v. 174, n. 1-2, p. 58-64, 2010.
- 1616 DOLENGA, C.J.R. et al. Acaricidal effect of major compounds to control
1617 *Rhipicephalus microplus* (Canestrini, 1887) in dairy cows and possible
1618 alternatives for reversing multidrug resistance. **Revista Brasileira de**
1619 **Parasitologia Veterinária**, v. 31, p. e005422, 2022.
- 1620 DOLENGA, C.J.R. et al. Copper chloride and copper sulphate in combination with
1621 nitroxylin against gastrointestinal nematodes of ruminants: a possible hitchhiking
1622 synergic effect at low concentrations. **International Journal for Parasitology**, v.
1623 53, n. 3, p. 177-183, 2023.
- 1624 EMBRAPA. **Boletim do Centro de Inteligência e Mercado de Caprinos e**
1625 **Ovinos: Análise de conjuntura do mercado de caprinos e ovinos: sinais,**
1626 **tendências e desafios**. Sobral: Embrapa, 2018. 23 p.
- 1627 ENTROCASSO, C. et al. Clinical efficacy assessment of the albendazole–
1628 ivermectin combination in lambs parasitized with resistant
1629 nematodes. **Veterinary Parasitology**, v. 155, n. 3-4, p. 249-256, 2008.
- 1630 FERREIRA, L.M. et al. Xanthan gum-based hydrogel containing nanocapsules
1631 for cutaneous diphenyl diselenide delivery in melanoma therapy. **Investigational**
1632 **New Drugs**, v. 38, n. 3, p. 662-674, 2020.

- 1633 FORTES, F.S.; MOLENTO, M.B. Resistência anti-helmíntica em nematoides
1634 gastrintestinais de pequenos ruminantes: avanços e limitações para seu
1635 diagnóstico. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, p. 1391-1402, 2013.
- 1636 LAING, R. et al. Ivermectin—old drug, new tricks?. **Trends in Parasitology**, v. 33,
1637 n. 6, p. 463-472, 2017.
- 1638 LARNER, A.J. How does garlic exert its hypocholesterolaemic action? The
1639 tellurium hypothesis. **Medical Hypotheses**, v. 44, n. 4, p. 295-297, 1995.
- 1640 LIMA, C.B.C. et al. A novel organotellurium compound (RT-01) as a new
1641 antileishmanial agent. **The Korean Journal of Parasitology**, v. 47, n. 3, p. 213,
1642 2009.
- 1643 MACIEL, E.N. et al. Diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride differentially
1644 affect δ -aminolevulinate dehydratase from liver, kidney, and brain of
1645 mice. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 14, n. 6, p. 310-
1646 319, 2000.
- 1647 MALUF, S.E. et al. Hypervalent organotellurium compounds as inhibitors of *P.*
1648 *falciparum* calcium-dependent cysteine proteases. **Parasitology International**,
1649 v. 65, n. 1, p. 20-22, 2016.
- 1650 MEOTTI, F.C. et al. Potential renal and hepatic toxicity of diphenyl diselenide,
1651 diphenyl ditelluride and Ebselen for rats and mice. **Toxicology Letters**, v. 143, n.
1652 1, p. 9-16, 2003.
- 1653 MILLER, D.K.; CRAIG, T.M. Use of anthelmintic combinations against multiple
1654 resistant *Haemonchus contortus* in Angora goats. **Small Ruminant Research**, v.
1655 19, n. 3, p. 281-283, 1996.

- 1656 MOLENTO, M.B.; PRICHARD, R.K. Effect of multidrug resistance modulators on
1657 the activity of ivermectin and moxidectin against selected strains of *Haemonchus*
1658 *contortus* infective larvae. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 21, p. 117-121,
1659 2001.
- 1660 MOLENTO, M.B. Resistência de helmintos em ovinos e caprinos. **Revista**
1661 **Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 13, n. 1, p. 82-87, 2004.
- 1662 MOLENTO, M.B. Parasite control in the age of drug resistance and changing
1663 agricultural practices. **Veterinary Parasitology**, v. 163, n.3, p. 229-234, 2009.
- 1664 NOGUEIRA, C.W. et al. Organoselenium and organotellurium compounds:
1665 toxicology and pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, p. 6255-6286,
1666 2004.
- 1667 NUNES, A.M.V. et al. preADMET analysis and clinical aspects of dogs treated
1668 with the Organotellurium compound RF07: A possible control for canine visceral
1669 leishmaniasis?. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 80, p.
1670 103470, 2020.
- 1671 OGRA, Y. Biology and toxicology of tellurium explored by speciation
1672 analysis. **Metallomics**, v. 9, n. 5, p. 435-441, 2017.
- 1673 PESSOTO, F.S. et al. Cellular feedback to organotelluranes displays modulation
1674 of antioxidant proteins gene expression. **BioRxiv (Bio-Archive Preprint)**, v. 1, n.
1675 1, p. 1-45, 2021.
- 1676 PESSOTO, F.S. et al. Organotellurane-promoted mitochondrial permeability
1677 transition concomitant with membrane lipid protection against
1678 oxidation. **Chemical Research in Toxicology**, v. 20, n. 10, p. 1453-1461, 2007.

- 1679 PIETRASIAK, E.; TOGNI, A. Synthesis and characterization of fluorinated
1680 hypervalent tellurium derivatives. **Organometallics**, v. 36, n. 19, p. 3750-3757,
1681 2017.
- 1682 PIMENTEL, I.A.S. et al. *In vitro* and *in vivo* activity of an organic tellurium
1683 compound on *Leishmania (Leishmania) chagasi*. **PLoS One**, v. 7, n. 11, p.
1684 e48780, 2012.
- 1685 ROGÉRIO, M.C.P. et al. Manejo alimentar de caprinos e ovinos nos trópicos.
1686 **Veterinária e Zootecnia**, v. 23, n. 3, p. 326-346, 2016.
- 1687 SEYFRIED, M. et al. Comparative study of antioxidant properties of the extracts
1688 of *Polygonum acre* HBK. **Revista Colombiana de Ciencias Químico-**
1689 **Farmacéuticas**, v. 51, n. 2, 2022.
- 1690 SATO, R.H. et al. Development of a methodology for reversible chemical
1691 modification of silicon surfaces with application in nanomechanical
1692 biosensors. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 137, p. 287-293, 2019.
- 1693 SPRENGER, L.K. et al. Eficácia do fosfato de levamisol em nematódeos
1694 gastrintestinais de caprinos e ovinos. **Archives of Veterinary Science**, v. 18, n.
1695 1, p.29-39, 2013.
- 1696 SPRENGER, L.K. et al. Atividade ovicida e larvicida do extrato hidroalcoólico de
1697 *Artemisia annua* sobre *Haemonchus contortus*. **Archives of Veterinary**
1698 **Science**, v. 21, n. 4, p. 57-65, 2016.
- 1699 SREDNI, B. Immunomodulating tellurium compounds as anti-cancer agents.
1700 **Seminars in Cancer Biology**, v. 22, n. 1, p. 60-69, 2012.

- 1701 TEIXEIRA, M.L. et al. Investigation of chemical stability of dihalogenated
1702 organotelluranes in organic–aqueous media: the protagonism of water. **The**
1703 **Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n.14, p. 7341-7346, 2018.
- 1704 TIEKINK, E.R.T. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds:
1705 Opportunities yet unrealised. **Dalton Transactions**, v. 41, n. 21, p. 6390-6395,
1706 2012.
- 1707 TRINDADE, C. et al. Diphenyl Ditelluride: Redox-Modulating and Antiproliferative
1708 Properties. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, n. 1, p. 1-15,
1709 2019.
- 1710 URIG, S.; BECKER, K. On the potential of thioredoxin reductase inhibitors for
1711 cancer therapy. **Seminars in Cancer Biology**, v. 16, n. 1, p. 452-465, 2006.
- 1712 WANG, H. et al. Recent advance of tellurium for biomedical
1713 applications. **Chemical Research in Chinese Universities**, v. 36, n. 4, p. 551-
1714 559, 2020.
- 1715 WIESLANDER, E. et al. Antioxidative properties of organotellurium compounds
1716 in cell systems. **Biochemical Pharmacology**, v. 55, n. 5, p. 573-584, 1998.
- 1717 YOKOMIZO, C.H. et al. Effects of trichlorotelluro-dynones on mitochondrial
1718 bioenergetics and their relationship to the reactivity with protein thiols. **Chemical**
1719 **Research in Toxicology**, v. 28, n. 6, p. 1167-1175, 2015.
- 1720 ZUGMAN, T.T.B. **Dicalcogenetos diarílicos funcionalizados: avaliação do**
1721 **potencial antiparasitário contra *Leishmania* spp.** 2022. 126 p. Dissertação
1722 (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

4. CAPÍTULO 4: EFEITO ACARICIDA DE COMPOSTOS ORGANOTELURADOS SOBRE LARVAS DE *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae) (Canestrini, 1887)

Artigo a ser submetido na revista *Archives of Veterinary Science*

EFEITO ACARICIDA DE COMPOSTOS ORGANOTELURADOS SOBRE LARVAS DE *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae) (Canestrini, 1887)

RESUMO

Rhipicephalus microplus, é um carrapato que afeta bovinos e outros animais em todo o mundo. A infestação causada por *R. microplus* também está associada com grandes prejuízos na cadeia produtiva da bovinocultura de corte em todo o mundo. Atualmente o desenvolvimento de novas tecnologias possibilitaram a substituição gradual de terapias convencionais por outras alternativas, dentre elas a síntese e pesquisa de novos fármacos. O telúrio (Te), é um metaloide raro e levemente tóxico, que tem sido pesquisado como potencial agente terapêutico. Em vista das vantagens, a possibilidade do uso de compostos organotelurados (COT) e dificuldades enfrentadas como a causada pela resistência dos ectoparasitas aos medicamentos, torna-se necessário o desenvolvimento de novos produtos ectoparasiticidas. O objetivo do presente estudo foi determinar o efeito de três COT em larvas do carrapato *R. microplus*. Para tal, foram utilizadas concentrações entre 0,02 a 0,12 mmol L⁻¹. Os COT1, COT2 e COT3 apresentaram diferença significativa entre si ($P \leq 0,05$), além de diferença significativa entre as concentrações de um mesmo produto. O COT 3 foi o produto que apresentou a menor CI₅₀, seguido pelo COT 1 e COT 2. O COT3

apresentou uma concentração inibitória de 50% (CI₅₀) de 0,03 mmol L⁻¹, sendo considerado o produto com maior potencial para utilização na terapêutica acaricida. Os compostos COT1 e COT2 não apresentaram alta eficácia. Foi identificado um COT para ser desenvolvido em potencial acaricida para bovinos, como uma nova formulação tópica.

Palavras-chave: acaricidas; diteluretos; terapia ectoparasiticida; teste de pacote de larvas.

INTRODUÇÃO

O carrapato do boi, *Rhipicephalus microplus* é um ectoparasita que pertence à família Ixodidae. Esses parasitos adultos podem medir até 20 mm de comprimento e são achatados dorso-ventralmente. Nos machos, é possível observar quatro placas adanais longas e o corpo termina em uma ponta aguda chamada prolongamento caudal (Raynal et al., 2015). Já nas fêmeas, o corpo termina em uma forma arredondada, além de apresentarem coloração castanho-avermelhada (Raynal et al., 2015). *R. microplus* é encontrado em diversos animais, principalmente em bovinos. O parasito possui um ciclo monoxênico e completa sua fase parasitária entre 18 e 22 dias, passando pelos estágios de larva, ninfa e adulto. Durante esse ciclo, ocorrem mudanças morfológicas no hospedeiro (Toledo et al., 2019).

Esse ectoparasito afeta animais em todo o mundo, causando sérios prejuízos econômicos devido à sua capacidade de debilitar os hospedeiros e transmitir doenças (Toledo et al., 2019). O *R. microplus* é responsável pela transmissão de enfermidades causadas por agentes infecciosos como *Babesia bovis*, *B. bigemina* e *Anaplasma marginale* (Galon et al., 2022). A infestação

causada por *R. microplus* também está associada com grandes prejuízos na cadeia produtiva da bovinocultura de corte em todo o mundo, resultando em grandes perdas econômicas (Rodriguez-Vivas et al., 2018; 2, Calvano et al., 2019). Castro et al. (1997) estimaram um custo anual entre US\$ 13,9 e 18,7 bilhões para danos e controle de carrapatos e suas doenças em bovinos em todo o mundo. Do mesmo modo, um modelo de simulação bioeconômica foi adaptado para estimar e comparar perdas econômicas causadas por infestação de carrapatos em diferentes sistemas de produção (Calvano et al., 2021). Onde Calvano et al. (2021) observaram que a diferença econômica no lucro bruto entre o sistema extensivo com controle e com infestação foi de US\$ 22.619,00. O sistema semi-intensivo com infestação apresentou diferença de lucro bruto de US\$ 13.902,00 em relação ao sistema semi-intensivo com controle, e o sistema intensivo com infestação apresentou diferença de lucro bruto de US\$ 28.290,00 em relação ao sistema intensivo com controle. Isso significa que as perdas de produtividade e eficiência associadas à infestação por *R. microplus* impactam economicamente a cadeia produtiva da pecuária no Brasil (Calvano et al., 2021). Desse modo, é fundamental implementar medidas eficazes de controle e prevenção desses parasitos (Toledo et al., 2019), sendo a utilização de compostos organotelurados (COT) uma alternativa promissora.

O telúrio (Te) é um metaloide frágil, levemente tóxico e raro, com baixíssima abundância no planeta. O elemento tem sido usado tanto em sua forma a granel quanto em nanoescala. O final do século passado testemunhou uma explosão de novas estratégias para sintetizar diferentes nanoestruturas de Te com composições, tamanhos, morfologias e propriedades controladas, o que permite que essas estruturas aumentem seu impacto em várias aplicações como

1798 produtos antibacterianos, anticancerígenos e imunomoduladores (Tiekink, 2012;
1799 Urig e Becker, 2006; Wieslander et al., 1998). Esse metaloide também é
1800 encontrado combinado como compostos telúricos, dentre eles os COT. Devido
1801 às diferenças em seu comportamento químico, o Te normalmente não substitui
1802 o enxofre (S) nos minerais como o selênio (Se) (Rosing, 2008). O Te forma
1803 compostos orgânicos, mas com menor eficiência e número que o Se e o S,
1804 devido à sua natureza metaloide. No entanto, pode exercer bi e tetravalência
1805 nesses compostos (Medina-Cruz et al., 2020). Todavia, o papel biológico do Te
1806 apresenta poucos relatos neste assunto (Medina-Cruz et al., 2020).

1807 Atualmente o desenvolvimento de novas tecnologias possibilitaram a
1808 substituição gradual de terapias convencionais por outras alternativas, dentre
1809 elas a síntese e pesquisa de novos fármacos. Em vista das vantagens (por
1810 exemplo, COT) e dificuldades (por exemplo, resistência dos ectoparasitas aos
1811 medicamentos), torna-se necessário o desenvolvimento de novos produtos
1812 ectoparasiticidas. Os COT são estruturas promissoras para a criação de novos
1813 agentes para tratar ectoparasitoses, como as causadas por *R. microplus* (Ahid
1814 et al., 2008). O objetivo deste trabalho foi de avaliar a atividade acaricida de três
1815 COT em larvas de *R. microplus*.

1816

1817 MATERIAL E MÉTODOS

1818 Compostos organotelurados

1819 Foram utilizados três COT fornecidos pelo Laboratório de Síntese
1820 Química e Enzimática do Departamento de Química da Universidade Federal do
1821 Paraná, UFPR. Foram eles, o 4,4'-ditelurodibenzaldeído dioxima

1822 ($C_{14}H_{12}N_2O_2Te_2$), o 1,2-bis(4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil)ditelureto ($C_{18}H_{18}O_4Te_2$) e o
1823 4,4'-diteluretodibenzaldeído ($C_{14}H_{10}O_2Te_2$), denominados COT1, COT2 e COT3,
1824 respectivamente (Figura 1). Todos os compostos estão incluídos no grupo dos
1825 diteluretos de diarila.

1826

1827 **Síntese dos compostos organotelurados**

1828 A síntese do COT1 foi realizada da seguinte forma: Em um balão de fundo
1829 redondo e agitação magnética, foram adicionados 0,25 mmol do carbonilado de
1830 interesse (COT1 = 0,116 g), o cloridrato de hidroxilamina (1,2 mmol = 83 mg) em
1831 etanol (1 mL) e solução aquosa de NaOH (8,2 mmol = 329 mg dissolvido em 0,2
1832 mL de água destilada). A reação foi mantida sob refluxo até consumo total do
1833 material de partida (2 h), quando o solvente foi removido sob pressão reduzida.
1834 Em seguida, adicionou-se água destilada (10 mL), a fase aquosa foi lavada com
1835 acetato de etila (3x com 5 mL) e o precipitado filtrado à vácuo. O composto foi
1836 obtido em alto grau de pureza, sem necessidade de outras etapas de purificação,
1837 com rendimento de 72% e coloração alaranjada (Zugman, 2022).

1838 A síntese do COT2 foi realizada da seguinte forma: Em um balão de 25
1839 mL, acoplado a um condensador de refluxo, foi solubilizado 1 mmol do acetal de
1840 interesse (COT2 = 0,553 g) em 15 mL de acetona juntamente com o ácido *p*-
1841 toluenossulfônico (*p*TSA) (catalítico). O meio reacional foi mantido sob refluxo e
1842 agitação por 2 h. Após esse período, o solvente foi removido sob pressão
1843 reduzida. O resíduo obtido foi solubilizado em acetato de etila (20 mL), lavado
1844 com solução saturada de $NaHCO_3$ (10 mL), solução saturada de NaCl (2x com
1845 10 mL), seco com $MgSO_4$ anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida.
1846 As amostras foram purificadas via recristalização por efeito anti-solvente, com

solução supersaturada em diclorometano/hexano (1:3) e obteve-se rendimento de 33% e coloração avermelhada (Zugman, 2022).

A síntese do COT3 foi realizada da seguinte forma: Em um balão de fundo redondo e agitação magnética, foram adicionados 0,25 mmol do carbonilado de interesse (COT3 = 0,116 g), o cloridrato de hidroxilamina (1,2 mmol = 83 mg) em etanol (1 mL) e solução aquosa de NaOH (8,2 mmol = 329 mg dissolvido em 0,2 mL de água destilada). A reação foi mantida sob refluxo até consumo total do material de partida (2 h), quando o solvente foi removido sob pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se água destilada (10 mL), a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (3x com 5 mL) e o precipitado filtrado à vácuo. O composto foi obtido em alto grau de pureza, sem necessidade de outras etapas de purificação, com rendimento de 84% e coloração alaranjada (Zugman, 2022).

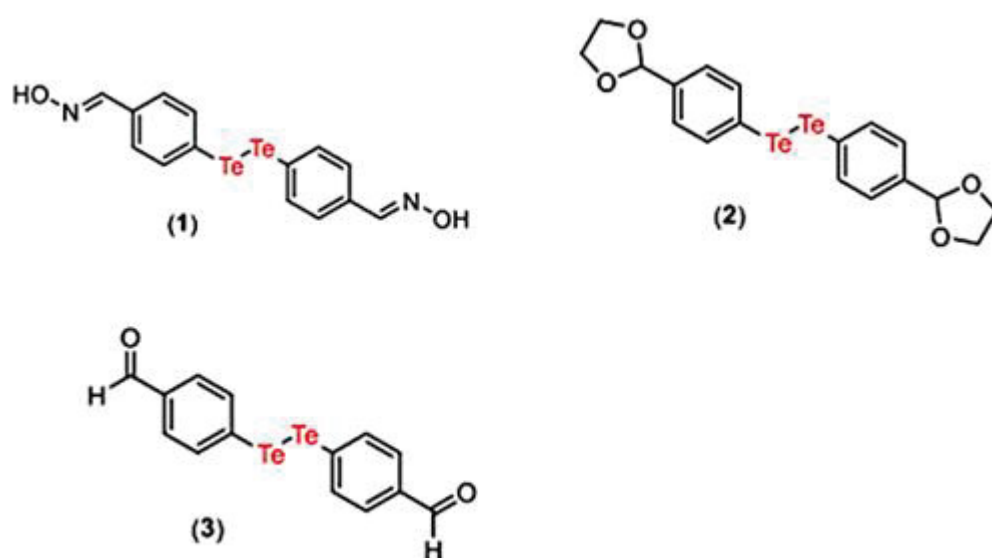


Figura 1 – Compostos organotelurados, COT1 ($\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Te}_2$), COT2 ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Te}_2$) e COT3 ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Te}_2$) utilizados contra larvas de *Rhipicephalus microplus*.

1865 **Teste do pacote de larvas (TPL)**

1866 Para o teste de TPL, foram utilizadas larvas de carrapatos da espécie *R.*
1867 *microplus* com 2 a 3 semanas de idade, obtidos da ovipostura de teleóginas
1868 (Apêndice IIIA) de propriedade sem receber tratamento prévio com acaricidas
1869 químicos (Dolenga et al., 2022). Cem larvas foram colocadas em papel filtro (6cm
1870 x 6cm), impregnados com 200 µl nas concentrações de 0,02; 0,04; 0,06; 0,08;
1871 0,1 e 0,12 mmol L⁻¹ dos COT (Apêndice IIIC). Água destilada foi utilizada como
1872 controle negativo e a combinação de cipermetrina 20% e clorpirifós 50% foi
1873 usada como controle positivo. Os testes foram realizados em triplicata. As larvas
1874 foram depositadas, com o auxílio de um pincel, no papel filtro para cada série de
1875 testes. Os envelopes de papel filtro foram lacrados com grampos de metal para
1876 evitar a fuga das larvas (Apêndice IIIE). Os envelopes foram incubados em estufa
1877 BOD (*Biochemical Oxygen Demand*), a 27°C, com umidade superior a 70%,
1878 durante 24 h (Santana Tecnologia Científica, Londrina, Brasil). A leitura do teste
1879 foi realizada após o período de incubação de 24 h, contando-se larvas vivas e
1880 mortas (Apêndice IIIF), com o auxílio de uma bomba a vácuo (Apêndice IIID)
1881 (Multilaser, São Paulo, Brasil). Foram consideradas mortas, as larvas que se
1882 apresentaram totalmente imóveis.

1883

1884 **Análise estatística**

1885 O cálculo de eficácia dos produtos foi feito com a fórmula: Eficácia = N°
1886 total de larvas x 100 / N° de larvas mortas. Os resultados do TPL foram avaliados
1887 por análise de variância unifatorial (*One Way ANOVA*), seguido pelo teste de
1888 comparação múltipla de Tukey. As diferenças foram consideradas

estatisticamente significativas para $P \leq 0,05$. As concentrações dos compostos que inibiram 50% (CI_{50}) da migração das larvas de *R. microplus*, foram calculadas por meio de equações polinomiais obtidas pelo ajuste das curvas de atividade no GraphPad Prism 9 (San Diego, EUA) e Microsoft Excel 2016 (Redmond, EUA).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados da CI_{50} e do coeficiente de determinação (r^2) dos compostos COT1, COT2 e COT3 estão dispostos na Figura 2 e Tabela 1, respectivamente. O controle com água destilada não apresentou efeito acaricida contra as larvas de *R. microplus* no TPL. O controle com a combinação de cipermetrina e clorpirifós apresentou 100% de eficácia.

Os COT1, COT2 e COT3 apresentaram diferença significativa entre si ($P \leq 0,05$), além de diferença significativa entre as concentrações de um mesmo produto (Tabela 1). O COT 3 foi o produto que apresentou a menor CI_{50} , seguido pelo COT 1 e COT 2 (Figura 2).

Os produtos organotelurados utilizados no presente trabalho são moléculas inéditas para avaliação de atividade acaricida. Os dados do TPL revelaram a efetiva interferência na eliminação de larvas de *R. microplus*, com especial relevância para o COT3.

1911 Tabela 1 – Eficácia (%), desvio padrão (DP) e valor de r^2 dos compostos COT1
 1912 ($C_{14}H_{12}N_2O_2Te_2$), COT2 ($C_{18}H_{18}O_4Te_2$) e COT3 ($C_{14}H_{10}O_2Te_2$) no teste de pacote
 1913 de larvas, contra *Rhipicephalus microplus*.

	COT1		COT2		COT3	
[mmol L ⁻¹]	Eficácia	DP	Eficácia	DP	Eficácia	DP
0,02	7,6 ^A	2,4	2,0 ^A	1,2	27,5 ^A	23,5
0,04	11,0 ^A	0,4	2,5 ^A	2,3	63,4 ^{AB}	15,7
0,06	10,9 ^A	5,3	3,4 ^A	1,2	76,2 ^{ABC}	16,3
0,08	11,0 ^A	6,2	7,1 ^{AB}	1,4	71,6 ^{BC}	33,2
0,10	17,7 ^{AB}	9,6	7,1 ^B	4,1	82,6 ^{BC}	5,7
0,12	37,6 ^B	18,5	9,2 ^B	2,9	87,6 ^{BC}	1,8
r^2	0,91		0,93		0,90	

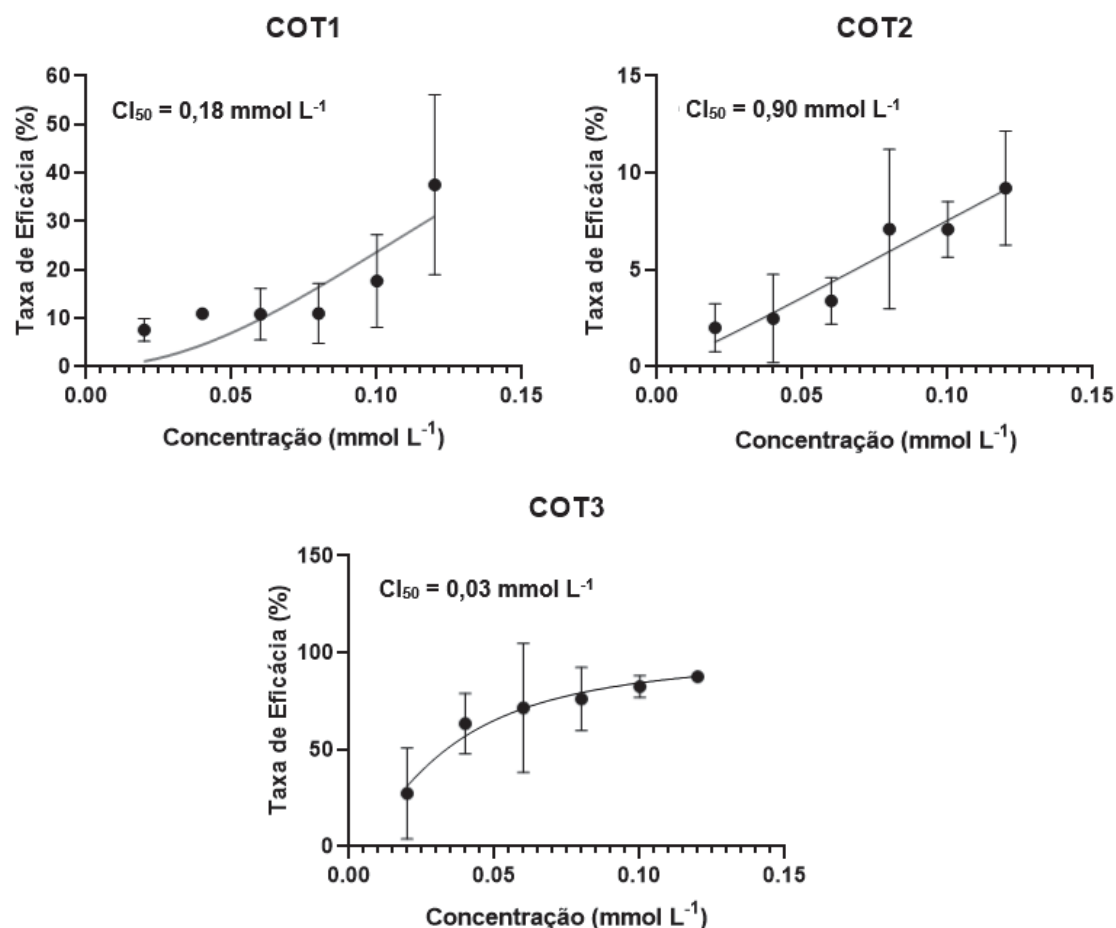
1914 *Os compostos apresentaram diferença significativa entre si ($P < 0,05$), quando avaliados nas
 1915 mesmas concentrações nas linhas (diferença entre compostos). Além de diferença significativa
 1916 entre concentrações de um mesmo produto, letras diferentes na mesma coluna, indica diferença
 1917 estatística significativa ($P < 0,05$) entre as concentrações.

1918
 1919

1920 O composto COT3 foi o produto com maior potencial para utilização na
 1921 terapêutica acaricida, principalmente por apresentar dose baixa com potencial
 1922 terapêutico e por possuir CI_{50} abaixo do limiar de segurança. O COT3 apresentou
 1923 uma dosagem 25% menor, definida em experimento de toxicidade com *Artemia*
 1924 *salina* (0,04 mmol L⁻¹) (Capítulo 2, D.L. Vieira, dados não publicados).

1925 Por outro lado, os compostos COT1 e COT2, revelaram uma CI_{50}
 1926 significativamente ($P < 0,05$) muito superior aos limiares de segurança
 1927 terapêutica, nesse mesmo teste de toxicidade supracitado (ver informação
 1928 acima).

1929



1930

1931 Figura 2 – Curva de eficácia (%) dos compostos COT1 ($C_{14}H_{12}N_2O_2Te_2$), COT2
 1932 ($C_{18}H_{18}O_4Te_2$) e COT3 ($C_{14}H_{10}O_2Te_2$) no teste de pacote de larvas, contra larvas
 1933 *Rhipicephalus microplus*.

1934

1935 O conhecimento da toxicidade de novos compostos candidatos a
 1936 utilização na terapêutica é essencial para o processo de desenvolvimento de
 1937 medicamentos, e os testes de toxicidade pré-clínica em vários sistemas
 1938 biológicos revelam a toxicidade específica do composto sobre um determinado
 1939 modelo ou espécie (Parasuraman, 2011). A avaliação da toxicidade em um novo
 1940 medicamento é um processo complexo e onde se faz necessária a compilação
 1941 de todos os dados necessários para entender o perfil de segurança completo do
 1942 potencial novo fármaco (FDA, 2010). No entanto, se certos compostos se
 1943 demonstrarem tóxicos em testes preliminares, seu uso potencial não deve ser

1944 descartado imediatamente, pois outras metodologias para avaliar a
1945 citotoxicidade *in vivo* e *in vitro* podem ser realizadas (FDA, 2010; FDA, 2020). A
1946 avaliação da toxicidade em um novo produto envolve estudos de toxicidade
1947 geral, farmacologia, toxicocinética, farmacocinética, toxicidade aguda, e
1948 toxicidade de dose repetida (FDA, 2020).

1949 Algumas medidas e alternativas podem ser tomadas para diminuir o risco
1950 de toxicidade no desenvolvimento de novos fármacos, como:

1951 1. Aperfeiçoamento da formulação: A formulação do medicamento pode
1952 influenciar sua toxicidade. Alterações, como o uso de diferentes excipientes ou
1953 o ajuste do pH, possuem a capacidade de redução do risco de toxicidade
1954 (Guengerich, 2011).

1955 2. Realização de ensaios pré-clínicos em fases múltiplas: Essas análises
1956 pré-clínicas em fases múltiplas têm a possibilidade de auxiliar na identificação e
1957 avaliação dos riscos de toxicidade, uma vez que os ensaios em fases posteriores
1958 geralmente incluem um número maior de repetições (*in vivo*) e permitem a
1959 mensuração mais completa dos efeitos colaterais e da segurança do produto
1960 testado (Cook et al., 2014).

1961 3. Adição ou associação com coformulantes: Os coformulantes são
1962 substâncias adicionadas a uma formulação, geralmente para melhorar um
1963 produto químico nas suas propriedades físicas, químicas e/ou de desempenho.
1964 Podem ser usados em conjunto com um princípio-ativo para melhorar a
1965 estabilidade, a solubilidade, a viscosidade, a capacidade de espalhamento, além
1966 de ações para diminuição da toxicidade (Karaca et al., 2021).

4. Nanoencapsulamento de princípios-ativos: A nanoencapsulação é uma técnica que envolve o recobrimento de um produto com uma camada protetora. Isso pode ajudar na redução da toxicidade do ingrediente-ativo, aumentar sua estabilidade, além de melhorar sua eficácia (Bortoluzzi et al 2021). Também possibilita que o composto seja liberado de forma controlada, reduzindo a exposição do usuário com diminuição significativa da toxidade e maior tempo de permanência na circulação de um fármaco (Cervi et al., 2021; Ferreira et., 2020).

5. Outras tecnologias de liberação controlada: As tecnologias de liberação controlada (ver abaixo) também podem colaborar na redução da toxicidade de fármacos, permitindo que os princípios-ativos sejam liberados lentamente ao longo do tempo. Isso torna capaz a redução da exposição da droga sobre o usuário, além de aumentar a eficácia do produto. Alguns exemplos são, liberação controlada por difusão (Lyra et al., 2007), liberação controlada por iontoforese (Gratieri et al., 2008; Singh et al., 2001), liberação controlada por pulsos (Grayson et al., 2003), liberação controlada por microesferas ou microcápsulas (Khidr et al., 1998; Valgas et al., 2005), e ainda o nanoencapsulamento (Cervi et al., 2021; Ferreira et., 2020).

Portanto, há disponível muitas alternativas a serem estudadas e pesquisadas que possibilitam o uso potencial de COT na terapêutica. Mesmo em doses que de início possam se demonstrar tóxicas em análises preliminares como a do presente estudo, no caso dos compostos COT1 e COT2. Por exemplo, Velasques et al., (2018) realizaram em seu estudo, tratamento antiplasmodial sobre nematodas da espécie *Caenorhabditis elegans* infectados com *Plasmodium falciparum*, utilizando uma associação de quinino + curcumina (QN+CR) em nanocápsulas poliméricas revestidas com polissorbato, com

1992 objetivo de avaliar toxicidade e degradação do fármaco. Onde observaram que
1993 os produtos nanoencapsulados de QN+CR foi eficaz contra *P. falciparum*, e
1994 concomitantemente apresentaram diminuição dos efeitos tóxicos causados pela
1995 exposição dessas drogas em *C. elegans* (Velasques et al., 2018).

1996 Bortoluzzi et al., (2021) também observaram maior eficiência e baixa
1997 toxicidade em seu trabalho utilizando extratos nanoencapsulados de *Mentha*
1998 *villosa* e *M. piperita*. Determinaram o efeito de nanoemulsões de extratos de
1999 *Mentha villosa* e *M. piperita*, contra as larvas de terceiro estágio (L3) de
2000 *Haemonchus* spp. e *Trichostrongylus* spp. A nanoemulsão de *M. villosa* (0,367
2001 mg/mL) inibiu a migração de L3 em 83,1%, demonstrando ser altamente eficaz,
2002 enquanto que a nanoemulsão da extração de *M. villosa* teve uma taxa de inibição
2003 de, 70,6% na concentração de 73,4 mg/mL (Bortoluzzi et al., 2021). A notável
2004 eficácia demonstrada pelas nanoemulsões dos extratos de *M. villosa* e *M.*
2005 *piperita* apoia o uso de produtos nanoemulsionados para diminuir a toxicidade e
2006 melhorar a eficácia de candidatos a produtos terapêuticos, principalmente para
2007 combater populações de parasitos resistentes (Bortoluzzi et al., 2021).

2008 A literatura acadêmica tem poucas pesquisas sobre o uso de COT para
2009 terapia acaricida e ectoparasiticida de modo geral, mas há potencial para
2010 tratamentos antiparasitários tópicos e/ou sistêmicos utilizando esses compostos.
2011 O presente estudo é o início de um vasto campo de pesquisa com potencial de
2012 inovação, apesar dos desafios quanto a toxicidade que essas moléculas possam
2013 apresentar ao hospedeiro.

2014

2015

2016

2017 **CONCLUSÃO**

2018 A bibliografia acadêmica atual é escassa em pesquisas acerca do uso de
2019 moléculas de compostos organotelurados para terapia acaricida, bem como pra
2020 qualquer utilização dessas moléculas como produto ectoparasiticida. O que torna
2021 difícil a comparação do presente estudo com pesquisas anteriores. No entanto é
2022 importante se levar em consideração o lado positivo, pois há imensas
2023 possibilidades acerca da utilização desses compostos para tratamento
2024 ectoparasiticida tópico e/ou sistêmico, tornando-se um campo disponível para
2025 exploração e desenvolvimento científico. Os COT já demonstraram seu potencial
2026 uso em diversas áreas da terapêutica, tanto humana como veterinária. E
2027 pesquisas sobre o uso desses princípios-ativos na terapia antiparasitária se
2028 tornam necessárias, tendo em vista seu potencial para desenvolvimento de
2029 novas drogas eficazes. O presente estudo é apenas o início de um amplo
2030 universo capaz de revolucionar de forma inédita o uso desses produtos, onde
2031 um dos desafios para sua utilização é a atuação para a redução da toxicidade
2032 que essas drogas podem apresentar. Mas como já mencionado, técnicas e
2033 formulações das mais distintas formas possibilitam um norte para o uso desses
2034 compostos na terapêutica em um futuro próximo.

2035

2036 **Agradecimentos**

2037 Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível
2038 Superior – CAPES, pela bolsa de doutorado concedida a Douglas L. Vieira.

2039

2040

2041 **Notas informativas**

2042 Os procedimentos envolvendo animais foram aprovados pelo Comitê de Ética no
2043 Uso de Animais (CEUA) do Setor de Ciências Agrárias, Curitiba-PR, Brasil, sob
2044 o protocolo n° 039/2021.

2045

2046 **REFERÊNCIAS**

2047 AHID, S.M.M. et al. Parasitos gastrintestinais em caprinos e ovinos da região
2048 oeste do Rio Grande do Norte, Brasil. **Ciência Animal Brasileira**, v. 9, n. 1, p.
2049 212-218, 2008.

2050 BORTOLUZZI, B.B. et al. *Mentha villosa* Hubs., *M. piperita* and their bioactives
2051 against gastrointestinal nematodes of ruminants and the potential as drug
2052 enhancers. **Veterinary Parasitology**, v. 289, p. 109317, 2021.

2053 CALVANO, M.P.C.A. et al. Economic efficiency of *Rhipicephalus microplus*
2054 control and effect on beef cattle performance in the Brazilian
2055 Cerrado. **Experimental and Applied Acarology**, v. 79, p. 459-471, 2019.

2056 CALVANO, M.P.C.A. et al. Bioeconomic simulation of *Rhipicephalus microplus*
2057 infestation in different beef cattle production systems in the Brazilian
2058 Cerrado. **Agricultural Systems**, v. 194, p. 103247, 2021.

2059 CASTRO, J. J. et al. Long-term studies on the economic impact of ticks on Sanga
2060 cattle in Zambia. **Experimental & Applied Acarology**, v. 21, p. 3-19, 1997.

2061 CERVI, V.F. et al. Pullulan film incorporated with nanocapsules improves
2062 pomegranate seed oil anti-inflammatory and antioxidant effects in the treatment

- 2063 of atopic dermatitis in mice. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 609, p.
2064 121144, 2021.
- 2065 COOK, N. et al. Early phase clinical trials to identify optimal dosing and
2066 safety. **Molecular Oncology**, v. 9, n. 5, p. 997-1007, 2015.
- 2067 FDA – Food and Drug Administration. **Guidance for Industry M3(R2)**
2068 **Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and**
2069 **Marketing Authorization for Pharmaceuticals**. 1^a ed. Rockville: FDA Press,
2070 2010. 30 p.
- 2071 FDA – Food and Drug Administration. **Nonclinical Safety Evaluation of the**
2072 **Immunotoxic Potential of Drugs and Biologics Guidance for Industry**. 1^a ed.
2073 Silver Spring: FDA Press, 2020. 13 p.
- 2074 FERREIRA, L.M. et al. Xanthan gum-based hydrogel containing nanocapsules
2075 for cutaneous diphenyl diselenide delivery in melanoma therapy. **Investigational**
2076 **New Drugs**, v. 38, n. 3, p. 662-674, 2020.
- 2077 GALON, E.M. et al. Molecular reports of ruminant Babesia in Southeast
2078 Asia. **Pathogens**, v. 11, n. 8, p. 915, 2022.
- 2079 GRATIERI, T. et al. Princípios básicos e aplicação da iontoforese na penetração
2080 cutânea de fármacos. **Química Nova**, v. 31, p. 1490-1498, 2008.
- 2081 GRAYSON, A.C.R. et al. Multi-pulse drug delivery from a resorbable polymeric
2082 microchip device. **Nature Materials**, v. 2, n. 11, p. 767-772, 2003.
- 2083 GUENGERICH, F.P. Mechanisms of drug toxicity and relevance to
2084 pharmaceutical development. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 26,
2085 n. 1, p. 3-14, 2011.

- 2086 KARACA, M. et al. Effects of co-formulants on the absorption and secretion of
2087 active substances in plant protection products in vitro. **Archives of Toxicology**,
2088 v. 95, n. 10, p. 3205-3221, 2021.
- 2089 KHIDR, S.H. et al. Development and in-vitro evaluation of sustained-release
2090 meclofenamic acid microspheres. **Journal of Microencapsulation**, v. 15, n. 2,
2091 p. 153-162, 1998.
- 2092 LYRA, M.A.M. et al. Sistemas Matriciais Hidrofilicos e Mucoadesivos para
2093 Liberação Controlada de Fármacos. **Revista Brasileira de Ciências**
2094 **Farmacêuticas**, v. 45, n. 2, p. 219-232, 2009.
- 2095 MEDINA-CRUZ, D. et al. Tellurium, the forgotten element: A review of the
2096 properties, processes, and biomedical applications of the bulk and nanoscale
2097 metalloid. In: LI, B.; MORIARTY, T.F.; WEBSTER, T.; XING, M. (eds.). **Racing for**
2098 **the Surface: Antimicrobial and Interface Tissue Engineering**. 1^a ed. Cham:
2099 Spring Nature Switzerland, 2020. p. 723-783.
- 2100 PARASURAMAN, S. Toxicological screening. **Journal of Pharmacology &**
2101 **Pharmacotherapeutics**, v. 2, n. 2, p. 74, 2011.
- 2102 RAYNAL, J.T.; et al. Resistência do carrapato *Rhipicephalus (Boophilus)*
2103 *microplus* a acaricidas. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 32,
2104 n. 3, p. 251-256, 2023.
- 2105 RODRIGUEZ-VIVAS, R.I. et al. Strategies for the control of *Rhipicephalus*
2106 *microplus* ticks in a world of conventional acaricide and macrocyclic lactone
2107 resistance. **Parasitology Research**, v. 117, p. 3-29, 2018.

- 2108 ROSING, M.T. On the evolution of minerals. **Nature**, v. 456, n. 7221, p. 456-458,
2109 2008.
- 2110 SINGH, J. et al. Regional variations in skin barrier function and cutaneous
2111 irritation due to iontophoresis in human subjects. **Food and Chemical**
2112 **Toxicology**, v. 39, n. 11, p. 1079-1086, 2001.
- 2113 TIEKINK, E.R.T. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds:
2114 Opportunities yet unrealized. **Dalton Transactions**, v. 41, n. 21, p. 6390-6395,
2115 2012.
- 2116 TOLEDO, M.G. et al. **Atlas of Parasitic Diseases in Ruminants: A diagnostic**
2117 **tool for the identification of parasites and the lesions they cause**. 2^a ed.
2118 Madri: Editora Parasit Xpert, 2019.
- 2119 URIG, S.; BECKER, K. On the potential of thioredoxin reductase inhibitors for
2120 cancer therapy. **Seminars in Cancer Biology**, v. 16, n. 1, p. 452-465, 2006.
- 2121 VALGAS, S. et al. Malonylchitosan microspheres as a matrix for oral enrofloxacin
2122 delivery. **Macromolecular symposia**, v. 229, p. 246-252, 2005.
- 2123 VELASQUES, K. et al. Co-nanoencapsulation of antimalarial drugs increases
2124 their in vitro efficacy against Plasmodium falciparum and decreases their toxicity
2125 to Caenorhabditis elegans. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.
2126 118, p. 1-12, 2018.
- 2127 WIESLANDER, E. et al. Antioxidative properties of organotellurium compounds
2128 in cell systems. **Biochemical Pharmacology**, v. 55, n. 5, p. 573-584, 1998.

- 2129 ZUGMAN, T.T.B. **Dicalcogenetos diarílicos funcionalizados: avaliação do**
2130 **potencial antiparasitário contra *Leishmania* spp.** 2022. 126 p. Dissertação
2131 (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O telúrio (Te) e os compostos organotelurados (COT) apresentam um potencial significativo em diversas áreas da tecnologia moderna, embora muitas de suas aplicações ainda sejam incertas, especialmente na terapêutica e biomedicina. Embora amplamente utilizado na indústria para melhorar as propriedades de outros materiais, a pesquisa sobre alternativas de produção e uso de Te ainda é escassa.

O presente trabalho investigou a toxicidade de novas moléculas de COT em teste com *A. salina*, revelando que esses compostos não diferiram significativamente em termos de toxicidade, embora o COT3 tenha apresentado maior potencial tóxico por apresentar a DL_{50} com menor concentração em comparação com os demais compostos, no entanto nos testes contra *R. microplus* e *H. contortus* apresentou a CI_{50} (0,030 e 0,040 mmol L⁻¹) abaixo desse valor demonstrando sua capacidade para uso seguro (Capítulos 3 e 4). No entanto, é importante considerar a variação da toxicidade conforme o modelo experimental utilizado, exigindo mais estudos em cultura de células e testes em hospedeiros-alvo para melhor avaliar a citotoxicidade desses compostos. De forma promissora, a presente tese demonstrou o potencial terapêutico dessas moléculas, pois suas concentrações estavam dentro da margem de segurança e em nossos três estudos (Capítulos 2, 3 e 4) foi demonstrado a possibilidade de uso seguro dos COT.

Considerando a necessidade de inovação no desenvolvimento de produtos antiparasitários devido à resistência parasitária a medicamentos (Molento e Brandão, 2022), os testes com COT representam uma oportunidade extraordinária. Todos os COT demonstraram atividade dependente da

concentração contra *H. contortus*, 0,038, 0,049 e 0,040 para os COT1, COT2 e COT3, respectivamente (Capítulo 3). Isso indicando amplo potencial para o desenvolvimento de produtos antiparasitários que possam ser utilizados em baixas concentrações e contra populações de parasitos resistentes. Estudos futuros devem abordar diferentes fases parasitárias, outras espécies de parasito, testes *in vivo*, ensaios de toxicidade e uso combinado com produtos comerciais.

Embora a bibliografia acadêmica atual seja limitada em pesquisas sobre o uso de COT para terapia acaricida e ectoparasiticida, é crucial reconhecer as possibilidades desse campo para o tratamento tópico e/ou sistêmico contra ectoparasitas. A presente tese apresenta de forma concreta o futuro desenvolvimento de terapia acaricida contra *R. Microplus* com o uso de COT. Determinamos que esses produtos em concentrações muito baixas podem apresentar um ótimo efeito no combate a esses carrapatos, como por exemplo o COT3 que na concentração de 0,03 mmol L⁻¹ apresentou resultado relevante. Além disso, com dose terapêutica abaixo da DL₅₀ (0,044 mmol L⁻¹) encontrada nos testes de toxicidade (Capítulo 2). Os COT já demonstraram potencial em várias áreas terapêuticas, tanto na medicina humana (Al-Thaher et al., 2015; Bandeira et al., 2019) como na veterinária (Meotti et al., 2003; Nunes et al., 2020). Pesquisas sobre o uso desses compostos na terapia antiparasitária são necessárias, dada sua capacidade de desenvolver novas drogas eficazes. O presente estudo marca apenas o início de um amplo universo que pode revolucionar o uso desses produtos, sendo um desafio importante reduzir a toxicidade associada a eles. No entanto, técnicas e formulações oferecem perspectivas promissoras para o uso desses compostos na terapêutica em um futuro próximo. E com base nos resultados encontrados e já citados ao longo

2182 dessa tese é possível afirmar a capacidade de uso seguro desses COT na
2183 terapêutica. Sobretudo como ferramenta para controle parasitário – anti-
2184 helmíntico e acaricida –, sendo uma inovadora alternativa principalmente quando
2185 se pensa na resistência parasitária.

REFERÊNCIAS GERAIS

- 2186
- 2187
- 2188 ABRAMOVITCH, R.A. **Reactive intermediates**. 3^a ed. New York: Springer
- 2189 Science & Business Media, 1983. 640 p.
- 2190 AHID, S.M.M. et al. Parasitos gastrintestinais em caprinos e ovinos da região
- 2191 oeste do Rio Grande do Norte, Brasil. **Ciência Animal Brasileira**, v. 9, n. 1, p.
- 2192 212-218, 2008.
- 2193 AHMED, K.; ZAIDI, S.F. Treating cancer with heat: hyperthermia as promising
- 2194 strategy to enhance apoptosis. **Journal of Pakistan Medical Association**, v. 63,
- 2195 n. 4, p. 504, 2013.
- 2196 ALMEIDA, A.C. et al. Perfil sanitário dos rebanhos caprinos e ovinos no Norte de
- 2197 Minas Gerais. **Comunicata Scientiae**, v. 1, n. 2, p. 161-161, 2010.
- 2198 AL-THAHER, F.S. et al. *In vitro* antimicrobial activity of organotellurium
- 2199 compounds on some microorganisms isolated from *Cyprinus*
- 2200 *carpio*. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences**,
- 2201 v. 4, n. 7, p. 76-81, 2015.
- 2202 ANDRADE, F. D. et al. Anthelmintic action of the hydroalcoholic extract of the
- 2203 root of *Tarenaya spinosa* (Jacq.) Raf. for *Haemonchus contortus* control in
- 2204 sheep. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 34, p. 942–946, 2014.
- 2205 ÁVILA, D.S. et al. An organotellurium compound with antioxidant activity against
- 2206 excitotoxic agents without neurotoxic effects in the brain of rats. **Brain Research**
- 2207 **Bulletin**, v. 76, n. 1-2, p. 114-123, 2008.

- 2208 ÁVILA, D.S. et al. Diethyl 2-phenyl-2 tellurophenyl vinylphosphonate: an
2209 organotellurium compound with low toxicity. **Toxicology**, v. 224, n. 1-2, p. 100-
2210 107, 2006.
- 2211 BA, L.A. et al. Tellurium: an element with great biological potency and
2212 potential. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 8, n. 19, p. 4203-4216, 2010.
- 2213 BANDEIRA, P.T. et al. Diacetal Ditellurides as Highly Active and Selective
2214 Antiparasitic Agents toward *Leishmania amazonensis*. **ACS Medicinal**
2215 **Chemistry Letters**, v. 10, n. 5, p. 806-810, 2019.
- 2216 BASKAR, R. et al. Cancer and radiation therapy: current advances and future
2217 directions. **International Journal of Medical Sciences**, v. 9, n. 3, p. 193, 2012.
- 2218 BENJAMIN, D.J. The efficacy of surgical treatment of cancer: 20 years
2219 later. **Medical Hypotheses**, v. 82, n. 4, p. 412-420, 2014.
- 2220 BIENERT, G.P. et al. Metalloids: essential, beneficial or toxic? Major intrinsic
2221 proteins sort it out. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 33, n. 1, p. 20-26, 2008.
- 2222 BLOOMER, W.D. et al. Astatine-211—tellurium radiocolloid cures experimental
2223 malignant ascites. **Science**, v. 212, n. 4492, p. 340-341, 1981.
- 2224 BOONE, E; BAAS-BECKING, L.G.M. Salt effects on eggs and nauplii of *Artemia*
2225 *salina* L. **The Journal of General Physiology**, v. 14, n. 6, p. 753, 1931.
- 2226 BORTOLUZZI, B. B. et al. Fitoterapia no controle de parasitos gastrintestinais de
2227 ruminantes: ênfase no gênero *Mentha* e seus componentes bioativos. **Ars**
2228 **Veterinaria**, v. 36, n. 4, p. 253-270, 2020.

- 2229 BORTOLUZZI, B.B. et al. *Mentha villosa* Hubs., *M. piperita* and their bioactives
2230 against gastrointestinal nematodes of ruminants and the potential as drug
2231 enhancers. **Veterinary Parasitology**, v. 289, p. 109317, 2021.
- 2232 BOUROUSHIAN, M. **Electrochemistry of Metal Chalcogenides**. 1^a ed.
2233 Londres: Springer Science & Business Media, 2010. 357 p.
- 2234 BRENNEISEN, P; REICHERT, A.S. Nanotherapy and reactive oxygen species
2235 (ROS) in cancer: a novel perspective. **Antioxidants**, v. 7, n. 2, p. 31, 2018.
- 2236 BROWN, C.D. et al. Synthesis and characterization of PVP-coated tellurium
2237 nanorods and their antibacterial and anticancer properties. **Journal of**
2238 **Nanoparticle Research**, v. 20, p. 1-13, 2018.
- 2239 BROWN, P.J.; FORSYTH, J.B. The crystal structure and optical activity of
2240 tellurium. **Acta Crystallographica Section A: Foundations of**
2241 **Crystallography**, v. 52, n. 3, p. 408-412, 1996.
- 2242 CABRI, L.J. Phase relations in the Au-Ag-Te systems and their mineralogical
2243 significance. **Economic Geology**, v. 60, n. 8, p. 1569-1606, 1965.
- 2244 CALVANO, M.P.C.A. et al. Bioeconomic simulation of *Rhipicephalus microplus*
2245 infestation in different beef cattle production systems in the Brazilian
2246 Cerrado. **Agricultural Systems**, v. 194, p. 103247, 2021.
- 2247 CALVANO, M.P.C.A. et al. Economic efficiency of *Rhipicephalus microplus*
2248 control and effect on beef cattle performance in the Brazilian
2249 Cerrado. **Experimental and Applied Acarology**, v. 79, p. 459-471, 2019.

- 2250 CAMPOS, K.F.D. et al. Efficacy of different anthelmintics on the control of
2251 gastrointestinal parasites of sheep. In: **54th Meeting of the Brazilian Society of**
2252 **Animal Science.**, 2017, Viçosa. Annals... Viçosa: Sociedade Brasileira de
2253 Ciência Animal, 2017, p.1034.
- 2254 CAPPERUCCI, A. et al. Synthesis of functionalised organochalcogenides and *in*
2255 *vitro* evaluation of their antioxidant activity. **Bioorganic Chemistry**, v. 110, p.
2256 104812, 2021.
- 2257 CASTRO, J. J. et al. Long-term studies on the economic impact of ticks on Sanga
2258 cattle in Zambia. **Experimental & Applied Acarology**, v. 21, p. 3-19, 1997.
- 2259 CATELLI, Z.E. et al. Resistencia anti-helmintica múltipla em trichostrongilideos
2260 de ovinos. In: **16º Congresso Brasileiro de Parasitologia Veterinária.**, 2010,
2261 Campo Grande. Anais... Campo Grande: Colégio Brasileiro de Parasitologia
2262 Veterinária, 2010, p.75.
- 2263 CCDC – Cambridge Crystallographic Data Centre. **Tellurium**. Disponível em:
2264 <https://www.ccdc.cam.ac.uk/elements/tellurium/>. Acesso em: 20 de maio de
2265 2023.
- 2266 CERVI, V.F. et al. Pullulan film incorporated with nanocapsules improves
2267 pomegranate seed oil anti-inflammatory and antioxidant effects in the treatment
2268 of atopic dermatitis in mice. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 609, p.
2269 121144, 2021.
- 2270 CHASTEEN, T.G. et al. Tellurite: history, oxidative stress, and molecular
2271 mechanisms of resistance. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 33, n. 4, p. 820-
2272 832, 2009.

- 2273 CHIVERS, T.; LAITINEN, R.S. Tellurium: a maverick among the
2274 chalcogens. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 7, p. 1725-1739, 2015.
- 2275 CNA – Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil. **Bovinocultura de**
2276 **corte – balanço 2017.** Disponível em:
2277 [https://www.cnabrazil.org.br/assets/arquivos/bovinocultura_corte_balanco_2017](https://www.cnabrazil.org.br/assets/arquivos/bovinocultura_corte_balanco_2017.pdf)
2278 [.pdf](https://www.cnabrazil.org.br/assets/arquivos/bovinocultura_corte_balanco_2017.pdf) . Acesso em: 18/05/2023
- 2279 COMPARSI, B. **Efeitos da N-acetilcisteína sobre a toxicidade do ditelureto**
2280 **de difenila no encéfalo de camundongos.** 2015. 112 p. Tese (Doutorado em
2281 Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica) – Universidade Federal de Santa
2282 Maria, Santa Maria, Brasil.
- 2283 COOK, N. et al. Early phase clinical trials to identify optimal dosing and
2284 safety. **Molecular Oncology**, v. 9, n. 5, p. 997-1007, 2015.
- 2285 COTTON, F.A.; et al. **Advanced inorganic chemistry.** 1^a ed. Hanói: John Wiley
2286 and Sons, 1999. 1375 p.
- 2287 CUNHA, R.L.O.R. et al. A glimpse on biological activities of tellurium
2288 compounds. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 81, p. 393-407,
2289 2009.
- 2290 CUNHA, R.L.O.R. et al. Tellurium-based cysteine protease inhibitors: evaluation
2291 of novel organotellurium (IV) compounds as inhibitors of human cathepsin
2292 B. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 3, p. 755-760, 2005.

- 2293 DANIEL-HOFFMANN, M. et al. Bactericidal activity of the organo-tellurium
 2294 compound AS101 against *Enterobacter cloacae*. **Journal of Antimicrobial**
 2295 **Chemotherapy**, v. 67, n. 9, p. 2165-2172, 2012.
- 2296 DEGRANDI, T. **Toxicidade genética do ditelureto de difenila: um estudo**
 2297 **empregando modelos biológicos procariotos e eucariotos**. 2009. 100 p.
 2298 Dissertação (Mestrado em Biologia Molecular) - Universidade Federal do Rio
 2299 Grande do Sul, Porto Alegre.
- 2300 DEMELER, J. et al. Standardization of the larval migration inhibition test for the
 2301 detection of resistance to ivermectin in gastro intestinal nematodes of
 2302 ruminants. **Veterinary Parasitology**, v. 174, n. 1-2, p. 58-64, 2010.
- 2303 DIRMYER, M.R. et al. Thermal and electrical conductivity of size-tuned bismuth
 2304 telluride nanoparticles. **Small**, v. 5, n. 8, p. 933-937, 2009.
- 2305 DOBBIN, L. A handbook of physics and chemistry. **Edinburgh Medical Journal**,
 2306 v. 7, n. 1, p. 67, 1900.
- 2307 DOLENGA, C.J.R. et al. Acaricidal effect of major compounds to control
 2308 *Rhipicephalus microplus* (Canestrini, 1887) in dairy cows and possible
 2309 alternatives for reversing multidrug resistance. **Revista Brasileira de**
 2310 **Parasitologia Veterinária**, v. 31, p. e005422, 2022.
- 2311 DOLENGA, C.J.R. et al. Copper chloride and copper sulphate in combination with
 2312 nitroxynil against gastrointestinal nematodes of ruminants: a possible hitchhiking
 2313 synergic effect at low concentrations. **International Journal for Parasitology**, v.
 2314 53, n. 3, p. 177-183, 2023.

- 2315 EAGLESON, M.; et al. **Concise encyclopedia chemistry**. 1ª ed. Berlim: Walter
2316 de Gruyter, 1994.
- 2317 EMBRAPA. **Boletim do Centro de Inteligência e Mercado de Caprinos e**
2318 **Ovinos: Análise de conjuntura do mercado de caprinos e ovinos: sinais,**
2319 **tendências e desafios**. Sobral: Embrapa, 2018. 23 p.
- 2320 ENTROCASSO, C. et al. Clinical efficacy assessment of the albendazole–
2321 ivermectin combination in lambs parasitized with resistant
2322 nematodes. **Veterinary Parasitology**, v. 155, n. 3-4, p. 249-256, 2008.
- 2323 ESPI METALS. **Tellurium**. Disponível em:
2324 <http://www.espi Metals.com/index.php/technical-data/253-tellurium>. Acesso em:
2325 23 maio 2023
- 2326 FDA – Food and Drug Administration. **Guidance for Industry M3(R2)**
2327 **Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and**
2328 **Marketing Authorization for Pharmaceuticals**. 1ª ed. Rockville: FDA Press,
2329 2010. 30 p.
- 2330 FDA – Food and Drug Administration. **Nonclinical Safety Evaluation of the**
2331 **Immunotoxic Potential of Drugs and Biologics Guidance for Industry**. 1ª ed.
2332 Silver Spring: FDA Press, 2020. 13 p.
- 2333 FELDMANN, J.; HIRNER, A.V. Occurrence of volatile metal and metalloid species
2334 in landfill and sewage gases. **International Journal of Environmental**
2335 **Analytical Chemistry**, v. 60, n. 2-4, p. 339-359, 1995.

- 2336 FERREIRA, L.M. et al. Xanthan gum-based hydrogel containing nanocapsules
2337 for cutaneous diphenyl diselenide delivery in melanoma therapy. **Investigational**
2338 **New Drugs**, v. 38, n. 3, p. 662-674, 2020.
- 2339 FIGUEROA, M. et al. Synthesis and antibacterial activity of metal (loid)
2340 nanostructures by environmental multi-metal (loid) resistant bacteria and metal
2341 (loid)-reducing flavoproteins. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 959, 2018.
- 2342 FORTES, F.S.; MOLENTO, M.B. Resistência anti-helmíntica em nematoides
2343 gastrintestinais de pequenos ruminantes: avanços e limitações para seu
2344 diagnóstico. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, p. 1391-1402, 2013.
- 2345 FRIEDEN, E. The chemical elements of life. **Science American**, v. 227, n. 1, p.
2346 52-60, 1972.
- 2347 FRIEDMAN, M. et al. Topical treatment for human papillomavirus-associated
2348 genital warts in humans with the novel tellurium immunomodulator AS101:
2349 assessment of its safety and efficacy. **British Journal of Dermatology**, v. 160,
2350 n. 2, p. 403-408, 2009.
- 2351 FRY, F.H.; JACOB, C. Sensor/effector drug design with potential relevance to
2352 cancer. **Current Pharmaceutical Design**, v. 12, n. 34, p. 4479-4499, 2006.
- 2353 GALON, E.M. et al. Molecular reports of ruminant Babesia in Southeast
2354 Asia. **Pathogens**, v. 11, n. 8, p. 915, 2022.
- 2355 GARBERG, P. et al. Binding of tellurium to hepatocellular selenoproteins during
2356 incubation with inorganic tellurite: consequences for the activity of selenium-

- 2357 dependent glutathione peroxidase. **The International Journal of Biochemistry**
2358 **& Cell Biology**, v. 31, n. 2, p. 291-301, 1999.
- 2359 GARCIA, M.V et al. Biologia e importância do carrapato *Rhipicephalus*
2360 *(Boophilus) microplus*. In: **Embrapa Gado de Corte**, 2019.
- 2361 GETMAN, F.H. A study of the tellurium electrode. **Transactions of The**
2362 **Electrochemical Society**, v. 64, n. 1, p. 201, 1933.
- 2363 GRATIERI, T. et al. Princípios básicos e aplicação da iontoforese na penetração
2364 cutânea de fármacos. **Química Nova**, v. 31, p. 1490-1498, 2008.
- 2365 GRAYSON, A.C.R. et al. Multi-pulse drug delivery from a resorbable polymeric
2366 microchip device. **Nature Materials**, v. 2, n. 11, p. 767-772, 2003.
- 2367 GREENWOOD, N.N.; EARNSHAW, A. **Chemistry of the Elements**. 2^a ed.
2368 Oxford: Butterworth-Heinemann, 1997. 1342 p.
- 2369 GUENGERICH, F.P. Mechanisms of drug toxicity and relevance to
2370 pharmaceutical development. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 26,
2371 n. 1, p. 3-14, 2011.
- 2372 HARTWIG, D. et al. Semisynthetic bioactive organoselenium and organotellurium
2373 compounds. In: LENARDÃO, E.J.; SANTI, C.; PERIN, G.; ALVES, D. (eds).
2374 **Organochalcogen Compounds**. 1^a ed. Amsterdã: Elsevier, 2022. p. 253-289.
- 2375 HOUSMAN, G. et al. Drug resistance in cancer: an overview. **Cancers**, v. 6, n. 3,
2376 p. 1769-1792, 2014.

- 2377 HUANG, Y. et al. Current applications and future prospects of nanomaterials in
2378 tumor therapy. **International Journal of Nanomedicine**, v. 12, p. 1815, 2017.
- 2379 JAMIER, V. et al. Selenium-and tellurium-containing multifunctional redox agents
2380 as biochemical redox modulators with selective cytotoxicity. **Chemistry–A
2381 European Journal**, v. 16, n. 36, p. 10920-10928, 2010.
- 2382 JOHNSTONE, A.H. **CRC Handbook of Chemistry and Physics**. 69^a ed. Boca
2383 Raton: CRC Press Inc., 2007. 2400 p.
- 2384 JUCHEM, A.L.M. et al. Efeito protetor do ditelureto de difenila na toxicidade
2385 induzida pela daunorrubicina em fibroblastos de mamíferos. In: **XII Salão de
2386 Iniciação Científica PUCRS**, 2011, Porto Alegre, RS.
- 2387 KARACA, M. et al. Effects of co-formulants on the absorption and secretion of
2388 active substances in plant protection products in vitro. **Archives of Toxicology**,
2389 v. 95, n. 10, p. 3205-3221, 2021.
- 2390 KAVLAK, G.; GRAEDEL, T. E. Global anthropogenic tellurium cycles for 1940–
2391 2010. **Resources, Conservation and Recycling**, v. 76, p. 21-26, 2013.
- 2392 KHIDR, S.H. et al. Development and in-vitro evaluation of sustained-release
2393 meclofenamic acid microspheres. **Journal of Microencapsulation**, v. 15, n. 2,
2394 p. 153-162, 1998.
- 2395 KIM, K.S. et al. Reactive oxygen species-activated nanomaterials as theranostic
2396 agents. **Nanomedicine**, v. 10, n. 17, p. 2709-2723, 2015.
- 2397 KUENEN, D.J.; BAAS-BECKING, L.G.M. Historical notes on *Artemia salina*
2398 (L.). **Zoologische Mededelingen**, v. 20, n. 18, p. 222-230, 1938.

- 2399 LAING, R. et al. Ivermectin—old drug, new tricks?. **Trends in Parasitology**, v. 33,
2400 n. 6, p. 463-472, 2017.
- 2401 LAITINEN, R.S. et al. Selenium-and tellurium-containing chalcogen
2402 nitrides. **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, v. 136,
2403 n. 1, p. 397-412, 1998.
- 2404 LAITINEN, R.S.; OILUNKANIEMI, R. **Tellurium: Inorganic Chemistry**. 1^a ed.
2405 Hoboken: Wiley Library, 2011. 24 p.
- 2406 LARNER, A.J. How does garlic exert its hypocholesterolaemic action? The
2407 tellurium hypothesis. **Medical Hypotheses**, v. 44, n. 4, p. 295-297, 1995.
- 2408 LEE, J.; PARK, J.S. Tolerance at the genetic level of the brine shrimp *Artemia*
2409 *salina* to a wide range of salinity. Preprint. Kyungpook: Kyungpook National
2410 University, 2020.
- 2411 LEWAN, L. et al. The use of *Artemia salina* in toxicity testing. **Alternatives to**
2412 **Laboratory Animals**, v. 20, n. 2, p. 297-301, 1992.
- 2413 LIDE, D.R. **CRC handbook of chemistry and physics**. 85^a ed. Londres: CRC
2414 press, 2004. 654 p.
- 2415 LIMA, C.B.C. et al. A novel organotellurium compound (RT-01) as a new
2416 antileishmanial agent. **The Korean Journal of Parasitology**, v. 47, n. 3, p. 213,
2417 2009.
- 2418 LIN, S. et al. Tellurium as a high-performance elemental thermoelectric. **Nature**
2419 **Communications**, v. 7, n. 1, p. 10287, 2016.

- 2420 LUK, K.H. et al. Hyperthermia in cancer therapy. **Western Journal of Medicine**,
2421 v. 132, n. 3, p. 179, 1980.
- 2422 LYRA, M.A.M. et al. Sistemas Matriciais Hidrofilicos e Mucoadesivos para
2423 Liberação Controlada de Fármacos. **Revista Brasileira de Ciências**
2424 **Farmacêuticas**, v. 45, n. 2, p. 219-232, 2009.
- 2425 MA, C. et al. The optical duality of tellurium nanoparticles for broadband solar
2426 energy harvesting and efficient photothermal conversion. **Science Advances**, v.
2427 4, n. 8, p. 94, 2018.
- 2428 MACIEL, E.N. et al. Diphenyl diselenide and diphenyl ditelluride differentially
2429 affect δ -aminolevulinate dehydratase from liver, kidney, and brain of
2430 mice. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 14, n. 6, p. 310-
2431 319, 2000.
- 2432 MALUF, S.E. et al. Hypervalent organotellurium compounds as inhibitors of *P.*
2433 *falciparum* calcium-dependent cysteine proteases. **Parasitology International**,
2434 v. 65, n. 1, p. 20-22, 2016.
- 2435 MASSA, W. et al. [Te₆N₈ (TeCl₄)₄] — tellurium nitride stabilized by tellurium
2436 tetrachloride. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 37, n. 20, p. 2840-
2437 2842, 1998.
- 2438 MEDINA-CRUZ, D. et al. Tellurium, the forgotten element: A review of the
2439 properties, processes, and biomedical applications of the bulk and nanoscale
2440 metalloid. In: LI, B.; MORIARTY, T.F.; WEBSTER, T.; XING, M. (eds.). **Racing for**
2441 **the Surface: Antimicrobial and Interface Tissue Engineering**. 1^a ed. Cham:
2442 Spring Nature Switzerland, 2020. p. 723-783.

- 2443 MEOTTI, F.C. et al. Potential renal and hepatic toxicity of diphenyl diselenide,
2444 diphenyl ditelluride and Ebselen for rats and mice. **Toxicology Letters**, v. 143, n.
2445 1, p. 9-16, 2003.
- 2446 MERCK. **Index Online - Chemicals, Drugs and Biologicals - 2019**. Disponível
2447 em: <https://www.rsc.org/merck-index>. Acesso em: 23 maio 2023
- 2448 MEYER, B.N. et al. Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant
2449 constituents. **Planta Medica**, v. 45, n. 05, p. 31-34, 1982.
- 2450 MIKHAYLOV, A.A. et al. Peroxide coordination of tellurium in aqueous
2451 solutions. **Chemistry—A European Journal**, v. 22, n. 9, p. 2980-2986, 2016.
- 2452 MILLER, D.K.; CRAIG, T.M. Use of anthelmintic combinations against multiple
2453 resistant *Haemonchus contortus* in Angora goats. **Small Ruminant Research**, v.
2454 19, n. 3, p. 281-283, 1996.
- 2455 MOHANTY, P. et al. Large scale synthesis of highly pure single crystalline
2456 tellurium nanowires by thermal evaporation method. **Journal of Nanoscience
2457 and Nanotechnology**, v. 6, n. 11, p. 3380-3383, 2006.
- 2458 MOLENTO, M.B. Parasite control in the age of drug resistance and changing
2459 agricultural practices. **Veterinary Parasitology**, v. 163, n.3, p. 229-234, 2009.
- 2460 MOLENTO, M.B. Resistência de helmintos em ovinos e caprinos. **Revista
2461 Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 13, n. 1, p. 82-87, 2004.
- 2462 MOLENTO, M.B.; BRANDÃO, Y.O. Macrocyclic lactone resistance in nematodes
2463 of cattle in Brazil: Blame it to the ticks!. **Parasitology International**, p. 102588,
2464 2022.

- 2465 MOLENTO, M.B.; PRICHARD, R.K. Effect of multidrug resistance modulators on
2466 the activity of ivermectin and moxidectin against selected strains of *Haemonchus*
2467 *contortus* infective larvae. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 21, p. 117-121,
2468 2001.
- 2469 MYERS, J.P. et al. The first crystal structures of six-and seven-membered
2470 tellurium-and nitrogen-containing (Te—N) heterocycles: 2H-1, 4-benzotellurazin-
2471 3 (4H)-one and 2, 3-dihydro-1, 5-benzotellurazepin-4 (5H)-one. **Acta**
2472 **Crystallographica Section C: Structural Chemistry**, v. 72, n. 1, p. 1-5, 2016.
- 2473 NAGLE, A.S. et al. Recent developments in drug discovery for leishmaniasis and
2474 human African trypanosomiasis. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 22, p. 11305-
2475 11347, 2014.
- 2476 NAGY, A. et al. Silver nanoparticles embedded in zeolite membranes: release of
2477 silver ions and mechanism of antibacterial action. **International Journal of**
2478 **Nanomedicine**, p.1833-1852, 2011.
- 2479 NAKAMURA, S. Radiotherapy and New Cancer Drugs-New Side Effects?. **Gan**
2480 **to Kagaku Ryoho - Cancer & Chemotherapy**, v. 45, n. 3, p. 424-427, 2018.
- 2481 NATHAN, C.; CUNNINGHAM, A. Beyond oxidative stress: an immunologist's
2482 guide to reactive oxygen species. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, n. 5, p.
2483 349, 2013.
- 2484 NICHOLSON, W. **A journal of natural philosophy, chemistry and the arts**. 5^a
2485 ed. Londres: William Nicholson, 1802. 161 p.

- 2486 NOGUEIRA, C.W. et al. Organoselenium and organotellurium compounds:
2487 toxicology and pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 12, p. 6255-6286,
2488 2004.
- 2489 NUNES, A.M.V. et al. preADMET analysis and clinical aspects of dogs treated
2490 with the Organotellurium compound RF07: A possible control for canine visceral
2491 leishmaniasis?. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 80, p.
2492 103470, 2020.
- 2493 OGRA, Y. Biology and toxicology of tellurium explored by speciation
2494 analysis. **Metallomics**, v. 9, n. 5, p. 435-441, 2017.
- 2495 OGRA, Y. et al. Comparison of distribution and metabolism between tellurium and
2496 selenium in rats. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, n. 7, p. 1507-1513,
2497 2008.
- 2498 OLLIVIER, P.R.L. et al. Volatilization and precipitation of tellurium by aerobic,
2499 tellurite-resistant marine microbes. **Applied and Environmental Microbiology**,
2500 v. 74, n. 23, p. 7163-7173, 2008.
- 2501 PARASURAMAN, S. Toxicological screening. **Journal of Pharmacology &**
2502 **Pharmacotherapeutics**, v. 2, n. 2, p. 74, 2011.
- 2503 PATNAIK, P. **Handbook of inorganic chemicals**. 1^a ed. New York: McGraw-Hill,
2504 2003. 1125 p.
- 2505 PESSOTO, F.S. et al. Cellular feedback to organotelluranes displays modulation
2506 of antioxidant proteins gene expression. **BioRxiv (Bio-Archive Preprint)**, v. 1, n.
2507 1, p. 1-45, 2021.

- 2508 PESSOTO, F.S. et al. Organotellurane-promoted mitochondrial permeability
2509 transition concomitant with membrane lipid protection against
2510 oxidation. **Chemical Research in Toxicology**, v. 20, n. 10, p. 1453-1461, 2007.
- 2511 PETRAGNANI, N. **Tellurium in Organic Synthesis (Best Synthetic Methods)**.
2512 1^a ed. Amsterdã: Academic Press, 2007.
- 2513 PETRENI, A. et al. Carbonic anhydrase inhibitors bearing organotelluride
2514 moieties as novel agents for antitumor therapy. **European Journal of Medicinal**
2515 **Chemistry**, v. 244, p. 114811, 2022.
- 2516 PIETRASIAK, E.; TOGNI, A. Synthesis and characterization of fluorinated
2517 hypervalent tellurium derivatives. **Organometallics**, v. 36, n. 19, p. 3750-3757,
2518 2017.
- 2519 PIMENTEL, I.A.S. et al. *In vitro* and *in vivo* activity of an organic tellurium
2520 compound on *Leishmania (Leishmania) chagasi*. **PLoS One**, v. 7, n. 11, p.
2521 e48780, 2012.
- 2522 PUGIN, B. et al. Glutathione reductase-mediated synthesis of tellurium-
2523 containing nanostructures exhibiting antibacterial properties. **Applied and**
2524 **Environmental Microbiology**, v. 80, n. 22, p. 7061-7070, 2014.
- 2525 RAMIREZ, L.Y. et al. Potential chemotherapy side effects: what do oncologists
2526 tell parents?. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 52, n. 4, p. 497-502, 2009.
- 2527 RAYNAL, J.T.; et al. Resistência do carrapato *Rhipicephalus (Boophilus)*
2528 *microplus* a acaricidas. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 32,
2529 n. 3, p. 251-256, 2023.

- 2530 RIISGÅRD, H.U et al. Adaptation of the brine shrimp *Artemia salina*
2531 (Branchiopoda: Anostraca) to filter-feeding: effects of body size and temperature
2532 on filtration and respiration rates. **Journal of Crustacean Biology**, v. 35, n. 5, p.
2533 650-658, 2015.
- 2534 ROBERT, W. **Handbook of Chemistry and Physics**. 1^a ed. Abingdon: CRC
2535 Press, 1988.
- 2536 RODRIGUEZ-VIVAS, R.I. et al. Strategies for the control of *Rhipicephalus*
2537 *microplus* ticks in a world of conventional acaricide and macrocyclic lactone
2538 resistance. **Parasitology Research**, v. 117, p. 3-29, 2018.
- 2539 ROGÉRIO, M.C.P. et al. Manejo alimentar de caprinos e ovinos nos trópicos.
2540 **Veterinária e Zootecnia**, v. 23, n. 3, p. 326-346, 2016.
- 2541 ROSING, M.T. On the evolution of minerals. **Nature**, v. 456, n. 7221, p. 456-458,
2542 2008.
- 2543 ROUVRAY, D.H. Elements in the history of the Periodic Table. **Endeavour**, v. 28,
2544 n. 2, p. 69-74, 2004.
- 2545 SADEKOV, I.D.; ZAKHAROV, A.V. Stable tellurous and their metal
2546 derivatives. **Russian Chemical Reviews**, v. 68, n. 11, p. 909, 1999.
- 2547 SAILER, B.L. et al. Organotellurium compound toxicity in a promyelocytic cell line
2548 compared to non-tellurium-containing organic analog. **Toxicology in Vitro**, v. 18,
2549 n. 4, p. 475-482, 2004.

- 2550 SATO, R.H. et al. Development of a methodology for reversible chemical
2551 modification of silicon surfaces with application in nanomechanical
2552 biosensors. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 137, p. 287-293, 2019.
- 2553 SCHIAR, V.P.P. et al. An in vivo insight to the toxicological profile of various
2554 organotellurides. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 36, n. 3, p.
2555 813-818, 2013.
- 2556 SEYFRIED, M. et al. Comparative study of antioxidant properties of the extracts
2557 of *Polygonum acre* HBK. **Revista Colombiana de Ciencias Químico-**
2558 **Farmacéuticas**, v. 51, n. 2, 2022.
- 2559 SHENAI-KHATKHATE, D.V. et al. Ultra-pure organotellurium precursors for the
2560 low temperature MOVPE growth of II/VI compound semiconductors. **Journal of**
2561 **Crystal Growth**, v. 93, n. 1-4, p. 744-749, 1988.
- 2562 SHEWACH, D.S.; KUCHTA, R.D. Introduction to cancer
2563 chemotherapeutics. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 7, p. 2859-2861, 2009.
- 2564 SHOKRY, A. et al. Acute toxicity assessment of polyaniline/Ag
2565 nanoparticles/graphene oxide quantum dots on *Cypridopsis vidua* and *Artemia*
2566 *salina*. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 5336, 2021.
- 2567 SILBERMAN, A. et al. The anticancer activity of organotelluranes: potential role
2568 in integrin inactivation. **Chemical Biochemistry**, v. 17, n. 10, p. 918-927, 2016.
- 2569 SINGH, J. et al. Regional variations in skin barrier function and cutaneous
2570 irritation due to iontophoresis in human subjects. **Food and Chemical**
2571 **Toxicology**, v. 39, n. 11, p. 1079-1086, 2001.

- 2572 SLAVIN, Y.N. et al. Metal nanoparticles: understanding the mechanisms behind
2573 antibacterial activity. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 15, p. 1-20, 2017.
- 2574 SPRENGER, L.K. et al. Atividade ovicida e larvicida do extrato hidroalcoólico de
2575 *Artemisia annua* sobre *Haemonchus contortus*. **Archives of Veterinary**
2576 **Science**, v. 21, n. 4, p. 57-65, 2016.
- 2577 SPRENGER, L.K. et al. Eficácia do fosfato de levamisol em nematódeos
2578 gastrintestinais de caprinos e ovinos. **Archives of Veterinary Science**, v. 18, n.
2579 1, p.29-39, 2013.
- 2580 SREDNI, B. Immunomodulating tellurium compounds as anti-cancer agents.
2581 **Seminars in Cancer Biology**, v. 22, n. 1, p. 60-69, 2012.
- 2582 TEIXEIRA, M.L. et al. Investigation of chemical stability of dihalogenated
2583 organotelluranes in organic–aqueous media: the protagonism of water. **The**
2584 **Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n.14, p. 7341-7346, 2018.
- 2585 TIEKINK, E.R.T. Therapeutic potential of selenium and tellurium compounds:
2586 opportunities yet unrealised. **Dalton Transactions**, v. 41, n. 21, p. 6390-6395,
2587 2012.
- 2588 TOLEDO, M.G. et al. **Atlas of Parasitic Diseases in Ruminants: A diagnostic**
2589 **tool for the identification of parasites and the lesions they cause**. 2^a ed.
2590 Madri: Editora Parasit Xpert, 2019.
- 2591 TRINDADE, C. et al. Diphenyl Ditelluride: Redox-Modulating and Antiproliferative
2592 Properties. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, n. 1, p. 1-15,
2593 2019.

- 2594 URIG, S.; BECKER, K. On the potential of thioredoxin reductase inhibitors for
2595 cancer therapy. **Seminars in Cancer Biology**, v. 16, n. 6, p. 452–465, 2006.
- 2596 VALGAS, S. et al. Malonylchitosan microspheres as a matrix for oral enrofloxacin
2597 delivery. **Macromolecular symposia**, v. 229, p. 246-252, 2005.
- 2598 VELASQUES, K. et al. Co-nanoencapsulation of antimalarial drugs increases
2599 their in vitro efficacy against *Plasmodium falciparum* and decreases their toxicity
2600 to *Caenorhabditis elegans*. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.
2601 118, p. 1-12, 2018.
- 2602 VUDRIKO, P. et al. Chemical tick control practices in southwestern and
2603 northwestern Uganda. **Ticks and tick-borne diseases**, v. 9, n. 4, p. 945-955,
2604 2018.
- 2605 WANG, H. et al. Recent advance of tellurium for biomedical
2606 applications. **Chemical Research in Chinese Universities**, v. 36, n. 4, p. 551-
2607 559, 2020.
- 2608 WANG, L. et al. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and
2609 prospects for the future. **International Journal of Nanomedicine**, v. 12, p. 1227,
2610 2017.
- 2611 WIBERG, E. **Inorganic chemistry**. 1^a ed. Amsterdã: Academic Press, 2001.
- 2612 WIESLANDER, E. et al. Antioxidative properties of organotellurium compounds
2613 in cell systems. **Biochemical Pharmacology**, v. 55, n. 5, p. 573-584, 1998.
- 2614 YANG, T. et al. Bifunctional tellurium nanodots for photo-induced synergistic
2615 cancer therapy. **ACS Nano**, v. 11, n. 10, p. 10012-10024, 2017.

- 2616 YAREMA, M.C.; CURRY, S.C. Acute tellurium toxicity from ingestion of metal-
2617 oxidizing solutions. **Pediatrics**, v. 116, n. 2, p. 319-321, 2005.
- 2618 YOKOMIZO, C.H. et al. Effects of trichlorotelluro-dynones on mitochondrial
2619 bioenergetics and their relationship to the reactivity with protein thiols. **Chemical**
2620 **Research in Toxicology**, v. 28, n. 6, p. 1167-1175, 2015.
- 2621 ZARE, B. et al. Biosynthesis and recovery of rod-shaped tellurium nanoparticles
2622 and their bactericidal activities. **Materials Research Bulletin**, v. 47, n. 11, p.
2623 3719-3725, 2012.
- 2624 ZHAN, L.; XU, Z. State-of-the-art of recycling e-wastes by vacuum metallurgy
2625 separation. **Environmental Science & Technology**, v. 48, n. 24, p. 14092-
2626 14102, 2014.
- 2627 ZHANG, X. et al. Silver nanoparticles: synthesis, characterization, properties,
2628 applications, and therapeutic approaches. **International Journal of Molecular**
2629 **Sciences**, v. 17, n. 9, p. 1534, 2016.
- 2630 ZHU, Y. et al. Microwave-assisted synthesis of single-crystalline tellurium
2631 nanorods and nanowires in ionic liquids. **Angewandte Chemie**, v. 116, n. 11,
2632 p.1434-1438, 2004.
- 2633 ZONARO, E. et al. Biogenic selenium and tellurium nanoparticles synthesized by
2634 environmental microbial isolates efficaciously inhibit bacterial planktonic cultures
2635 and biofilms. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, p. 584, 2015.
- 2636 ZUGMAN, T.T.B. **Dicalcogenetos diarílicos funcionalizados: avaliação do**
2637 **potencial antiparasitário contra *Leishmania* spp.** 2022. 126 p. Dissertação
2638 (Mestrado em Química) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

2639

ANEXO I

2640

Certificado de Aprovação na Comissão de Ética de Uso em Animais – Agrárias/UFPR



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo número 039/2021, referente ao projeto de pesquisa “Desempenho de compostos organotellúrios como anti-helmínticos e acaricidas em ruminantes”, sob a responsabilidade de Marcelo Beltrão Molento – que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de Outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DO SETOR DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - BRASIL, com grau 1 de invasividade, em 06/08/2021.

Finalidade	Pesquisa
Vigência da autorização	Agosto/2021 até Abril/2023
Espécie/Linhagem	<i>Ovis aries</i> (ovino)/ <i>Bos taurus</i> (bovino)
Número de animais	32
Peso/Idade	70kg-600kg/2 anos
Sexo	Fêmeas
Origem	Laboratório de Produção e Pesquisa de Ovinos e Caprinos e Núcleo de Inovação Tecnológica em Agropecuária da Fazenda Canguiri da UFPR, Pinhais, Paraná, Brasil

*A autorização para início da pesquisa se torna válida a partir da data de emissão deste certificado.

CERTIFICATE

We certify that the protocol number 039/2021, regarding the research project “Performance of organotellurium compounds as anthelmintic and acaricides in ruminants” under Marcelo Beltrão Molento – which includes the production, maintenance and/or utilization of animals from Chordata phylum, Vertebrata subphylum (except Humans), for scientific or teaching purposes – is in accordance with the precepts of Law nº 11.794, of 8 October 2008, of Decree nº 6.899, of 15 July 2009, and with the edited rules from Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), and it was approved by the ANIMAL USE ETHICS COMMITTEE OF THE AGRICULTURAL SCIENCES CAMPUS OF THE UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ (Federal University of Paraná, Brazil), with degree 1 of invasiveness, on 2021, August 6th.

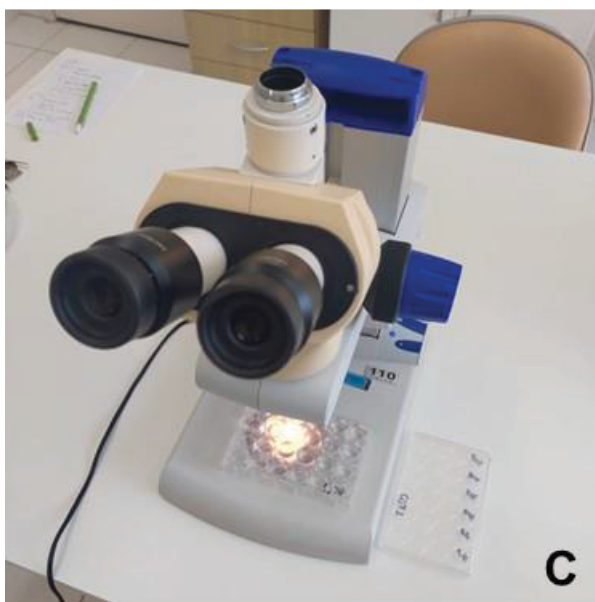
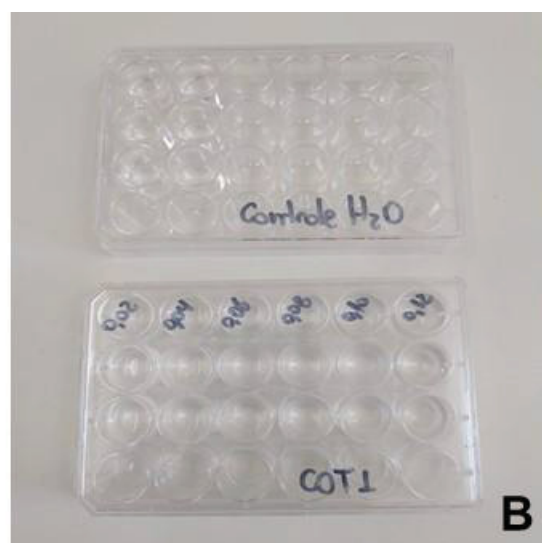
Purpose	Research
Validity	August/2021 until April/2023
Species/Line	<i>Ovis aries</i> (ovine)/ <i>Bos taurus</i> (bovine)
Number of animals	32
Weight/Age	154.3lb to 1323lb/2 years old
Sex	Female
Origin	Sheep and Goat Production and Research Laboratory Center for Technological Innovation in Agriculture and Livestock at Fazenda Canguiri, Pinhais, Paraná, Brazil

*The authorization to start the research becomes valid from the date of issue of this certificate.

Alex Maiorka
Coordenador
Comissão de Ética no Uso de Animais
AG - UFPR

2641

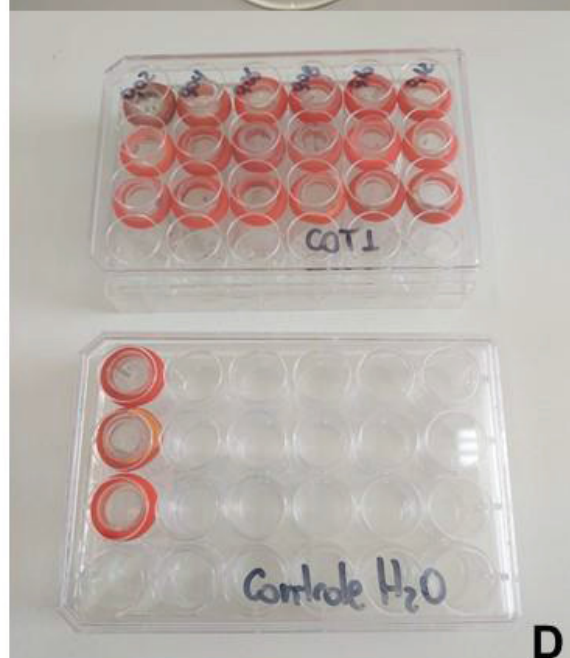
APÊNDICE I



Cultivo de *Artemia salina* e Teste de toxicidade *in vivo* em microcrustáceos. **A:** Aquário com água salina e aeração para cultivo de metanúplios de *A. salina*. **B:** Placas de 24 poços para avaliação do efeito dos compostos organotelurados sobre metanúplios de *A. salina*. **C:** Lupa estereoscópica para contagem de artêmias vivas e mortas. **D:** Exemplar de metanúplios de *A. salina*.

2650

APÊNDICE II

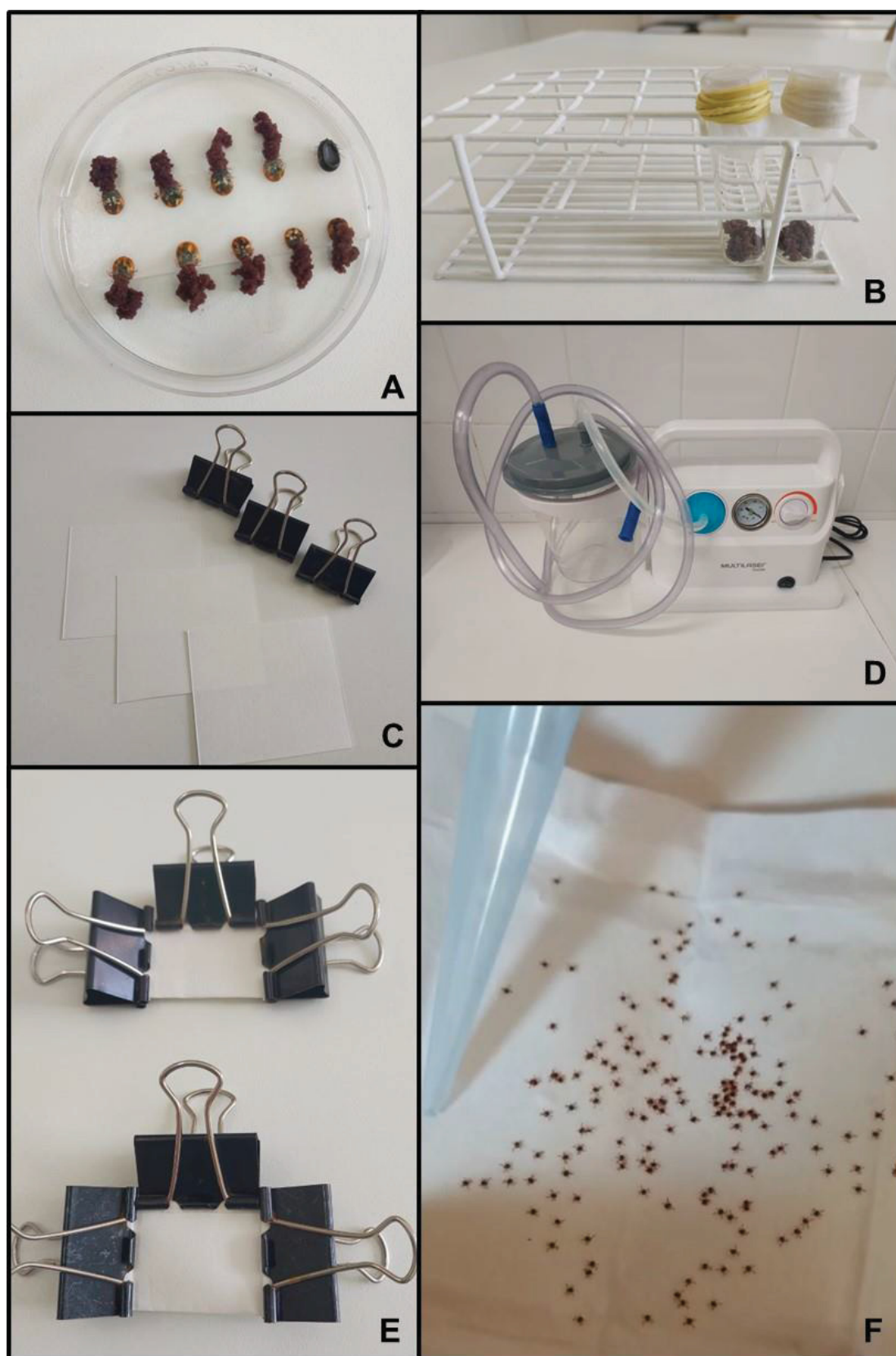
**A****B****C****D****E****F**

Teste de Inibição da Migração Larval (TIML). **A:** Coprocultura para obtenção de larvas de *Haemonchus contortus*. **B:** Cálice com malha (25µm) para seleção de larvas viáveis. **C:** Placas de 24 poços para avaliação do efeito dos compostos organotelurados sobre larvas de *H. contortus*. **D:** Placas de 24 poços com aparatos com malha de 25µm para avaliação da motilidade de larvas de *H. contortus*. **E:** Microscópio invertido para contagem de larvas. **F:** Larva de *H. contortus*.

2651
2652
2653
2654
2655
2656
2657
2658

2659
2660

APÊNDICE III



2661
2662
2663
2664
2665

Teste de pacote de larvas (TPL). **A:** Teleóginas de *Rhipicephalus microplus* após ovipostura. **B:** Frasco com ovos de *R. microplus* para incubação e eclosão de larvas. **C:** Grampos e papel filtro para confecção de envelopes para TPL. **D:** Bomba à vácuo para contagem de larvas. **E:** Envelopes com larvas para TPL. **F:** Contagem das larvas de *R. microplus*.

2666

VITA

2667 Douglas Luís Vieira é Médico Veterinário formado pelo Instituto Federal
 2668 Catarinense (2010-2014). Especialista em Medicina Veterinária do Coletivo
 2669 (2017-2019) e Mestre em Ciências Veterinárias (Medicina Veterinária Preventiva)
 2670 (2015-2017) ambos pela Universidade Federal do Paraná e Especialista em
 2671 Saúde Pública pela Universidade Paulista (2021). Ingressou em 2019 no
 2672 Programa de Doutorado em Ciências Veterinárias (Saúde Única) na
 2673 Universidade Federal do Paraná. Atualmente é membro da equipe técnico-
 2674 científica do Laboratório de Parasitologia Clínica Veterinária (LPCV-UFPR), do
 2675 Laboratório de Biotecnologia Aplicada à Saúde Única e do Núcleo Paranaense
 2676 de Pesquisa Científica e Educacional de Plantas Medicinais (NUPPLAMED) da
 2677 Universidade Federal do Paraná. Além de Professor responsável pelas
 2678 disciplinas de Avicultura, Suinocultura e Parasitologia Veterinária no Instituto de
 2679 Ensino Superior Anchieta. Durante o período de doutorado publicou (autoria e
 2680 co-autoria) 3 artigos científicos, 3 capítulos de livros e 23 trabalhos publicados
 2681 em anais de eventos. Também orientou 2 monografias de curso de
 2682 especialização.

2683

2684 Publicações

2685 LIMA, E. S. ; ABRAO, D. C. ; **VIEIRA, D. L.** ; MOLENTO, M. B. . Allium sativum
 2686 extract against free-living larvae of *Rhipicephalus microplus*: a potential
 2687 environmental biocontrol. VETERINARY PARASITOLOGY: REGIONAL
 2688 STUDIES AND REPORTS, v. 34, p. 100769, 2022.
 2689
 2690 **VIEIRA, D. L.**; MAURER, J. B. B. ; BUZATTI, A. ; MOLENTO, M. B. .
 2691 Immunomodulatory and Prebiotic Activities of White Oat β -glucans (*Avena sativa*
 2692 L.) and the Potential for a Food-based Ecofriendly Therapy. RESEARCH &
 2693 REVIEWS: JOURNAL OF FOOD SCIENCE & TECHNOLOGY, v. 10, p. 14-20,
 2694 2021.

- 2695
2696 MOLENTTO, M. B. ; PONTAROLO, D. V. ; PIRES, L. S. A. ; DALLANESE, J.
2697 ; **VIEIRA, D. L.** ; BRANDAO, Y. O. ; YOSHITANI, U. Y. . Exames
2698 coproparasitológicos em ruminantes: Uma abordagem espaço-temporal. Revista
2699 Brasileira de Buiatria, v. 4, p. 1-3, 2021.
2700
2701 **VIEIRA, D. L.**; PINTO, M. C. . Atuação do Médico Veterinário na Estratégia
2702 Saúde da Família: Da Territorialização a Promoção da Saúde. In: João Vitor
2703 Andrade; Juliana Cristina Martins de Souza; Fábio de Souza Terra. (Org.).
2704 Tópicos em ciências da saúde: contribuições, desafios e possibilidades.
2705 1ed.Campina Grande, PB: Amplla Editora, 2022, v. 1, p. 568-578.
2706
2707 PINTO, M. C. ; BOJKO, T. A. ; DIAS, D. A. U. ; **VIEIRA, D. L.** . Teoria do elo entre
2708 violência doméstica e maus-tratos contra animais: Abordagem e perspectiva
2709 multidisciplinar. In: João Vitor Andrade; Juliana Cristina Martins de Souza; José
2710 Gilberto Prates. (Org.). Pesquisas e abordagens educativas em ciências da
2711 saúde. 1ed.Campina Grande, PB: Amplla Editora, 2022, v. 2, p. 698-712.
2712
2713 **VIEIRA, D. L.**; MOLENTTO, M. B. . Cuidados Sanitários para Controle de Ecto e
2714 Endoparasitos. In: Lucas Galdioli; Rita de Cássia Maria Garcia. (Org.). Medicina
2715 de Abrigos: Princípios e Diretrizes. 1ed.Curitiba, PR: Integrativa Vet Editora,
2716 2022, v. 1, p. 287-337.
2717
2718 PRADO, C. M. ; **VIEIRA, D. L.** ; MOLENTTO, M. B. . A systematic review and
2719 preliminary meta-analysis of anthelmintic resistance diagnosis in small
2720 ruminants. In: 28th Conference of the World Association for the Advancement of
2721 Veterinary Parasitology, 2021, Dublin. Abstract Book 28th Conference of the
2722 World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, 2021.
2723
2724 PRADO, C. M. ; VASCONCELOS, J. ; FROTA, G. ; **VIEIRA, D. L.** ; MONTEIRO,
2725 J. ; MOLENTTO, M. B. . Molecular detection of benzimidazole resistance in
2726 populations of *Haemonchus contortus* in the West of Paraná, Brazil. In: 28th
2727 Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary
2728 Parasitology, 2021, Dublin. Abstract Book 28th Conference of the World
2729 Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, 2021.
2730
2731 PRADO, C. M. ; **VIEIRA, D. L.** ; MOLENTTO, M. B. . Characterization of sanitary
2732 practices associated with anthelmintic resistance and morphological identification
2733 of gastrointestinal parasites of small ruminants in the western region of Paraná.
2734 In: XVII Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia, 2021. Anais do XVII
2735 Congresso da Sociedade Brasileira de Parasitologia, 2021.
2736
2737 **VIEIRA, D. L.**; PRADO, C. M. ; BRANDAO, Y. O. ; ZUGMAN, T. T. B. ; PIOVAN,
2738 L. ; MOLENTTO, M. B. . Desempenho de compostos organotelurados sobre
2739 *Haemonchus contortus*. In: XVII Congresso da Sociedade Brasileira de
2740 Parasitologia, 2021. Anais do XVII Congresso da Sociedade Brasileira de
2741 Parasitologia, 2021.
2742
2743 **VIEIRA, D. L.**; PINTO, M. C. . Hemoparasitos de importância na clínica de cães
2744 e gatos: Uma breve revisão. In: Congresso Acadêmico em Medicina Veterinária,

- 2745 2021, Evento Online. Anais do Congresso Acadêmico em Medicina Veterinária,
2746 2021.
- 2747
- 2748 **VIEIRA, D. L.**; PINTO, M. C. . Ocorrência de casos de transtorno de acumulação
2749 em uma comunidade de Curitiba, Paraná. In: Congresso Acadêmico em
2750 Medicina Veterinária, 2021, Evento Online. Anais do Congresso Acadêmico em
2751 Medicina Veterinária, 2021.
- 2752
- 2753 **VIEIRA, D. L.**; PINTO, M. C. . Importância da inserção do médico veterinário na
2754 saúde da família: Revisão bibliográfica. In: Congresso Acadêmico em Medicina
2755 Veterinária, 2021, Evento Online. Anais do Congresso Acadêmico em Medicina
2756 Veterinária, 2021.
- 2757
- 2758 **VIEIRA, D. L.**; PINTO, M. C. . Taenia solium e o complexo teníase-cisticercose
2759 uma doença geralmente negligenciada: Revisão bibliográfica. In: Congresso
2760 Acadêmico em Medicina Veterinária, 2021, Evento Online. Anais do Congresso
2761 Acadêmico em Medicina Veterinária, 2021.
- 2762
- 2763 PINTO, M. C. ; **VIEIRA, D. L.** . Teoria do elo: Importância do médico veterinário
2764 na quebra dos ciclos de violência. In: Congresso Acadêmico em Medicina
2765 Veterinária, 2021, Evento Online. Anais do XVII Congresso da Sociedade
2766 Brasileira de Parasitologia, 2021.
- 2767
- 2768 PINTO, M. C. ; **VIEIRA, D. L.** . Experiência da atuação do médico veterinário no
2769 Núcleo de Apoio à Saúde da Família na Vila São Domingos em Curitiba, Paraná.
2770 In: Congresso Acadêmico em Medicina Veterinária, 2021, Evento Online. Anais
2771 do Congresso Acadêmico em Medicina Veterinária, 2021.
- 2772
- 2773 PINTO, M. C. ; **VIEIRA, D. L.** . Epidemiologia, tratamento e prevenção da
2774 leptospirose em cães: Revisão de literatura. In: Congresso Acadêmico em
2775 Medicina Veterinária, 2021, Evento Online. Anais do Congresso Acadêmico em
2776 Medicina Veterinária, 2021.
- 2777
- 2778 BRANDAO, Y. O. ; DALLANESE, J. ; **VIEIRA, D. L.** ; YOSHITANI, U. Y. ;
2779 REICHEN, C. ; RUDEK, L. S. ; QUINTILIANO, A. A. ; BORGES, L. I. ; OLIVEIRA,
2780 L. C. ; MONTEIRO, A. L. G. ; MOLENTO, M. B. . Avaliação do efeito do desmame
2781 na dinâmica da infecção por helmintos em ovinos. In: XVII Congresso da
2782 Sociedade Brasileira de Parasitologia, 2021. Anais do XVII Congresso da
2783 Sociedade Brasileira de Parasitologia, 2021.
- 2784
- 2785 NUNES, B. P. ; WOLF, L. R. ; **VIEIRA, D. L.** ; GARCIA, R. C. M. . Prevenção de
2786 mordedura por cães: Estratégia educativa. In: I Simpósio de Zoonoses Aplicado
2787 à Saúde Única, 2020, Mineiros - GO. Anais do I Simpósio de Zoonoses Aplicado
2788 à Saúde Única, 2020.
- 2789
- 2790 **VIEIRA, D. L.**; PRADO, C. M. ; MOLENTO, M. B. . Global health e educação em
2791 saúde internacional: O papel decisivo do Médico Veterinário. In: I Simpósio de
2792 Zoonoses Aplicado à Saúde Única, 2020, Mineiros - GO. Anais do I Simpósio de
2793 Zoonoses Aplicado à Saúde Única, 2020.

- 2794
 2795 PINTO, M. C. ; **VIEIRA, D. L.** ; NUNES, B. P. ; SILVA, A. W. C. . O Médico
 2796 Veterinário no núcleo de apoio a saúde da família e seu papel na prevenção de
 2797 zoonoses. In: I Simpósio de Zoonoses Aplicado à Saúde Única, 2020, Mineiros -
 2798 GO. Anais do I Simpósio de Zoonoses Aplicado à Saúde Única, 2020.
 2799
 2800 **VIEIRA, D. L.**; MILCZEWSKI, V. ; MOLENTO, M. B. . Comparação da
 2801 sensibilidade de três diferentes técnicas coproparasitológicas para diagnóstico
 2802 de helmintos em cães. In: I Semana Acadêmica da Pós-graduação em Ciências
 2803 Veterinárias, 2020, Curitiba - PR. Anais da I Semana Acadêmica da Pós-
 2804 graduação em Ciências Veterinárias, 2020.
 2805
 2806 PRADO, C. M. ; **VIEIRA, D. L.** ; MOLENTO, M. B. . Determinação da população
 2807 de helmintos gastrintestinais em ovinos do município de Santa Terezinha de
 2808 Itaipu, Paraná, Brasil. In: I Semana Acadêmica da Pós-graduação em Ciências
 2809 Veterinárias, 2020, Curitiba - PR. Anais da I Semana Acadêmica da Pós-
 2810 graduação em Ciências Veterinárias, 2020.
 2811
 2812 CINTRA, M. C. R. ; **VIEIRA, D. L.** ; MOLENTO, M. B. . Avaliação econômica da
 2813 utilização do tratamento seletivo nas infecções parasitárias em ovinos. In: I
 2814 Semana Acadêmica da Pós-graduação em Ciências Veterinárias, 2020, Curitiba
 2815 - PR. Anais da I Semana Acadêmica da Pós-graduação em Ciências
 2816 Veterinárias, 2020.
 2817
 2818 SANTOS, CAROLINA ; **VIEIRA, DOUGLAS** ; CAMPESTRINI, LUCIANO ;
 2819 PRITSCH, IZANARA ; YAMASSAKI, FÁBIO ; ZAWADZKI-BAGGIO, SELMA ;
 2820 MAURER, JULIANA ; MOLENTO, MARCELO . Opuntia ficus-indica (L.) Mill.
 2821 Hydroalcoholic Extract against Nematodes of Sheep. In: 27 th Conference of the
 2822 World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, 2019,
 2823 Madison, EUA. WAAVP 2019, 2019.
 2824
 2825 DOLENGA, C. J. R. ; BARBOSA, V. H. G. ; ANJOS, A. ; **VIEIRA, D. L.** ; COUTO,
 2826 F. ; YOSHITANI, U. Y. ; ISSUZU, V. ; MOLENTO, M. B. . Análise in vitro da
 2827 eficácia de acaricidas contra *Rhipicephalus microplus* de bovinos leiteiros no
 2828 Paraná. In: XIII Congresso Brasileiro de Buiatria, 2019, Passo Fundo - RS. Anais
 2829 do XIII Congresso Brasileiro de Buiatria, 2019.
 2830
 2831 **VIEIRA, D. L.**; PINTO, M. C. ; NUNES, B. P. ; SILVA, A. W. C. . Inserção do
 2832 médico veterinário na unidade básica de saúde por meio do uso de oficinas de
 2833 saberes. In: I Simpósio Internacional de Saúde Única, 2019, Curitiba/PR. Anais
 2834 do I Simpósio Internacional de Saúde Única, 2019.
 2835
 2836 **VIEIRA, D. L.**; YOSHITANI, U. Y. ; MOLENTO, M. B. . Ocorrência de zoonoses
 2837 parasitárias em cães com tutores de Curitiba, Paraná. In: I Simpósio
 2838 Internacional de Saúde Única, 2019, Curitiba/PR. Anais do I Simpósio
 2839 Internacional de Saúde Única, 2019.
 2840
 2841 DOLENGA, C. J. R. ; BARBOSA, V. H. G. ; ANJOS, A. ; **VIEIRA, D. L.** ; COUTO,
 2842 F. ; YOSHITANI, U. Y. ; ISSUZU, V. ; MOLENTO, M. B. . Análise in vitro de
 2843 acaricidas contra *Rhipicephallus microplus* de bovinos leiteiros no Paraná. In: 2º

- 2844 Encontro em Biologia Celular e Molecular e Microbiologia, Parasitologia e
2845 Patologia, 2019, Curitiba. Anais do 2º Encontro em Biologia Celular e Molecular
2846 e Microbiologia, Parasitologia e Patologia, 2019.
2847
- 2848 Orientação de Agatta Manjski do Nascimento. Ultrassonografia abdominal e
2849 radiografia torácica como ferramentas para o estadiamento do linfoma canino:
2850 análise de um caso clínico. início: 2021. Monografia de Especialização em
2851 Diagnóstico por Imagem de Pequenos Animais – Faculdade Qualittas.
2852
- 2853 Orientação de Kyola Sthefanie Camargo. Anemia pura eritroide em felinos. 2022.
2854 Monografia de Especialização em Hematologia Clínica e Hemoterapia em Cães
2855 e Gatos – Instituto PAV de Medicina Veterinária.