

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

**CAROLINA PASSOS TINOCO
LARISSA SPALATO PEREIRA DE SOUZA CONCEIÇÃO**

**AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA DE DERIVADOS
DE XANTONAS**

ALFENAS - MG

2026

CAROLINA PASSOS TINOCO
LARISSA SPALATO PEREIRA DE SOUZA CONCEIÇÃO

**AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA DE DERIVADOS
DE XANTONAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Análises Clínicas Parasitológicas e Ciências Biomédicas.

Orientadora: Profa. Isabella Maria Monteiro de Souza
Coorientadora: Maiara Sassi Figueira

ALFENAS - MG

2026

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Conceição, Larissa Spalato Pereira de Souza.

Avaliação *in vitro* da atividade esquistossomicida de derivados de xantonas / Larissa Spalato Pereira de Souza Conceição, Carolina Passos Tinoco. - Alfenas, MG, 2026.

43 f. : il. -

Orientador(a): Isabella Maria Monteiro de Souza.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) -
Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2026.

Bibliografia.

1. S. mansoni. 2. Esquistossomose. 3. Tratamento. 4. Vermes adultos. 5. Derivados de xantonas. I. Tinoco, Carolina Passos. II. Souza, Isabella Maria Monteiro de, orient. III. Título.


CAROLINA PASSOS TINOCO
LARISSA SPALATO PEREIRA DE SOUZA CONCEIÇÃO

**AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA DE DERIVADOS
DE XANTONAS**


A banca examinadora abaixo-assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso, como parte dos requisitos necessários para à obtenção do título de bacharel em Biomedicina pela Universidade de Alfenas.

Aprovada em: 10/02/2026


Prof: **Isabella Maria Monteiro de Souza**

Documento assinado digitalmente
 **ISABELLA MARIA MONTEIRO DE SOUZA**
Data: 13/02/2026 13:50:55-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof: Fábio Antônio Colombo

Documento assinado digitalmente
 **FABIO ANTONIO COLOMBO**
Data: 13/02/2026 09:14:00-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof: **Juliana Barbosa Nunes**

Documento assinado digitalmente
 **JULIANA BARBOSA NUNES**
Data: 13/02/2026 11:09:52-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradecemos a Deus por ter sido nossa força e amparo, por ter nos guiado por todo caminho e nos sustentado até aqui. Em todos os momentos difíceis e em todos os momentos de alegria foi Ele quem esteve ao nosso lado, sentimos o seu cuidado em cada etapa, e principalmente, em nossa amizade, nosso grande presente dEle.

Agradecemos aos nossos pais, que foram nosso porto seguro desde o primeiro dia, que acreditaram nos nossos sonhos, investiram na nossa educação e são o exemplo de resiliência que nos trouxe até aqui. Sem o apoio incondicional de vocês, este trabalho não seria possível.

Aos nossos amigos, os de longa data e os que a faculdade nos presenteou. Obrigado por se fazerem presentes em todos os momentos, por todas as risadas e lágrimas divididas, por todo apoio, pelos momentos de diversão e por demonstrarem o que é amor e amizade verdadeira. Vocês tornaram essa jornada muito mais leve e especial, levaremos cada momento no coração.

À nossa orientadora, Profa. Isabella Maria Monteiro de Souza, pela paciência, pelas críticas construtivas e pela confiança para a realização do projeto. Sua paixão pela pesquisa e pelo ensino nos inspirou a partir da primeira aula em que te conhecemos, e continuou nos motivando em cada momento. E à nossa coorientadora, Maiara Sassi Figueira, que nos ensinou cada passo e esteve sempre disponível para todas as dúvidas. Obrigada pela dedicação, pela presença nos dias cansativos, pela calma em todos os processos e pelas orientações fundamentais que deram forma a este trabalho. Ter o suporte de duas profissionais tão admiráveis foi um privilégio imenso.

Sem todas as pessoas que amamos e sem todos aqueles que Deus colocou no nosso caminho, esse trabalho jamais teria sido concluído, e por isso, somos imensamente gratas!

RESUMO

A esquistossomose, causada por helmintos do gênero *Schistosoma mansoni*, permanece como uma das doenças tropicais negligenciadas de maior impacto socioeconômico e clínico, especialmente no Brasil. Atualmente, o tratamento da doença baseia-se quase exclusivamente no uso do praziquantel, o que gera preocupações quanto ao surgimento de linhagens resistentes e evidencia a urgência na busca por novas alternativas terapêuticas. Nesse contexto, as xantonas, substâncias heterocíclicas oxigenadas, destacam-se pela versatilidade estrutural e ampla gama de atividades biológicas, incluindo propriedades antiparasitárias. Assim, este trabalho teve como objetivo avaliar a atividade esquistossomicida *in vitro* de derivados de xantonas sintéticas. A metodologia consistiu na exposição de vermes adultos de *S. mansoni* a diferentes concentrações dos compostos, avaliando-se parâmetros como alterações na motilidade, danos no tegumento, fenômenos de contração e encurtamento, funcionalidade do sistema digestivo e oviposição por meio de microscopia óptica. Os resultados indicaram efeitos de redução total da motilidade e da funcionalidade do sistema digestivo nos Compostos 1 e 3 nas concentrações 50 e 75 µg/ml, respectivamente. Adicionalmente, observou-se a formação de vesículas (bolhas) no tratamento com os Compostos 2 (50 µg/ml) e 3 (75 µg/ml, 100 µg/ml). Quanto a eficiência reprodutiva, o Composto 2 apresentou redução na postura de ovos em comparação ao controle negativo (RPMI-1640) e inibiu a oviposição completa na concentração de 100 µg/ml. Portanto, os dados sugerem que o uso dos derivados de xantonas se revelou promissor para os efeitos morfológicos e reprodutivos, servindo como base inicial e fundamental para o aprofundamento dos mecanismos de ação e a otimização desses compostos como agentes esquistossomicidas.

Palavras-chave: *S. mansoni*; esquistossomose; tratamento; vermes adultos; derivados de xantonas.

ABSTRACT

Schistosomiasis, caused by helminths of the genus *Schistosoma mansoni*, remains one of the neglected tropical diseases with the greatest socioeconomic and clinical impact, particularly in Brazil. Currently, the treatment of the disease relies almost exclusively on the use of praziquantel, which raises concerns regarding the emergence of resistant strains and highlights the urgency of the search for new therapeutic alternatives. In this context, xanthenes—oxygenated heterocyclic substances—stand out for their structural versatility and a wide range of biological activities, including antiparasitic properties. Thus, this study aimed to evaluate the *in vitro* schistosomicidal activity of synthetic xanthone derivatives. The methodology consisted of exposing adult *S. mansoni* worms to different concentrations of the compounds, evaluating parameters such as changes in motility, tegumental damage, contraction and shortening phenomena, digestive system functionality, and oviposition through light microscopy. The results indicated effects of total reduction in motility and digestive system functionality for Compounds 1 and 3 at concentrations of 50 and 75 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Additionally, the formation of vesicles (blebs) was observed in treatments with Compounds 2 (50 $\mu\text{g/ml}$) and 3 (75 and 100 $\mu\text{g/ml}$). Regarding reproductive efficiency, Compound 2 showed a reduction in egg-laying compared to the negative control (RPMI-1640) and completely inhibited oviposition at a concentration of 100 $\mu\text{g/ml}$. Therefore, the data suggest that the use of xanthone derivatives is promising regarding morphological and reproductive effects, serving as a fundamental starting point for further investigation into their mechanisms of action and the optimization of these compounds as schistosomicidal agents.

Keywords: *Schistosoma mansoni*; schistosomiasis; treatment; adult worms; xanthenes derivatives.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
1.1 OBJETIVOS.....	10
1.1.1 Objetivo geral.....	10
1.1.2 Objetivo específico.....	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1 A ESQUISTOSSOMOSE.....	12
2.2 O CICLO BIOLÓGICO DE SCHISTOSOMA MANSONI.....	13
2.3 EPIDEMIOLOGIA.....	15
2.4 TRATAMENTO ATUAL E SUAS DIFICULDADES.....	16
2.5 SUBSTÂNCIA ALVO.....	19
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	21
3.1 COMPOSTOS.....	21
3.2 ENSAIOS ESQUISTOSSOMICIDAS.....	21
3.2.1 Parasitos.....	21
3.2.2 Infecção dos caramujos e obtenção das cercárias.....	21
3.2.3 Infecção dos camundongos.....	22
3.2.4 Recuperação dos vermes adultos e montagem das placas.....	23
4 RESULTADOS.....	26
4.1 ATIVIDADE MOTORA.....	26
4.2 CONTRAÇÃO E ENCURTAMENTO.....	28
4.3 MORFOLOGIA.....	30
4.4 DESPRENDIMENTO DE TEGUMENTO.....	32
4.5 OVIPOSIÇÃO.....	35
5 CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, uma das Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) de maior relevância clínica e epidemiológica mundial é a esquistossomose, sobretudo devido à sua persistente carga de morbidade em regiões de vulnerabilidade social. A doença, causada pelo trematódeo do gênero *Schistosoma*, afeta comunidades que, muitas vezes, vivem em condições precárias, com carência de saneamento básico e água potável, favorecendo a manutenção do ciclo do parasita. Apesar disso, o Brasil apresentou avanços no controle da transmissão, mas ainda permanece como a região de maior endemicidade nas Américas, demandando vigilância contínua e novas estratégias de intervenção em saúde pública (OMS, 2024; Brasil, 2023).

Nesse contexto, é estimado que haja mais de 250 milhões de pessoas infectadas no mundo, colocando a infecção em um patamar de alta importância socioeconômica em regiões tropicais e subtropicais. Além disso, a esquistossomose, diferente de outras infecções agudas, se caracteriza por uma evolução crônica e debilitante, afetando a produtividade e o desenvolvimento de populações residentes nessas áreas endêmicas (McManus et al., 2020).

Essa complexidade na manutenção da endemia no ambiente depende de um ciclo biológico complexo que envolve a associação obrigatória entre dois hospedeiros, sendo um invertebrado intermediário e um vertebrado definitivo. A transmissão costuma ocorrer em locais como lagos, represas e canais de irrigação de baixa velocidade, onde a presença de fezes humanas contaminadas libera ovos que eclodem e dão continuidade ao ciclo (Nelwan, 2019).

No cenário brasileiro, a doença permanece como um desafio persistente para a saúde pública, com áreas de transmissão por diversos estados, especialmente na região Nordeste. Conseqüentemente, gera grande atenção, uma vez que a cronicidade da infecção pode levar ao desenvolvimento de formas graves, como a hepatoesplênica, caracterizada por fibrose hepática periportal e hipertensão portal (Menezes, 2023).

A partir disso, o tratamento para a infecção começou a ser melhor analisado, visto que se repousa quase que exclusivamente na administração do Praziquantel (PZQ), um derivado pirazinoisoquinolínico introduzido na década de 1970. Essa dependência do fármaco se relaciona à segurança clínica e baixo custo de produção, que se tornou o recurso central das estratégias de tratamento em massa

recomendadas para o controle da morbidade. Todavia, a falta de métodos alternativos e foco em apenas uma opção de tratamento promoveu uma situação de vulnerabilidade no cenário da saúde (Bergquist; Utzinger; Keiser, 2017).

Além disso, um risco de resistência medicamentosa começou a ser observado, em que o PZQ passou a ter sua eficácia contra formas imaturas do parasita questionada. Dessa maneira, essa falha terapêutica contribui para a persistência da transmissão em áreas endêmicas e para a necessidade de ciclos repetitivos de quimioterapia preventiva (Spangenberg, 2021).

Diante disso, faz-se necessário buscar por novas alternativas que possam auxiliar e complementar o tratamento contra a infecção, testando a eficácia e habilidade anti-parasitária de novos compostos a fim de diminuir os casos e reinfecções, principalmente em áreas de foco.

Nesse intuito, foram observadas as xantonas, que correspondem a um grupo de compostos aromáticos oxigenados amplamente encontrados em organismos vegetais, fúngicos e marinhos, que têm sido investigados pelo seu potencial terapêutico. Devido a limitações físico-químicas dos compostos naturais, a obtenção de derivados de xantonas tem permitido o aprimoramento de características como solubilidade, biodisponibilidade e desempenho farmacológico. De modo que, modificações estruturais nessas moléculas têm resultado em atividades relevantes frente a protozoários patogênicos, por meio da interferência em vias metabólicas essenciais, indicando seu potencial como candidatos no desenvolvimento de novos fármacos antiparasitários (Soares *et al.*, 2022; Loureiro *et al.*, 2019; Pinto *et al.*, 2021).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar o potencial esquistossomicida *in vitro* de três derivados de xantonas frente a vermes adultos de *Schistosoma mansoni*.

1.1.2 Objetivo específico

- Investigar, em caráter preliminar, os efeitos de novos compostos com potencial para aplicação terapêutica contra vermes adultos de *S. mansoni*;
- Verificar, por meio de ensaios *in vitro*, a atividade esquistossomicida de três derivados de xantonas sintetizadas;
- Avaliar alterações dos parâmetros de atividade motora, contrações ou encurtamentos corporais, alterações morfológicas, desprendimento do tegumento e oviposição.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A ESQUISTOSSOMOSE

A esquistossomose, conhecida popularmente como doença barriga d'água, apresenta um amplo espectro clínico, cuja expressão depende da intensidade da infecção, da resposta imunológica do hospedeiro e do tempo de exposição ao parasito. Em muitos indivíduos, especialmente em áreas endêmicas, a infecção inicial pode ser assintomática ou cursar com manifestações inespecíficas, como fadiga, dor abdominal, diarreia e perda de peso, o que dificulta o reconhecimento precoce da doença. Com a persistência da infecção, a deposição contínua de ovos nos tecidos desencadeia resposta inflamatória crônica, levando à progressão gradual das manifestações clínicas, essa evolução silenciosa favorece o diagnóstico tardio e contribui para o desenvolvimento de formas crônicas associadas a maior morbidade (McManus *et al.*, 2018).

Clinicamente, a esquistossomose evolui de uma fase inicial aguda para uma fase crônica, cuja expressão depende da intensidade e duração da infecção. A fase crônica caracteriza-se pela resposta inflamatória persistente aos ovos retidos nos tecidos, levando ao desenvolvimento das formas intestinais no sistema porta hepático. Na forma hepática, a deposição de ovos no sistema porta desencadeia granulomatose e fibrose progressiva ao redor dos espaços portais, culminando na fibrose periportal sem destruição inicial dos hepatócitos. Essa alteração compromete o fluxo sanguíneo portal e diferencia a esquistossomose hepática de outras hepatopatias crônicas, constituindo a base fisiopatológica da forma hepatoesplênica observada em infecções prolongadas (Colley *et al.*, 2018).

As manifestações mais graves da esquistossomose estão associadas à progressão da forma hepática para o quadro hepatoesplênico, no qual a hipertensão portal se estabelece como a principal complicação clínica. Esse processo favorece o surgimento de esplenomegalia, circulação colateral portossistêmica e varizes esofágicas, com risco significativo de hemorragia digestiva alta. Adicionalmente, o hiperesplenismo pode levar a alterações hematológicas relevantes, como anemia e trombocitopenia, agravando o estado clínico do paciente. Tais complicações impactam de forma expressiva a capacidade funcional e a qualidade de vida dos

indivíduos acometidos, reforçando o caráter incapacitante da doença em áreas endêmicas (World Health Organization, 2023).

2.2 O CICLO BIOLÓGICO DE SCHISTOSOMA MANSONI

O gênero *Schistosoma* engloba platelmintos da classe dos trematódeos, parasitas responsáveis por transmitir a esquistossomose, doença comumente encontrada em regiões tropicais. Atualmente, são reconhecidas seis espécies capazes de infectar os seres humanos: *S. haematobium*, *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. guineensis*, *S. intercalatum* e *S. mekongi*. Dentre as infectantes, o *S. haematobium*, *S. mansoni* e *S. japonicum* configuram as espécies mais conhecidas, sendo o *S. mansoni* mais relevante na América do Sul e na África Subsaariana. O parasito atua como agente etiológico da doença e desenvolve seu ciclo de vida de modo digenético, por meio de um hospedeiro intermediário e um definitivo (McManus *et al.*, 2018; Buddenborg *et al.*; Von Bülow *et al.*, 2021).

Para que ocorra o ciclo vital de *S. mansoni*, é necessário a presença de um hospedeiro intermediário, os caramujos de água doce pertencentes ao gênero *Biomphalaria*, enquanto o definitivo é referente aos seres humanos. Neste sentido, o início do ciclo pode ser observado com a eliminação dos ovos pelas fezes de indivíduos infectados que, quando em contato com ambientes aquáticos, eclodem e liberam a primeira forma larval chamada miracídio, altamente móvel e de vida curta. Nesta fase, para garantir a sobrevivência, necessitam penetrar nos caramujos suscetíveis, que caracterizam o hospedeiro intermediário, para dar continuidade ao ciclo (McManus *et al.*; Attenborough *et al.*, 2024; Buddenborg *et al.*, 2023).

Já no interior dos moluscos, os miracídios começam a se desenvolver, transformando-se em esporocistos, estes que sofrem sucessivas multiplicações assexuadas e produzem as cercárias. Assim, as cercárias, que caracterizam a forma larval infectante para o homem, são liberadas pelos caramujos em regiões aquáticas, com influência da luz e temperatura da água (McManus *et al.*, 2018; Attenborough *et al.*, 2024; Buddenborg *et al.*, 2023; Von Bülow *et al.*, 2021).

Finalmente, a infecção humana ocorre pelo contato direto da água contaminada com a penetração das cercárias na pele. Após a penetração, as cercárias se desprendem da cauda e se modificam em esquistossômulos, que migram pela circulação, passando pelos pulmões e fígado, até alcançarem o sistema

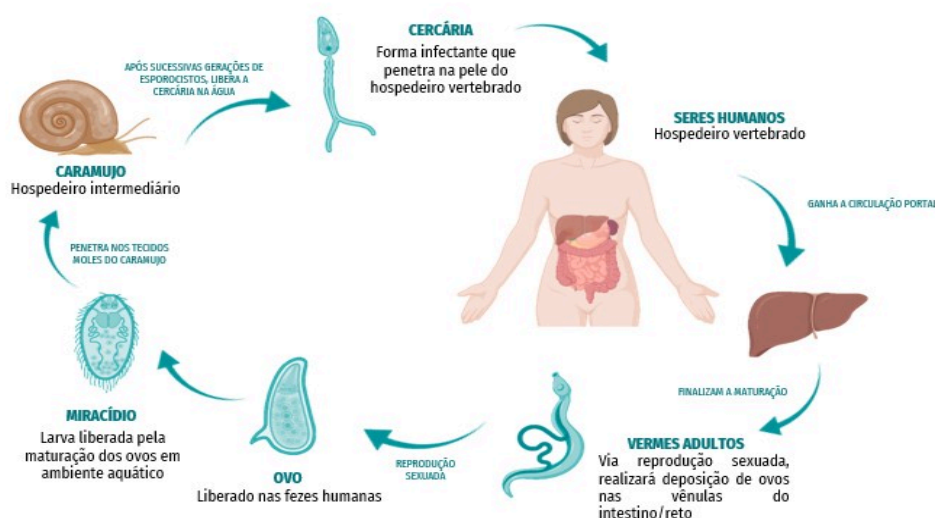
porta-hepático. Dessa forma, na região do fígado os vermes amadurecem e formam parceiros para reprodução sexual, se instalando em veias mesentéricas e iniciando a produção de ovos (Von Bülow *et al.*, 2021; Buddenborg *et al.*, 2023; McManus *et al.*, 2018).

A saída dos ovos ocorre por meio das fezes, em que atravessam a parede intestinal até chegarem à luz do intestino. Contudo, apenas uma parte é eliminada nas fezes reiniciando o ciclo no ambiente, enquanto outra parte fica retida nos tecidos do hospedeiro e pode provocar reações granulomatosas e inflamação crônica (McManus *et al.*, 2018; Von Bülow *et al.*, 2021).

A transmissão da esquistossomose ocorre, portanto, quando pessoas infectadas eliminam ovos nas fezes em ambientes sem condições adequadas de saneamento, conjuntamente com a presença dos caramujos do gênero *Biomphalaria* nessas águas, dando continuidade ao ciclo e aos estágios seguintes. Nesta lógica, o contato da população com esses locais demonstra os problemas sociais e ambientais associados à doença. Assim também, como a possibilidade de outros mamíferos atuarem como reservatórios da doença, contribuindo para a persistência do verme em regiões endêmicas (McManus *et al.*, 2018; Buddenborg *et al.*, 2023).

Como forma de análise visual e melhor entendimento dos processos, segue uma imagem dinâmica do ciclo:

Figura 1 - Ciclo biológico do *S. mansoni*



Fonte: Universidade do Estado da Bahia (UNEB). Esquistossomose. [S.l.: s.n.], 2024. 1 imagem. Disponível em: <https://mads.uneb.br/esquistossomose/>.

2.3 EPIDEMIOLOGIA

A esquistossomose está classificada como uma das Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs), um grupo de doenças infecciosas que afetam, predominantemente, populações vulneráveis em áreas tropicais e subtropicais, resultando em deficiências crônicas, desfiguração ou óbito. No âmbito mundial, a doença é identificada em 78 países como endêmica, sendo todos esses de baixa e média renda e localizados em regiões com clima tropical, projetando-se que mais de 251 milhões de pessoas sejam afetadas mundialmente. Assim sendo, estima-se que, em regiões como a África Subsaariana, o Oriente Médio e em alguns lugares da América do Sul, como a Venezuela e o Brasil, o *S. mansoni* seja o principal agente da forma hepato-intestinal da doença, representando um grande desafio para a saúde pública (Pirzaman *et al.*, 2024).

Com relação às doenças infecciosas tropicais, a esquistossomose é amplamente reconhecida como uma das principais infecções endêmicas responsáveis por doenças humanas, tanto agudas quanto crônicas, nas regiões tropicais e subtropicais, ocupando a segunda posição, atrás apenas da malária, entre as parasitoses de maior relevância em termos econômicos e de saúde pública, com estimativas de pelo menos 236,6 milhões com necessidade de tratamento preventivo em 2019. Cabe destaque que, a epidemiologia da doença está intimamente ligada ao contexto socioeconômico das regiões afetadas, predominando em áreas rurais e periferias urbanas onde o saneamento é insuficiente e os serviços de abastecimento de água são precários (El-Kassas *et al.*, 2024).

Já a introdução da esquistossomose no Brasil ocorreu no período colonial através do tráfico de escravizados, disseminada a partir dos portos, principalmente na região nordeste, e expandindo-se para outras áreas com o fluxo migratório interno. Atualmente, a doença possui presença endêmica em novos estados, configurando-se como um importante desafio para a saúde pública no país, com 42 milhões de pessoas em áreas de circulação regular do agente infeccioso e prevalência da doença em território nacional com estimativas de 1,5 milhão de

peças infectadas pelo parasito em 2019, segundo a Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (Gomes *et al.*, 2021; Bandeira *et al.*, 2025).

No contexto nacional, de 27 estados 19 deles apresenta esquistossomose mansônica, sendo que nove estados registram transmissão endêmica, quando a doença apresenta recorrência em uma região, mas sem aumentos alarmantes no número de casos, incluindo Alagoas, Bahia, Espírito Santo, Maranhão, Minas Gerais, Paraíba, Pernambuco, Rio Grande do Norte e Sergipe e outros dez apresentam transmissão focal, locais específicos que apresentam alta fonte da infecção e condições ambientais favoráveis, compreendendo Ceará, Piauí, Pará, Tocantins, Goiás, Distrito Federal, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná e Santa Catarina demonstrando ser uma enfermidade que apresenta ampla distribuição geográfica (Dornels *et al.*, 2025).

Em 2019, cerca de 19.900 brasileiros foram diagnosticados com esquistossomose, resultando em 462 óbitos registrados, com maior concentração de casos nas regiões Nordeste e Sudeste, salientando que, no Nordeste, sete dos nove estados são considerados locais onde a transmissão está estabelecida (Lima *et al.*, 2019). Desta forma, a doença é alvo do Programa Nacional de Controle da Esquistossomose (PCE), que busca a detecção e tratamento dos indivíduos infectados, e, apesar de ainda apresentar casos graves e grande incidência, é considerada uma doença passível de eliminação, e o Brasil teoricamente dispõe de todas as condições necessárias, combinação de saneamento básico, vigilância epidemiológica, serviços de saúde contínuos e educação em saúde, para erradicar os casos crônicos e graves da enfermidade (Brasil, 2019).

2.4 TRATAMENTO ATUAL E SUAS DIFICULDADES

O tratamento para esquistossomose tem como escolha principal o praziquantel (PZQ), composto derivado do pirazino-isoquinolínico que foi desenvolvido pela empresa Bayer na década de 1970 e demonstrou eficácia significativa contra parasitas platelmintos, especialmente os esquistossomos, desde então, o tratamento e o controle da doença têm se sustentado quase exclusivamente no uso desse medicamento por mais de quatro décadas. Isso é resultado de estudos experimentais em modelos animais que indicaram que o praziquantel apresenta

baixa toxicidade e não exibe efeitos genotóxicos em testes de mutagenicidade (Vale *et al.*, 2017).

O controle terapêutico da esquistossomose fundamenta-se principalmente no uso do praziquantel devido à sua comprovada eficácia contra todas as espécies do gênero *Schistosoma*, e, apesar de seu emprego extensivo ao longo de décadas e do tratamento de milhões de indivíduos, os mecanismos de ação do fármaco ainda não foram totalmente esclarecidos. Acredita-se que o medicamento atue perturbando o equilíbrio dos íons cálcio nos vermes adultos, por meio da interação com os canais iônicos e consequente dano à superfície externa desses parasitas. Ademais, após sua administração, verifica-se um aumento expressivo na diferenciação de células T reguladoras do tipo 1 e uma redução na inflamação, o que evidencia o papel do fármaco na modulação da resposta imunológica (Condeng *et al.*, 2024).

Diretrizes da Organização Mundial da Saúde, baseadas em revisão sistemática, confirmam a segurança do praziquantel em todas as faixas etárias e fundamentam seu uso no controle da esquistossomose por meio de quimioterapia em massa. Recomenda-se a administração anual de dose única em áreas com prevalência $\geq 10\%$, com cobertura mínima de 75% da população a partir dos dois anos de idade, enquanto, em contextos de menor prevalência, adotam-se estratégias preventivas ou de testagem e tratamento. Apesar dessas recomendações, a persistência de focos de infecção e a variabilidade da resposta terapêutica entre regiões limitam a aplicação de diretrizes universalmente eficazes (Lo *et al.*, 2022).

A eficácia do fármaco em questão no controle da parasitose em análise é avaliada pela taxa de redução de ovos, que geralmente apresenta resultados elevados, entre 94,2% e 99,9%, superando o parâmetro ideal de 90% estabelecido pela OMS. Além disso, a taxa de cura está diretamente relacionada à intensidade da infecção inicial, sendo mais elevada em casos leves, o que pode influenciar a interpretação da eficácia do PZQ (Aboagye *et al.*, 2022).

Apesar do uso de praziquantel como principal fármaco e mais seguro no tratamento da esquistossomose, limitações farmacológicas podem formar obstáculos para a manutenção e controle sustentado da doença. O PZQ pode ser destacado a complexidade associada ao intenso metabolismo hepático de primeira passagem do medicamento, ou seja, é rapidamente metabolizado no fígado antes de atingir a

circulação sistêmica. Dessa forma, esse processo reduz a biodisponibilidade oral do praziquantel, limitando a quantidade de fármaco disponível para atuar contra o parasita (Alibrahim *et al.*, 2024; Carvalho *et al.*, 2024).

Ademais, observa-se elevada variabilidade interindividual na resposta ao tratamento decorrente de diferenças na atividade das enzimas hepáticas (citocromo P450) envolvidas no metabolismo do praziquantel, influenciando na velocidade em que é metabolizado. Conseqüentemente, indivíduos tratados com a mesma dose podem apresentar concentrações plasmáticas distintas do fármaco, o que influencia a eficácia terapêutica e contribui para a diferença nas taxas de cura, especialmente em programas de quimioterapia em massa (Alibrahim *et al.*, 2024; Carvalho *et al.*, 2024).

Além das dificuldades farmacológicas, é de suma importância citar que a dependência do tratamento acerca apenas do praziquantel configura um tópico de grande atenção, visto que o controle da esquistossomose baseia-se quase exclusivamente no uso do praziquantel há mais de quatro décadas, sem que novos fármacos tenham sido incorporados de forma efetiva às estratégias terapêuticas. Neste sentido, em casos de ineficácia ou falha do tratamento não se tem acesso a métodos alternativos, uma vez que o *pipeline* de desenvolvimento de novos fármacos permanece restrito, com poucos compostos em fases avançadas de avaliação clínica (Faust *et al.*, 2020; Banda & Abere, 2025).

Por fim, a possibilidade de resistência do *Schistosoma* ao PZQ é discutida tanto em estudos experimentais quanto em análises sobre o uso prolongado do fármaco em larga escala. Evidências laboratoriais indicam que exposições repetidas ao PZQ podem selecionar parasitas com menor sensibilidade ao tratamento, associadas a alterações no tegumento e em alvos moleculares relacionados ao mecanismo de ação do fármaco, especialmente aqueles envolvidos na regulação de influxo de íons cálcio. Nessa conjuntura, o uso contínuo e praticamente exclusivo do PZQ em programas em massa pode criar um cenário favorável ao surgimento e à disseminação de fenótipos menos suscetíveis. Contudo, a resistência clínica amplamente estabelecida ainda não é comprovada, sendo apenas destacada por estudos como um possível risco para o controle da doença e para reforçar a importância de um monitoramento da eficácia do fármaco, conjuntamente com o desenvolvimento de tratamentos alternativos (Alibrahim *et al.*, 2024; Carvalho *et al.*, 2024).

2.5 SUBSTÂNCIA ALVO

Atualmente, derivados de xantona têm despertado atenção em pesquisas como compostos com possíveis ações anti-parasitárias. As xantonas compõem uma classe de substâncias heterocíclicas oxigenadas, quimicamente definidas pelo núcleo dibenzo- γ -pirona ($C_{13}H_8O_2$). Além disso, na natureza essas substâncias atuam como metabólitos secundários e podem ser encontradas em um grande campo de fontes biológicas. Elas estão presentes em plantas superiores, fungos terrestres, líquens e em diversos organismos marinhos, como esponjas e fungos de águas profundas. Contudo, as xantonas naturais muitas vezes apresentam limitações para o uso clínico direto, como a baixa solubilidade em meios aquosos devido à sua natureza planar e apolar, de modo que as pesquisas procuram criação de derivados sintéticos (Soares *et al.*, 2022; Loureiro *et al.*, 2019; Pinto *et al.*, 2021).

Na química medicinal, essa estrutura é frequentemente classificada como um "andaime privilegiado" (*privileged scaffold*), caracterizando sua versatilidade estrutural e estabilidade química, que permite que o núcleo básico da xantona receba diversas modificações em seus anéis aromáticos, resultando em uma ampla diversidade de derivados sintéticos com propriedades farmacológicas otimizadas em comparação aos compostos isolados da natureza. Assim, pequenas alterações nesses grupos ligados ao núcleo podem direcionar a atividade da molécula para diferentes patologias, desde câncer até doenças parasitárias (Soares *et al.*, 2022; Pinto *et al.*, 2021).

Neste sentido, a síntese química das xantonas permite a introdução de grupos específicos para modular a lipofilicidade do núcleo xantônico. Essas modificações visam equilibrar a permeabilidade em membranas lipídicas com a solubilidade em meio aquoso, otimizando o perfil farmacocinético "ADMET", respectivamente Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade de compostos, conseqüentemente, favorecendo a biodisponibilidade oral desses compostos (Pinto *et al.*, 2021; Soares *et al.*, 2022).

Dessa maneira, a aplicação das xantonas no combate das parasitoses possui pesquisas que demonstram que os derivados apresentam atividade significativa contra protozoários como *Trypanosoma cruzi* e espécies de *Leishmania*. Ainda, estudos experimentais com o *Plasmodium falciparum* revelaram que as

xantonas podem interferir na detoxificação do grupo heme (ferro-protoporfirina IX), impedindo sua cristalização em hemozoína e causando a morte do parasita por estresse oxidativo (Micheletti *et al.*, 2020; Pinto *et al.*, 2021; Wairata *et al.*, 2021).

Adicionalmente, análises de modelagem molecular sugerem que as xantonas possuem afinidade por redes de enzimas essenciais, como as quinases. Dessa forma, a inibição desses alvos moleculares pode interferir na homeostase biológica de patógenos (Muslim *et al.*, 2025; Pinto *et al.*, 2021).

Desse modo, observa-se que os derivados de xantonas configuram-se como plataformas promissoras para o desenvolvimento de novos agentes antiparasitários, em razão de sua versatilidade estrutural, possibilidade de otimização farmacocinética e diversidade de mecanismos de ação.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 COMPOSTOS

Para a realização dos ensaios, foram avaliadas três xantonas distintas, designadas como 1, 2 e 3, submetidas a diferentes faixas de concentração. Os compostos avaliados neste estudo foram gentilmente sintetizados e disponibilizados pelo Prof. Dr. Diogo Teixeira Carvalho, vinculado ao Laboratório de Pesquisa em Química Farmacêutica - LQFar da UNIFAL-MG.

3.2 ENSAIOS ESQUISTOSSOMICIDAS

3.2.1 Parasitos

A atividade antiparasitária das substâncias foi determinada por meio de ensaios *in vitro* utilizando vermes adultos trematódeos do gênero *S. mansoni*. Os experimentos foram conduzidos no Laboratório de Parasitologia Clínica da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG).

A linhagem de *S. mansoni* utilizada neste estudo foi fornecida pelo Instituto Adolfo Lutz, e teve isolamento primário realizado a partir do paciente Luiz Evangelista (LE), sendo posteriormente mantida por sucessivas passagens experimentais em hospedeiros intermediários da espécie *Biomphalaria glabrata* e em hospedeiros definitivos do modelo murino (camundongo).

3.2.2 Infecção dos caramujos e obtenção das cercárias

Os moluscos da espécie *Biomphalaria glabrata* foram mantidos no Laboratório de Parasitologia Clínica da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), acondicionados em recipientes contendo água previamente tratada, isenta de íons cloro, zinco e cobre, com pH controlado entre 7,2 e 7,8, adequada oxigenação e temperatura constante de 28 °C.

A infecção dos caramujos foi realizada utilizando miracídios de *S. mansoni*, cujas formas larvais foram obtidas a partir da perfusão retrógrada do fígado de camundongos infectados, conforme metodologia (Pellegrino; Katz, 1968). Para esse

procedimento, cada caramujo foi exposto a 20 miracídios, os quais foram colocados em contato com os moluscos em béqueres com capacidade de 1 L, sob iluminação artificial, por um período de duas horas.

Após o término da exposição, os moluscos foram novamente acondicionados nas caixas de manutenção e mantidos a 28 °C por um período de 30 dias, correspondente ao desenvolvimento do parasito. Além disso, os caramujos foram mantidos em locais sem contato com a luz, evitando a liberação de cercárias anteriormente ao tempo estipulado. Decorrido esse intervalo, os caramujos foram transferidos individualmente para béqueres contendo água e submetidos à iluminação artificial por duas horas, visando à liberação das cercárias. O conteúdo líquido de cada recipiente foi então reunido em um único béquer, constituindo um *pool* de cercárias.

A quantificação das cercárias foi realizada por meio da retirada de alíquotas de 0,1 mL de cada béquer, as quais foram contadas com auxílio de lupa estereoscópica. As suspensões foram posteriormente ajustadas de modo a se obter uma concentração final de 100 ± 10 cercárias em um volume de 0,1 mL, destinada à infecção dos camundongos, conforme protocolo estabelecido por Pellegrino e Katz (1968).

3.2.3 Infecção dos camundongos

Os procedimentos experimentais envolvendo animais foram conduzidos em conformidade com as normas éticas vigentes da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), obtendo aprovação sob o número de protocolo 0030/2023.

O modelo experimental adotado compreendeu a utilização de 20 camundongos da linhagem *Swiss*, com idade aproximada de 2 meses e massa corporal média de 20g, oriundos e mantidos no biotério da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL). Os animais foram acondicionados em gaiolas previamente identificadas, sob condições controladas de manejo, com oferta contínua de água e alimentação, além de regime de iluminação com ciclo claro/escuro de 12 horas e controle térmico constante durante todo o período experimental.

A infecção experimental foi conduzida após a obtenção das cercárias, mediante inoculação individual dos animais na região dorsal, por via subcutânea,

utilizando uma suspensão contendo 100 ± 10 cercárias, em conformidade com o protocolo clássico descrito por Pellegrino e Katz (1968). O procedimento foi realizado com o auxílio de seringas de 1 mL acopladas a agulhas de calibre $25 \times 0,8$ mm. Ao final do período experimental, todos os animais apresentaram infecção estabelecida, com recuperação parasitária variando entre 20 e 30 vermes por animal, avaliada após 45 dias.

3.2.4 Recuperação dos vermes adultos e montagem das placas

Após 45 dias da infecção, os camundongos foram submetidos à eutanásia mediante administração de anestesia geral, utilizando-se ketamina (100 mg/kg) associada à xilazina (10 mg/kg), por via intraperitoneal. A recuperação dos vermes adultos de *S. mansoni* foi realizada por meio da técnica de perfusão retrógrada do fígado, conforme o método descrito por Smithers e Terry (1965). Para esse procedimento, após a exposição das vísceras abdominais e do coração, a veia porta foi seccionada na altura dos rins, utilizando-se uma agulha acoplada à seringa. Em seguida, procedeu-se à infusão de meio RPMI-1640, pH 7,4 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, EUA), suplementado com heparina a 0,2%, diretamente no ápice cardíaco, possibilitando a recuperação dos parasitas por meio da veia porta seccionada.

Após a coleta, os vermes foram cuidadosamente lavados com meio RPMI-1640 suplementado e transferidos para capela de fluxo laminar, onde foram submetidos a lavagens sucessivas com meio de cultura RPMI-1640 estéril. Posteriormente, os parasitas foram distribuídos em placas de cultura de 24 poços, totalizando 42 poços utilizados, sendo alocados um casal por poço, em meio RPMI-1640 suplementado com 5,0% de soro fetal bovino inativado pelo calor e 1,0% de penicilina, 10.000 UI/mL (Sigma, EUA).

Após um período de estabilização de 30 minutos, os compostos previamente preparados foram solubilizados em RPMI-1640 contendo DMSO a 10% e adicionados às placas experimentais. Os compostos 1 e 2 foram testados nas concentrações de 150 $\mu\text{g/mL}$, 100 $\mu\text{g/mL}$, 75 $\mu\text{g/mL}$ e 50 $\mu\text{g/mL}$, enquanto o composto 3 foi avaliado nas concentrações de 150 $\mu\text{g/mL}$, 100 $\mu\text{g/mL}$ e 75 $\mu\text{g/mL}$, todos em triplicata. A escolha dessas concentrações baseou-se em dados prévios obtidos em experimentos realizados, e todos os ensaios foram conduzidos em

triplicata, em uma única ocasião experimental. Diante disso, a fim de facilitar a visualização e comparação dos resultados, os valores e observações foram distribuídos em tabelas em forma de média dos resultados obtidos em cada triplicata, sintetizando os dados e permitindo uma análise mais clara dos efeitos das doses sobre os casais de *Schistosoma*. O uso de apenas três concentrações no terceiro composto ocorreu devido à não obtenção de vermes suficientes para a dose de 50 µg/mL, no entanto, a despeito disso, forneceu uma quantidade de testagem considerável para a análise dos resultados sem prejuízo.

As placas contendo os parasitas em contato com os compostos foram incubadas em estufa a 37 °C, sob atmosfera controlada com 5,0% de CO₂, e avaliadas após duas horas de incubação utilizando microscópio invertido (Nikon Eclipse TS100), com aumentos de 4× e 10×. Os parâmetros analisados incluíram a atividade motora, ocorrência de contrações e/ou encurtamentos, alterações morfológicas, desprendimento do tegumento e oviposição, sendo todas as observações registradas em fichas padronizadas para análise, conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 - Critérios de análise utilizados na avaliação biológica dos vermes adultos de *S. mansoni*

Critério analisado	Descrição do critério	Classificação / Escala
Atividade motora	Avaliação do nível de movimentação do indivíduo durante a observação	<ul style="list-style-type: none"> ● Ausência (0) ● Baixa (25) ● Moderada (50) ● Elevada (75) ● Intensa (100)
Ocorrência de contrações e/ou encurtamentos	Identificação de alterações musculares visíveis	<ul style="list-style-type: none"> ● Não possui ● Encurtamento ● Contração
Alterações morfológicas	Avaliação do funcionamento do sistema digestório	<ul style="list-style-type: none"> ● Sistema digestório funcional ● Sistema digestório parado
Desprendimento do tegumento	Análise da integridade do tegumento	<ul style="list-style-type: none"> ● Não possui ● Desprendimento de tegumento ● Bolha
Oviposição	Registro da ocorrência reprodutiva	<ul style="list-style-type: none"> ● Presença/Número de ovos

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

Após 24 horas de exposição aos compostos, foi realizada uma segunda avaliação, seguida da remoção dos compostos por meio de sucessivas lavagens dos poços. Para esse procedimento, o meio de cultura foi removido e substituído por igual volume de meio RPMI-1640 suplementado e estéril, repetindo-se o processo cinco vezes, até completa remoção dos compostos. As placas foram então monitoradas por um período total de oito dias, com leituras diárias de cada poço, realizadas sempre no mesmo horário, e registro sistemático dos dados em fichas específicas.

Em todos os ensaios, foram incluídos controles experimentais contendo meio RPMI-1640, DMSO (utilizado na solubilização dos compostos) e praziquantel (PZQ), na concentração de 2 mg/mL, empregado como fármaco de referência. Cada controle utilizou três poços da placa.

Dessa forma, as leituras, feitas através do microscópio óptico e registradas cronologicamente e foram categorizadas nas tabelas resultantes em dois momentos distintos: período de exposição direta (2h e 24h de contato com as substâncias) e período pós-lavagem (24h, 72h, 120h e 144h após a remoção dos compostos e substituição por meio de cultura estéril).

Com o intuito de distinguir as alterações observadas individualmente em cada sexo, adicionou-se nas tabelas as abreviações “M” para espécimes machos e “F” para fêmeas, enquanto na avaliação de casais ou em casos de normalidade se manteve ausente de legendas e abreviações.

4 RESULTADOS

4.1 ATIVIDADE MOTORA

A avaliação da atividade motora consistiu na observação do movimento dos parasitos ao longo da semana. Como base de associação e quantificação durante as análises, instituiu-se uma escala com a seleção de 5 valores variando de 0 a 100 para representar a intensidade dos movimentos. Assim, partiu-se do número 0 como indicação de morte, seguido de 25, 50, 75 e 100, respectivamente, atribuídos a uma motilidade baixa, moderada, elevada e intensa. Adicionalmente, visando padronizar a normalidade da atividade motora, estabeleceu-se o valor 75 como atividade comum para vermes acasalados, enquanto machos e fêmeas em estado isolado mantiveram esse parâmetro em 50.

Diante dos padrões, se obtiveram os seguintes resultados tabelados e separados por composto e controle:

Tabela 1 - Atividade motora dos vermes adultos de *S. mansoni* após exposição ao composto 1; 2 e 3 em diferentes concentrações e aos controles experimentais

Composto	Concentração (µg/ml)	Tempo de exposição (horas)					
		2h em contato	24h em contato	24h após contato	72h após contato	120h após contato	144h após contato
1	150	75	75	75	75	75	75
	100	50	75	75	75	75	75
	75	75	75	75	75	75	75
	50	50	Ø (M) / 75 (F)	Ø (M) / 75 (F)	Ø (M) / 75 (F)	Ø (M) / 75 (F)	Ø (M) / 75 (F)
2	150	50	50	50	75	75	75
	100	50	50	50	50	50	50
	75	50	50	75	75	75	75
	50	50	75	75	75	75	75
3	150	50	50	50	75	50	50
	100	75	75	75	75	75	75
	75	50	75	75 (M) / Ø (F)	75 (M) / Ø (F)	75 (M) / Ø (F)	75 (M) / Ø (F)
PZQ		Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
DMSO		75	75	75	75	75	75
RPMI		75	75	75	75	75	75

Legenda: Ø - morto, 50 - atividade motora moderada, 75 - atividade motora elevada.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

De acordo com os dados obtidos, a maioria das concentrações dos derivados de xantonas testados permitiu a manutenção da atividade motora normal dos parasitos durante o período experimental. Contudo, alguns resultados revelaram indícios de atividade sobre a motilidade do *S. mansoni*, embora os efeitos observados tenham ocorrido de forma assistemática entre as concentrações testadas. Diferente do padrão dose-dependente estabelecido por Souza *et al.* (2022), que ao realizarem uma avaliação *in vitro* e *in silico* da atividade de derivados do eugenol, demonstraram que a redução da atividade motora dos vermes adultos era diretamente proporcional tanto à concentração quanto ao período de incubação das amostras avaliadas.

Todavia, divergindo dessa linearidade, os dados registrados no nosso estudo apresentaram respostas biológicas em doses isoladas, como a redução e morte pontual do macho no Composto 1 (50 µg/ml) com 24 horas após a lavagem do fármaco e morte da fêmea no Composto 3 (75 µg/ml) também com 24 horas após o contato. Além disso, diferentemente do praziquantel, que registrou ausência de mobilidade (0) já na primeira leitura, a redução da vitalidade ocorreu de modo gradual, assemelhando-se ao perfil de atividade relatado por Jaromin *et al.* (2026) que, ao avaliarem derivados de imidazolidina-2,4-diona, perceberam reduções progressivas nos movimentos e início de ação farmacológica mais lento.

O fato de indícios de eficácia terem surgido em concentrações menores indica efeitos relevantes e presentes mesmo em doses menores, porém não se intensificaram nas doses superiores, reforçando a natureza preliminar destes testes. Em vista disso, tais variações sugerem que fatores técnicos, como possíveis limitações de solubilidade ou estabilidade das xantonas nas concentrações mais altas no meio de cultura, podem ter influenciado a biodisponibilidade dos compostos, indicando a necessidade de futuras repetições para confirmar esses resultados e aumentar a confiabilidade estatística dos achados iniciais.

Além disso, foi possível notar a manutenção de atividade moderada (50) no composto 2 nas duas primeiras concentrações (150 e 100 µg/ml), bem como no terceiro composto na dose de 150 µg/ml, decorrente de uma maior frequência de vermes separados durante as leituras, enquanto na avaliação controle de RPMI-1640 (controle negativo) e DMSO (10%, controle do diluente) se mantiveram

acasalados por mais tempo persistindo na escala elevada (75) comum para os casais. Nesse contexto, os compostos 2 e 3 poderiam estar reduzindo a frequência de copulação, no entanto, se faz necessária mais replicatas e testes para garantir e confirmar o efeito nos parasitos.

4.2 CONTRAÇÃO E ENCURTAMENTO

A análise da motilidade e da integridade da musculatura somática é um parâmetro essencial na triagem de novos agentes esquistossomicidas, visto que a capacidade de locomoção e fixação do *S. mansoni* é vital para sua sobrevivência no sistema vascular do hospedeiro. Fenômenos como a contração severa e o encurtamento do corpo são indicadores de uma disfunção neuromuscular drástica, geralmente associada à desregulação do fluxo de íons cálcio através do tegumento (Duguet *et al.*, 2020).

No processo das leituras, a avaliação da estrutura dos parasitos configurou um aspecto primordial, de modo a ser descrita com a ausência (-) ou presença de contrações (C) e encurtamentos (E). A visão dessas variáveis morfológicas permitiu distinguir o perfil de ação dos derivados de xantonas frente ao controle positivo, fornecendo indícios sobre a especificidade dessas novas moléculas sobre o sistema neuromuscular do helminto.

A verificação pode ser vista nas tabelas dos compostos e dos controles:

Tabela 2 - Presença ou ausência de contração e/ou encurtamento nos vermes adultos de *S. mansoni* após exposição ao composto 1; 2 e 3 em diferentes concentrações e aos controles experimentais

Composto	Concentração (µg/ml)	Tempo de exposição (horas)					
		2h em contato	24h em contato	24h após contato	72h após contato	120h após contato	144h após contato
1	150	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-
	75	-	-	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-	-
2	150	-	-	-	-	-	-

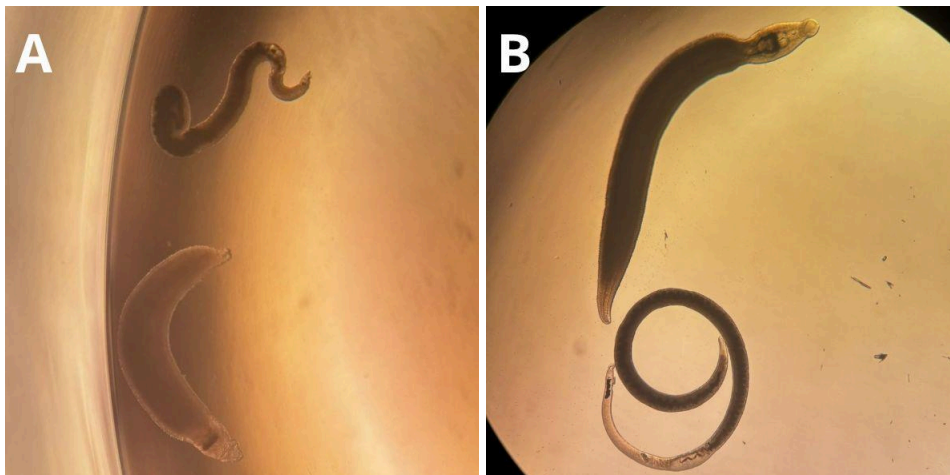
	100	-	-	-	-	-	-
	75	-	-	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-	-
3	150	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-
	75	-	-	-	-	-	-
PZQ		C / E	C / E	C / E	C / E	C / E	C / E
DMSO		-	-	-	-	-	-
RPMI		-	-	-	-	-	-

Legenda: C - Contração; E - Encurtamento.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

Em vista dos aspectos de contração e encurtamento, observou-se que nenhum dos derivados de xantonas avaliados (Compostos 1, 2 e 3) induziu tais alterações nos parasitos, independentemente da concentração ou do tempo de exposição. Esse perfil difere drasticamente do observado no grupo tratado com PZQ, que exibiu contração e encurtamento corporal já na primeira leitura, visíveis a partir de 2 horas de contato e persistentes até o final do experimento.

Figura 2 - Vermes adultos com contração e encurtamento na análise *in vitro*



Legenda: Análises realizadas em microscópio invertido com objetiva de 4x.

A. vermes adultos no controle PZQ com contração e encurtamento;

B. vermes adultos com fisiologia normal no controle de PZQ antes da administração.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

Esse mesmo aspecto é colocado por Duguet *et al.* (2020), que descreve o praziquantel como o padrão-ouro na indução de uma paralisia espástica severa e

sustentada da musculatura do verme, resultando em um encurtamento característico do corpo do *S. mansoni*. Por outro lado, a ausência de contração nos compostos testados sugere que os derivados de xantonas não atuam pelas mesmas vias farmacológicas do PZQ, como o influxo massivo de íons cálcio. Essa distinção de fenótipo é compatível com o relatado por Jaromin *et al.* (2026), que ao avaliarem derivados de imidazolidina-2,4-diona, observaram letalidade sem a presença de paralisia imediata ou contração espástica. De acordo com esses autores, tal diferença reforça a hipótese de que novas classes de compostos podem exercer sua atividade anti esquistossomótica através de alvos metabólicos e estruturais distintos, fornecendo vias alternativas de pesquisas ao PZQ.

Assim, embora os Compostos 1 e 3 tenham demonstrado capacidade de levar o parasito à morte em concentrações específicas, o processo ocorre sem o encurtamento muscular típico, indicando uma citotoxicidade que preserva, ao menos visualmente, a extensão longitudinal do corpo do helminto. Além disso, os controles negativos confirmaram o comportamento usual dos vermes, sem a presença de contração ou encurtamento. Todavia, apesar da ausência de contrações, o processo oposto, como um relaxamento do tegumento dos vermes pode se tornar uma opção, embora não analisado nos critérios parte como avaliação promissora para novos testes aprofundados.

4.3 MORFOLOGIA

A avaliação da morfologia foi delineada para identificar danos na integridade e funcionalidade do sistema digestório do helminto, visto que este órgão é essencial para a ingestão de sangue e manutenção da homeostase do parasito (Wendt *et al.*, 2020). Essa funcionalidade foi monitorada por meio da observação da motilidade intestinal e da presença de nutrientes no ceco, indicadores da atividade digestiva contínua (Pavani *et al.*, 2023). Dessa maneira, o sistema foi tabelado em “sistema digestório funcional (SD-F)”, quando apresentava trânsito normal de conteúdo, ou “sistema digestório parado (SD-P)”, indicando estase digestória.

A validade experimental foi confirmada pelos controles negativos, onde tanto o meio RPMI 1640 quanto o DMSO (10%) mantiveram a funcionalidade plena do sistema digestório em todos os períodos observados. A estabilidade no grupo DMSO é particularmente relevante, pois garantiu que a concentração do solvente utilizada

para a diluição dos derivados de xantonas não interferiu na fisiologia dos vermes, assegurando que os efeitos observados nos grupos experimentais decorreram exclusivamente da atividade dos compostos testados.

Os resultados podem ser verificados nas tabelas a seguir:

Tabela 3 - Morfologia dos vermes adultos de *S. mansoni* após exposição ao composto 1; 2 e 3 em diferentes concentrações e aos controles experimentais

Composto	Concentração (µg/ml)	Tempo de exposição (horas)					
		2h em contato	24h em contato	24h após contato	72h após contato	120h após contato	144h após contato
1	150	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F
	100	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F
	75	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F
	50	SD-F	SD-F	SD-P (M) / SD-F (F)	SD-P (M) / SD-F (F)	SD-P (M) / SD-F (F)	SD-P (M) / SD-F (F)
2	150	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F
	100	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F
	75	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F
	50	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F
3	150	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F
	100	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F
	75	SD-F	SD-F	SD-F (M) / SD-P (F)	SD-F (M) / SD-P (F)	SD-F (M) / SD-P (F)	SD-F (M) / SD-P (F)
PZQ		SD-P	SD-P	SD-P	SD-P	SD-P	SD-P
DMSO		SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F
RPMI		SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F	SD-F

Legenda: SD-F - Sistema digestório funcional; SD-P - Sistema digestório parado.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

A partir do exposto, foi indicado que a funcionalidade do ceco e o trânsito de nutrientes foram afetados em concentrações específicas, todavia a normalidade predominou na maioria dos grupos expostos. De acordo com esses registros, verificou-se a paralisação do sistema digestório no Composto 1 (50 µg/ml) e no Composto 3 (75 µg/ml), concentrações onde a motilidade também foi comprometida, resultando na morte dos parasitos. Diferente do observado por Pavani *et al.* (2023), que descreveram alterações nutricionais mais abrangentes em seus compostos, os derivados de xantonas nas tabelas demonstraram um efeito restrito, sem uma relação dose-dependente clara para este parâmetro.

Essa interrupção da funcionalidade digestiva é um indicador crítico de toxicidade, uma vez que o processamento adequado de nutrientes é vital para a homeostase do parasito. A relevância biológica dessa paralisação é corroborada por Lee et al. (2020), que demonstra que a glândula esofágica do *S. mansoni* atua como uma barreira essencial, mediando não apenas a digestão inicial do sangue, mas também a evasão do sistema imune do hospedeiro humano.

De acordo com nossos experimentos, o praziquantel promoveu uma desestruturação muscular rápida e visível logo nas primeiras horas de contato, descrito por Noguera-Alcántara *et al.* (2023) como indutor de uma paralisia espástica severa que afeta tanto a musculatura somática quanto a do trato digestivo, enquanto os derivados das xantonas ocasionaram de modo mais lento e apenas em algumas concentrações.

Adicionalmente, é pertinente elencar a presença de morte nos vermes isolados, com a estase digestória existente no Composto 1 restrita aos machos, enquanto no Composto 3 se manifestou apenas nas fêmeas. Essa disparidade na sensibilidade biológica entre os sexos é um fenômeno observado na avaliação de novos compostos, como notado por Pavani et al. (2023), que relataram compostos com ação predominante sobre fêmeas. Segundo os autores, isso ocorre pois as fêmeas apresentam uma necessidade nutricional superior e uma maior expressão de proteases digestivas (como a catepsina B1) para sustentar a produção de ovos. Todavia, os resultados são insuficientes para uma afirmação de efeitos na atividade biológica divergente entre os sexos, mas que representa possibilidades iniciais e promissoras para novas repetições com os compostos.

Portanto, estes indícios de paralisação digestiva sugerem que os compostos testados podem interferir na manutenção metabólica dos vermes. Contudo, a ocorrência assistemática desses eventos indica a necessidade de novas réplicas para confirmação estatística e para determinar se este fenômeno é um mecanismo de ação primário ou uma consequência secundária do óbito do parasito.

4.4 DESPRENDIMENTO DE TEGUMENTO

A análise do tegumento de *S. mansoni* constitui um parâmetro usualmente empregado em ensaios *in vitro* para a avaliação da atividade esquistossomicida de novos compostos, uma vez que danos tegumentares, como desprendimento da

camada superficial, erosão e formação de bolhas, são amplamente reconhecidos como indicadores de efeitos adversos sobre a viabilidade do parasito. A relevância desse parâmetro é corroborada por estudos recentes, como o de Felicíssimo *et al.* (2021), que demonstraram que a exposição de *S. mansoni* a compostos bioativos *in vitro* resulta em redução da integridade do tegumento, associada a prejuízos na sobrevivência e na reprodução dos vermes, reforçando o uso da análise tegumentar como ferramenta importante na triagem de candidatos esquistossomicidas.

Tabela 4 - Presença ou ausência de desprendimento de tegumento e/ou bolha em vermes adultos de *S. mansoni* após exposição ao composto 1; 2 e 3 em diferentes concentrações e aos controles experimentais

Composto	Concentração (µg/ml)	Tempo de exposição (horas)					
		2h em contato	24h em contato	24h após contato	72h após contato	120h após contato	144h após contato
1	150	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-
	75	-	-	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-	-
2	150	-	-	-	-	-	-
	100	-	-	-	-	-	-
	75	-	-	-	-	-	-
	50	-	-	-	B (M)	B (M)	B (M)
3	150	-	-	-	B (M)	B+DT (M)	B+DT (M)
	100	-	-	-	-	-	-
	75	-	-	-	-	B (M)	B (M)
PZQ		-	-	-	-	-	-
DMSO		-	-	-	-	-	-
RPMI		-	-	-	-	-	-

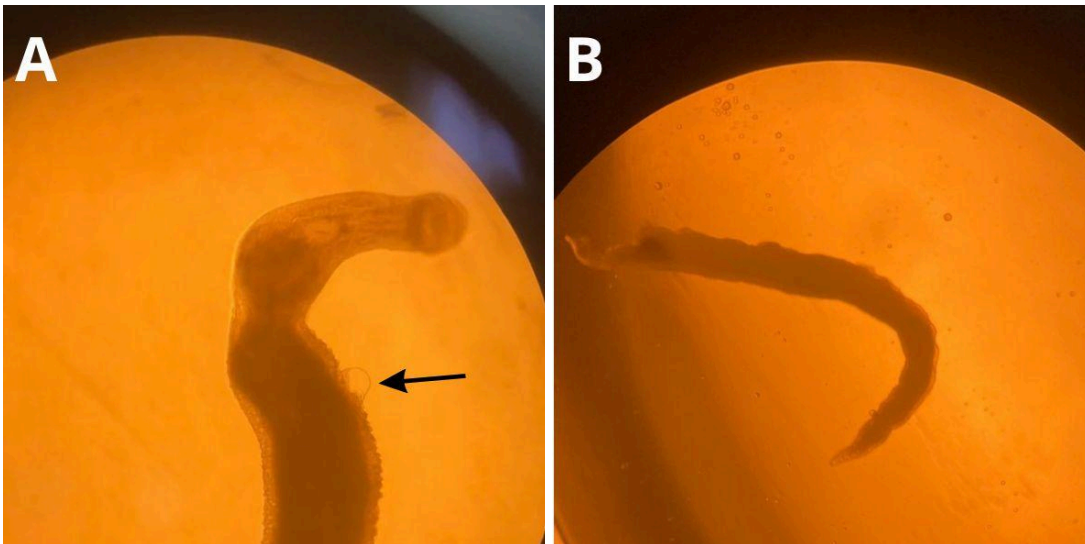
Legenda: B - Bolha; DT - Desprendimento de Tegumento

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

Considerando o conjunto de dados presente na Tabela 4, na maioria das condições experimentais, não foram observadas alterações tegumentares expressivas nos vermes adultos, sendo registrada predominantemente a ausência de lesões ao longo do período experimental. Esse padrão foi observado tanto nos grupos tratados quanto nos controles, indicando manutenção da integridade tegumentar na maior parte das condições avaliadas.

Entretanto, verificou-se o aparecimento de bolhas no tegumento de vermes machos expostos ao Composto 2 e 3 nas concentrações de 50 $\mu\text{g/mL}$ e 75 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, indicando comprometimento localizado da integridade tegumentar. De maneira semelhante, o Composto 3, na concentração de 150 $\mu\text{g/mL}$, promoveu desprendimento do tegumento associado à formação de bolhas em vermes machos, evidenciando um efeito mais pronunciado sobre a superfície corporal nessas condições específicas (Tabela 4).

Figura 3 - Vermes adultos com desprendimento e/ou bolha no tegumento na análise *in vitro*.



Legenda: Análises realizadas em microscópio invertido com objetiva de 4x e 10x, respectivamente.

A. composto 2 na concentração de 50 $\mu\text{g/ml}$ apresentando bolha;

B. composto 3 na concentração de 150 $\mu\text{g/ml}$ apresentando bolha e desprendimento do tegumento.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

Dessa forma, os resultados obtidos indicam que, embora a maioria das condições experimentais não tenha promovido alterações tegumentares expressivas em *S. mansoni*, foram observadas alterações pontuais e específicas em determinadas concentrações. O aparecimento de bolhas e o desprendimento do tegumento, identificados em vermes machos expostos aos Compostos 2 e 3, evidenciam que esses tratamentos foram capazes de comprometer a integridade tegumentar de forma localizada, ainda que não de maneira generalizada.

Esses achados sugerem que os compostos avaliados apresentam potencial limitado, porém detectável, para induzir danos estruturais ao tegumento, reforçando a importância da análise tegumentar como parâmetro complementar na caracterização da atividade esquistossomicida *in vitro*. Assim, a interpretação dos efeitos observados deve considerar tanto a predominância da preservação tegumentar quanto a ocorrência de alterações específicas, integrando esse parâmetro a outros indicadores biológicos para uma avaliação mais abrangente do efeito dos compostos testados.

4.5 OVIPOSIÇÃO

A oviposição é um parâmetro central na avaliação da atividade esquistossomicida, considerando sua relação direta com a perpetuação do ciclo do parasito e com a patogênese da esquistossomose. A produção de ovos de *S. mansoni* reflete a viabilidade reprodutiva dos vermes e é frequentemente utilizada em ensaios experimentais para inferir interferências fisiológicas decorrentes da ação de compostos testados, uma vez que alterações no comportamento de postura de ovos podem comprometer a transmissão e a persistência da infecção no hospedeiro. Essa importância do parâmetro oviposição foi recentemente demonstrada por Kumagai *et al.* (2025), que observaram inibição do comportamento de oviposição em vermes adultos após tratamento com compostos específicos, reforçando a relevância desse indicador funcional para caracterizar efeitos esquistossomicidas.

Tabela 5 - Presença ou números de ovos de vermes adultos de *S. mansoni* após exposição ao composto 1; 2 e 3 em diferentes concentrações e aos controles experimentais

Composto	Concentração (µg/ml)	Tempo de exposição (horas)					
		2h em contato	24h em contato	24h após contato	72h após contato	120h após contato	144h após contato
1	150	NÃO	SIM	76	259	442	434
	100	NÃO	NÃO	65	201	309	414
	75	NÃO	SIM	97	310	505	518
	50	NÃO	NÃO	41	158	236	240
2	150	NÃO	SIM	31	59	202	259
	100	NÃO	NÃO	0	0	0	0

	75	NÃO	NÃO	98	215	412	379
	50	NÃO	SIM	55	284	467	566
3	150	NÃO	SIM	62	178	159	169
	100	NÃO	SIM	173	400	467	485
	75	NÃO	SIM	70	70	70	70
PZQ		NÃO	NÃO	0	0	0	0
DMSO		NÃO	SIM	152	441	505	455
RPMI		NÃO	SIM	276	850	1093	1034

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

Conforme apresentado na Tabela 5, no Composto 1 a oviposição ocorreu em todas as concentrações avaliadas, com padrão semelhante ao observado no controle DMSO, sugerindo em novas análises utilização de novos diluentes para avaliar melhor possíveis interferências. A ausência de inibição total na postura de ovos na grande maioria dos compostos ao longo do período experimental indica que não houve interferência de maneira absoluta nos processos envolvidos na reprodução de *S. mansoni*, mesmo em concentrações mais elevadas, limitando seu potencial de ação sobre esse parâmetro específico.

Contudo, os níveis de oviposição no controle negativo de RPMI se mostraram em maior quantidade ao serem comparados com os compostos. Por exemplo, o Composto 2, na concentração de 150 µg/mL, com avaliação de 144 horas após a lavagem apresentou um valor de 259 ovos, valor correspondente à aproximadamente um quarto (¼) da leitura de 144 horas de RPMI contendo 1034 ovos, implicando em uma grande redução da postura de ovos em todos os compostos. Embora essa proporção não tenha permanência igual em todas as concentrações, ainda assim os valores apresentam alta significância de redução.

Em relação ao Composto 2, observou-se de acordo com os dados apresentados na Tabela 5, que nas concentrações de 150, 75 e 50 µg/mL, a oviposição foi mantida ao longo do período experimental. Em contraste, na concentração de 100 µg/mL, foi observada inibição completa da postura de ovos, ocorrendo mesmo sem a morte da fêmea. Esse achado sugere que, nessa concentração, o Composto 2 interfere diretamente nos processos reprodutivos de *S. mansoni*, de forma independente da letalidade, possivelmente atuando sobre o sistema reprodutor, a formação dos ovos ou a liberação ovular.

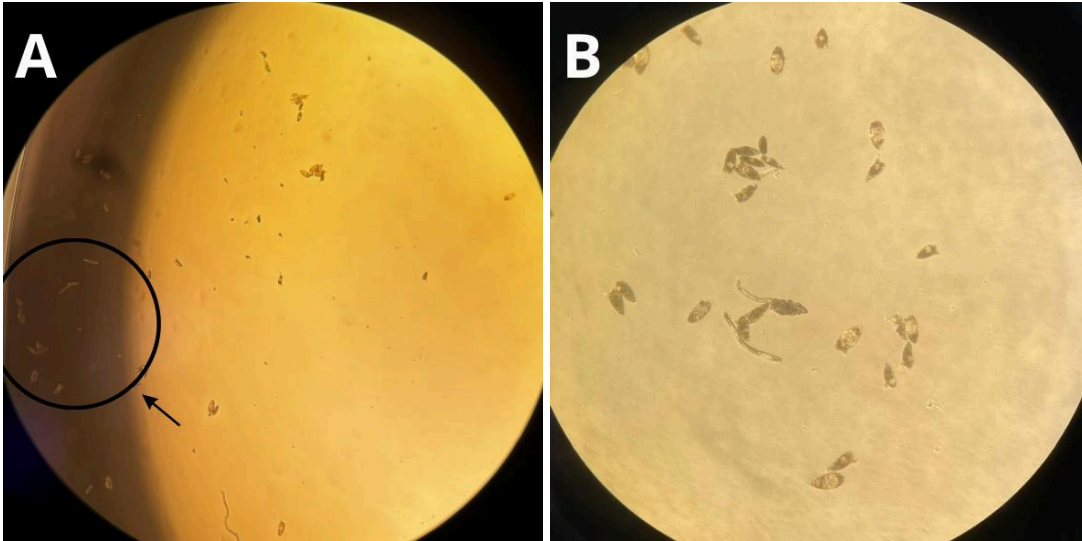
Já na análise dos dados do Composto 3, apresentou-se uma oviposição contínua em todas as concentrações testadas, com aumento do número de ovos ao longo do período experimental. Esse comportamento indica que o composto não compromete a capacidade reprodutiva de forma absoluta dos vermes adultos.

Quando comparados à literatura, os resultados obtidos contrastam com os apresentados em testes com derivados de outros compostos, como do eugenol, nos quais foi observada ausência total de oviposição durante 192 horas, mesmo quando os vermes permaneciam acasalados. Essa divergência indica que os compostos avaliados neste estudo apresentam mecanismos de ação distintos, com menor impacto direto sobre a inibição da oviposição, embora possam interferir em aspectos qualitativos da reprodução (Souza *et al.*, 2022).

Considerando a avaliação dos controles experimentais, o tratamento com praziquantel (PZQ) resultou na morte dos vermes, sem ocorrência de postura de ovos. Por outro lado, os controles negativos (DMSO e RPMI) apresentaram oviposição contínua e crescente, confirmando a manutenção da viabilidade dos vermes na ausência de compostos ativos. Nesse contexto, os resultados dos três compostos quando contrastados com o grupo mantido em RPMI, embora não tenham promovido inibição completa da oviposição, apresentam uma redução expressiva no número de ovos produzidos, mesmo quando mantiveram a postura de ovos, indicando que os tratamentos exerceram interferência parcial sobre a dinâmica reprodutiva dos parasitos (Tabela 5).

Adicionalmente, foram observadas alterações morfológicas nos ovos (Figura 4) a partir das leituras finais do período experimental, caracterizadas por ovos de dimensões reduzidas e dismorfismo. Essas alterações sugerem comprometimento da viabilidade dos ovos e do desenvolvimento do parasito, mesmo na presença de oviposição, afirmação corroborada por Pinto-Almeida *et al.* (2016), ao indicar que mudanças morfológicas nos ovos podem refletir alterações relevantes na biologia dos vermes, reforçando a importância da avaliação morfológica dos ovos como parâmetro complementar na análise dos efeitos observados.

Figura 4 - Alterações morfológicas nos ovos durante os testes *in vitro* com os compostos testados



Legenda:

- A. composto 2 na concentração de 75 $\mu\text{g/ml}$ com ovos apresentando dimorfismo, identificados dentro do círculo preto;
- B. controle RPMI com ovos com características normais. Análises realizadas em microscópio invertido com objetiva de 4x.

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

De forma geral, os compostos avaliados não promoveram inibição completa da oviposição, conforme descrito na literatura para outros agentes esquistossomicidas, como derivados do eugenol, o que sugere a preservação da viabilidade e da atividade metabólica dos parasitos. Entretanto, quando comparados aos controles negativos, especialmente ao RPMI, observou-se redução da eficiência reprodutiva dos vermes, indicando modulação negativa da oviposição associada à exposição aos compostos. Destaca-se, contudo, o Composto 2 que apenas na concentração de 100 $\mu\text{g/mL}$, promoveu inibição da oviposição de forma independente da morte dos vermes, o que indica a necessidade de novos ensaios experimentais para melhor elucidar os mecanismos envolvidos. Nesse sentido, as alterações morfológicas observadas nos ovos reforçam a importância da avaliação qualitativa da oviposição na caracterização do potencial esquistossomicida dos compostos estudados.

5 CONCLUSÃO

Os ensaios *in vitro* realizados permitiram uma avaliação inicial dos efeitos de três derivados de xantonas sobre vermes adultos de *S. mansoni*, com base na análise integrada de parâmetros biológicos relevantes, incluindo atividade motora, contrações e encurtamentos corporais, alterações morfológicas, integridade tegumentar e oviposição.

Nesse sentido, a análise morfológica, tegumentar e reprodutiva revelou que, apesar da predominância da preservação estrutural dos vermes, ocorreram alterações pontuais relevantes, como danos tegumentares localizados, sinais sugestivos de comprometimento metabólico e modulação negativa da oviposição em relação aos controles negativos, com destaque para o Composto 2 na concentração de 100 µg/mL, que promoveu inibição da postura de ovos de forma independente da morte dos vermes.

Além disso, a expressiva redução na contagem de ovos dos compostos 1, 2 e 3 quando comparadas ao RPMI, permitiram a implicância dos derivados na fisiologia reprodutiva dos parasitos, diminuindo drasticamente a quantidade de ovos em todas as concentrações. Adicionalmente, as alterações morfológicas observadas nos ovos, mesmo na presença de oviposição, reforçam a importância da avaliação qualitativa desse parâmetro na caracterização do potencial esquistossomicida dos compostos.

Considerando o caráter preliminar dos ensaios, os achados indicam que os derivados de xantonas avaliados constituem candidatos promissores em etapas iniciais de triagem, demandando a realização de novos estudos, com maior número de replicatas e abordagens experimentais complementares, a fim de confirmar os efeitos observados e elucidar os mecanismos de ação envolvidos. Dessa forma, o presente estudo contribui com dados iniciais relevantes para a investigação de novas alternativas terapêuticas no controle da esquistossomose.

REFERÊNCIAS

- ABOAGYE, E. *et al.* Efficacy of praziquantel and egg reduction rates in schistosomiasis control programs. **Infectious Diseases**, v. 54, n. 11, p. 809-818, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/20477724.2022.2145070>.
- ALIBRAHIM, A. O. E. *et al.* Schistosomiasis chemotherapy, chemoprevention, and vaccines: history, progress, and priorities. **Immunity, Inflammation and Disease**, v. 12, n. 12, e70054, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/iid3.70054>.
- ATTENBOROUGH, T. *et al.* A single-cell atlas of the miracidium larva of *Schistosoma mansoni* reveals cell types, developmental pathways, and tissue architecture. **eLife**, Cambridge, v. 13, art. RP95628, p. 1-34, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.7554/eLife.95628>.
- BANDEIRA, L. M. *et al.* Epidemiological profile and spatial distribution of schistosomiasis in Brazil. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [S. l.], 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2025-0084en>.
- BERGQUIST, R.; UTZINGER, J.; KEISER, J. Controlling schistosomiasis with praziquantel: how much longer without a viable alternative? **Infectious Diseases of Poverty**, v. 6, n. 74, p. 1-13, 2017.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 3. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/esquistossomose>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 6. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023.
- BUDDENBORG, S. K. *et al.* The stage- and sex-specific transcriptome of the human parasite *Schistosoma mansoni*. **Scientific Data**, [s. l.], v. 10, art. 775, p. 1-12, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41597-023-02674-2>.
- BÜLOW, V. von *et al.* Does *Schistosoma mansoni* Facilitate Carcinogenesis? **Cells**, Basel, v. 10, n. 8, art. 1982, p. 1-17, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells10081982>.
- CARVALHO, L.; SARCINELLI, M.; PATRÍCIO, B. Nanotechnological approaches in the treatment of schistosomiasis: an overview. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 15, p. 13-25, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3762/bjnano.15.2>.
- COLLEY, Daniel G.; BUSTINDUY, Amaya L.; SECOR, W. Evan; KING, Charles H. Human schistosomiasis. **The Lancet**, Londres, v. 383, n. 9936, p. 2253–2264, 2014.
- CONDENG, L. *et al.* Immunomodulatory effects of praziquantel in schistosomiasis. **Iranian Journal of Medical Sciences**, v. 49, n. 2, p. 123-131, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.5603/imh.99453>.

DORNELS, C. E. *et al.* Schistosomiasis in Brazil: epidemiological trends and public health challenges. **BMC Infectious Diseases**, v. 25, p. 1-10, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-025-10767-z>.

DUGUET, T. B. *et al.* Identification of annotated bioactive molecules that impair motility of the blood fluke *Schistosoma mansoni*. **IJP: Drugs and Drug Resistance**, v. 13, p. 73-88, 2020.

EL-KASSAS, M. *et al.* Schistosomiasis: global burden, challenges and control strategies. **Egyptian Liver Journal**, v. 14, n. 1, p. 1-12, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s43066-024-00339-2>.

FAUST, C. L. *et al.* Schistosomiasis control: leave no age group behind. **Trends in Parasitology**, v. 36, n. 7, p. 582-591, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.04.012>.

FELICISSIMO, J. M. *et al.* The licochalcone A induces tegumental damages in *Schistosoma mansoni* and impairs its oviposition in vitro. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 14, n. 3, p. 165-172, 2021.

GOMES, E. C. S. *et al.* Schistosomiasis mansoni in Brazil: epidemiological aspects and control strategies. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. 2, e20200005, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000200005>.

JAROMIN, A. *et al.* Antischistosomal activity of imidazolidine-2,4-dione derivatives. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 70, n. 1, p. 1-5, 2026.

KUMAGAI, T.; SHIMOGAWARA, R.; WADA, A. Molecular containment of iron source inhibits larval survival of *Schistosoma mansoni* and egg-laying behavior of female adult worms via ovarian atrophy. **Tropical Medicine and Health**, v. 53, n. 1, p. 121, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s41182-025-00800-x>.

LEE, J.; CHONG, T.; NEWMARK, P. A. The esophageal gland mediates host immune evasion by the human parasite *Schistosoma mansoni*. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 117, n. 32, p. 19299-19309, 2020.

LIMA, A. C. *et al.* Epidemiological aspects of schistosomiasis mansoni in endemic areas of Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, e180347, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760180347>.

LO, N. C. *et al.* Assessment of global praziquantel needs for schistosomiasis control. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 22, n. 6, p. 784-795, 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00221-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00221-3).

LOUREIRO, D. R. P. *et al.* Structures, activities and drug-likeness of anti-infective xanthone derivatives isolated from the marine environment: a review. **Molecules**, v. 24, n. 2, p. 243, 2019.

McMANUS, D. P. *et al.* Schistosomiasis: from immunopathology to vaccines. **Seminars in Immunopathology**, v. 42, p. 355-371, 2020.

McMANUS, Donald P.; DUNNE, David W.; SACKO, Moussa; UTZINGER, Jürg; VENNERSVALD, Birgitte J.; ZHOU, Xin-Xin. Schistosomiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, Londres, v. 4, n. 13, 2018. DOI: 10.1038/s41572-018-0013-8.

MENEZES, D. L. *Desempenho dos métodos de Kato-Katz e Helmintex para o diagnóstico da esquistossomose mansoni em área endêmica no Estado de Sergipe*. 2023. 49 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2023.

MICHELETTI, A. C. *et al.* Antiprotozoal activity of xanthone derivatives. **Orbital: The Electronic Journal of Chemistry**, v. 12, n. 3, p. 154-161, 2020.

MUSLIM, W. T. *et al.* Synthesis, characterization, and computational evaluation of xanthone derivatives: focus on kinase target network and biomedical properties. **Frontiers in Pharmacology**, v. 15, p. 1511627, 2025.

NELWAN, M. L. Schistosomiasis: life cycle, diagnosis, and control. **Current Therapeutic Research**, v. 91, p. 5-9, 2019.

NOGUERA-ALCÁNTARA, M. T. *et al.* Praziquantel induces spastic paralysis in *Schistosoma mansoni*. **Scientific Reports**, 2023.

PAVANI, T. F. A. *et al.* Targeting the *Schistosoma mansoni* nutritional mechanisms to design new antischistosomal compounds. **Scientific Reports**, v. 13, n. 19735, 2023.

PELLEGRINO, J.; KATZ, N. Experimental chemotherapy of *Schistosoma mansoni*. **Advances in Parasitology**, v. 6, p. 233-291, 1968.

PINTO, M. M. M. *et al.* From natural products to new synthetic small molecules: a journey through the world of xanthenes. **Molecules**, v. 26, n. 2, p. 431, 2021.

PINTO-ALMEIDA, A. *et al.* Morphological characteristics of *Schistosoma mansoni* resistant and susceptible strain eggs under praziquantel exposure. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. 594, 2016. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00594

PIRZAMAN, E. *et al.* Global epidemiology and control of schistosomiasis. **eClinicalMedicine**, v. 69, 102855, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102855>.

SMITHERS, S. R.; TERRY, R. J. The infection of laboratory hosts with cercariae of *Schistosoma mansoni* and the recovery of adult worms. **Parasitology**, v. 55, p. 695-700, 1965.

SOARES, J. X. *et al.* Bioactive marine xanthenes: a review. **Marine Drugs**, v. 20, n. 1, p. 58, 2022.

SOUZA, I. M. M. *et al.* In vitro and in silico evaluation of the antischistosomal activity of eugenol derivatives using biochemical, molecular and morphological tools. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 28, e20210108, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-9199-JVATITD-2021-0108>.

SPANGENBERG, T. Alternatives to praziquantel for the prevention and control of schistosomiasis. **ACS Infectious Diseases**, v. 7, n. 5, p. 939-942, 2021.

VALE, N. *et al.* Praziquantel for schistosomiasis: single-drug metabolism revisited. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 1, e02582-16, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.02582-16>.

WAIRATA, J. *et al.* Evaluation of the antioxidant, antidiabetic, and antiplasmodial activities of xanthones isolated from *Garcinia forbesii* and their in silico studies. **Biomedicines**, v. 9, n. 10, p. 1380, 2021.

WENDT, G. *et al.* A single-cell RNA-seq atlas of *Schistosoma mansoni* identifies a key regulator of blood feeding. **Science**, v. 369, n. 6511, p. 1644-1649, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Schistosomiasis: fact sheet*. Geneva: **World Health Organization**, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Schistosomiasis*. Geneva: **World Health Organization**, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>.