



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

MARIA EMANUELLE DE OLIVEIRA QUEIRÓS

**TIOSSEMICARBAZONAS E TIAZÓIS NO COMBATE À
ESQUISTOSSOMOSE MANSONI: UMA MINI-REVISÃO SOBRE
POTENCIAIS AGENTES TERAPÊUTICOS**

RECIFE

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

MARIA EMANUELLE DE OLIVEIRA QUEIRÓS

**TIOSSEMICARBAZONAS E TIAZÓIS NO COMBATE À
ESQUISTOSSOMOSE MANSONI: UMA MINI-REVISÃO SOBRE
POTENCIAIS AGENTES TERAPÊUTICOS**

TCC apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Maria do Carmos Alves de Lima
Coorientador(a): Diego Santa Clara Marques

RECIFE

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Queirós, Maria Emanuelle de Oliveira.

TIOSSEMICARBAZONAS E TIAZÓIS NO COMBATE À
ESQUISTOSSOMOSE MANSONI: UMA MINI-REVISÃO SOBRE
POTENCIAIS AGENTES TERAPÊUTICOS / Maria Emanuelle de Oliveira
Queirós. - Recife, 2025.

46 p. : il., tab.

Orientador(a): Maria do Carmo Alves de Lima

Coorientador(a): Diego Santa Clara Marques

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2025.

Inclui referências.

1. Esquistossomose. 2. Schistosoma mansoni. 3. Tiosseemicarbazonas. 4.
Tiázois. 5. Novos farmacos. I. Lima, Maria do Carmo Alves de . (Orientação).
II. Marques, Diego Santa Clara. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovado em: 11/12/2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente

gov.br MARIA DO CARMO ALVES DE LIMA
Data: 12/12/2025 17:41:05-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Profº. Dra. Maria do Carmo Alves de Lima
(Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente

gov.br DANIELLE PATRÍCIA CERQUEIRA MACEDO
Data: 11/12/2025 16:11:09-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Profº. Dra. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo
(Presidente e Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente

gov.br IRANILDO JOSE DA CRUZ FILHO
Data: 11/12/2025 19:18:46-0300
Verifique em <https://validar.itd.gov.br>

Profº. Dr. Iranildo José da Cruz Filho
(Examinador)
Universidade Federal de Pernambuco

Ma. Lisandra da Silva Lima
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado saúde e força para superar as dificuldades. Sem Ele, nada disso seria possível.

Aos meus pais, Hélio Junior e Osmary Reis, pela vida, pelo amor e pelo cuidado incondicional. Em especial à minha mãe, mulher guerreira e meu maior exemplo de força. Obrigada por me ensinar que nenhum obstáculo é grande demais quando temos coragem. Sua resiliência foi minha maior inspiração nos momentos difíceis desta graduação. Sou eternamente grata por tudo o que a senhora fez e continua fazendo por mim, e principalmente por acreditar em mim quando eu mesma não conseguia. Te amo eternamente.

À minha orientadora, profa. dra. Maria do Carmo Alves de Lima, pela dedicação, orientação e confiança. Obrigada por ser minha mãe científica, por me estender a mão e por acreditar na minha capacidade.

Ao meu coorientador Diego Santa Clara Marques, agradeço pela orientação, disponibilidade e pelas contribuições que foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho. Sou grata pelo apoio e pelos conhecimentos compartilhados.

Ao meu irmão Oscar Emanuel e à minha madrasta Andreza Lima, agradeço pelo carinho, apoio e incentivo ao longo desta caminhada. Obrigada por estarem presentes e por compartilharem comigo essa fase tão importante. Ter vocês ao meu lado trouxe ainda mais força. Amo vocês.

Aos meus avós, Oscar Reis (vovô Bento) e Maria da Glória (vovó Glorinha), que já partiram, mas permanecem vivos na minha memória e no meu coração. Sinto uma saudade imensa e carrego comigo cada ensinamento, cada gesto de amor e cada lembrança que construí com vocês. Sei que, de alguma forma, estão comigo nessa conquista, e dedico também a vocês mais esta etapa da minha vida.

Aos meus colegas e amigos que caminharam comigo nessa jornada, em especial Anne Louise, Gabriel Torres, Eduarda Melo, Camila Castro, Fenícia Fulco, Isabella Valéria e Samantha Coutinho, pelos momentos de apoio, risadas, estudos e idas ao RU. Vocês tornaram os dias mais leves ao longo desses anos de graduação; com vocês, tudo fez mais sentido. Amo vocês.

Ao meu melhor amigo e verdadeiro irmão de outra mãe, Denilson Nogueira. Obrigada por caminhar ao meu lado todos esses anos, pelas incontáveis ligações de madrugada, pela paciência diária e pelo cuidado. Sua amizade, cumplicidade e apoio foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. Te amo, e sou profundamente grata por ter você na minha vida.

Ao meu companheiro, João Vitor. Depois de tantos desencontros, Deus te colocou na minha vida no momento certo. Obrigada pela paciência, até nos dias mais difíceis, pelo cuidado sincero e por acreditar em mim. Seu amor e apoio me fortaleceram e tornaram essa etapa mais leve. Te amo imensamente.

Aos meus companheiros do LQIT, Laboratório de Química e Inovação Terapêutica — Iranildo José, Lisandra Lima, Arthur Freire, Arthur Van Lauther, Josué Filipe e Carolina Santos. Agradeço pela parceria diária, pelo ambiente acolhedor e pela troca constante de conhecimentos. Cada conversa, ajuda e momento compartilhado contribuíram significativamente para minha formação e para a construção deste trabalho. Sou grata por fazer parte desse grupo tão dedicado e inspirador.

Aos meus amigos da escola que permanecem ao meu lado até hoje, Jamilly Monteiro, Wellyson Gomes e Letycia de Sena. Sou profundamente grata pela amizade de vocês, por todo apoio e pelas risadas e conversas que tornaram minha caminhada mais leve. Obrigada por nunca soltarem minha mão, mesmo com a correria da vida. A presença de vocês sempre foi um refúgio e uma força nos momentos em que mais precisei.

À Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e, em especial, ao Departamento de Ciências Farmacêuticas, que me acolheu ao longo da graduação e proporcionou um ambiente acadêmico de excelência, no qual pude construir minha formação profissional e pessoal, tornando possível minha trajetória até a conclusão do curso de Farmácia.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo incentivo e fomento concedidos ao longo da graduação, que contribuíram de forma significativa para o desenvolvimento das atividades acadêmicas e científicas realizadas durante esse período.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma maneira, contribuíram para a realização deste trabalho e para minha formação. Cada gesto, palavra e incentivo fizeram diferença em minha trajetória.

“Na vida, não existe nada a temer, mas a entender. É tempo de entender mais, para temermos menos.” (Marie Curie)

RESUMO

A esquistossomose mansônica é uma doença tropical negligenciada de grande impacto na saúde pública, afetando milhões de pessoas. O tratamento disponível baseia-se exclusivamente no uso do praziquantel; entretanto, a monoterapia apresenta limitações relevantes, como baixa eficácia frente às formas juvenis do parasito e o potencial risco de desenvolvimento de resistência, evidenciando a necessidade de novos agentes terapêuticos. Nesse contexto, este trabalho teve como objetivo investigar o potencial das tiossemicarbazonas e dos tiazóis como *scaffolds* moleculares promissores no desenvolvimento de fármacos esquistossomicidas.. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura nas bases de dados Web of Science, Scopus, ScienceDirect, SciELO e Google Acadêmico, selecionando estudos experimentais publicados nos últimos 10 anos. Os resultados demonstraram que diversos derivados dessas classes químicas apresentam eficácia superior ao fármaco de referência, atuando tanto em vermes adultos quanto em estágios juvenis, além de inibirem a oviposição. Os mecanismos de ação descritos abrangeram desde a indução de danos tegumentares severos e irreversíveis até a interferência em vias metabólicas essenciais, processos de intercalação de DNA e modulação da expressão gênica. Dentre os compostos avaliados, as moléculas 2-M e 2-I destacaram-se por promoverem elevadas taxas de mortalidade parasitária e redução significativa da carga parasitária em modelos experimentais *in vivo*. Conclui-se que, apesar da necessidade de otimização estrutural para superar desafios de solubilidade e toxicidade, as tiossemicarbazonas e tiazóis são plataformas promissoras para a inovação terapêutica no controle da esquistossomose.

Palavras-chave: Esquistossomose; *Schistosoma mansoni*; Tiossemicarbazonas; Tiazóis; Novos Fármacos.

ABSTRACT

Mansonic schistosomiasis is a neglected tropical disease with significant public health impact, affecting millions of people worldwide. Current treatment relies exclusively on praziquantel; however, monotherapy presents limitations, such as low efficacy against juvenile forms of the parasite and the potential risk of resistance, highlighting the need for new therapeutic agents. This study aimed to investigate the potential of thiosemicarbazones and thiazoles as promising molecular scaffolds for the development of schistosomicidal drugs. A narrative literature review was conducted using the Web of Science, Scopus, ScienceDirect, SciELO, and Google Scholar databases, selecting experimental studies published in the last 10 years. The results demonstrated that several derivatives of these chemical classes exhibited superior efficacy compared to the reference drug, acting on both adult worms and juvenile stages, as well as inhibiting oviposition. The identified mechanisms of action ranged from severe and irreversible tegumental damage to interference in essential metabolic pathways, DNA intercalation, and gene modulation. Among the evaluated compounds, the molecules 2-M and 2-I stood out for inducing high parasitic mortality rates and significant reduction of parasitic load in in vivo experimental models. In conclusion, despite the need for structural optimization to overcome solubility and toxicity challenges, thiosemicarbazones and thiazoles are promising platforms for therapeutic innovation in the control of schistosomiasis.

Keywords: Schistosomiasis; *Schistosoma mansoni*; Thiosemicarbazones; Thiazoles; New Drugs.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1 A Esquistossomose.....	15
2.2 Epidemiologia.....	16
2.3 Ciclo de vida.....	17
2.4 Tratamento.....	21
2.5 Tiossemicarbazonas.....	22
2.6 Tiazóis.....	23
2.7 Potencial terapêutico de Tiossemicarbazonas e Tiazóis.....	24
3 OBJETIVOS.....	28
3.1 Objetivo Geral.....	28
3.2 Objetivos Específicos.....	28
4 METODOLOGIA.....	29
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
6 CONCLUSÃO.....	41

1 INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma helmintíase causada por parasitos trematódeos do gênero *Schistosoma*. Endêmica em 78 países, especialmente de climas tropicais e subtropicais, a esquistossomose ocupa o segundo lugar na lista de parasitoses mais prevalentes no mundo, ficando atrás apenas da malária, representando um grande problema de saúde pública mundial (WHO, 2023; De Luna Rocha *et al.*, 2024). O gênero *Schistosoma* apresenta seis espécies de importância clínica, onde *Schistosoma mansoni* se destaca como o principal agente etiológico da doença na região das Américas. No Brasil, estima-se que a infecção ocorra anualmente em 19 dos 26 estados, afetando aproximadamente cerca de 1,5 milhão de pessoas (Brasil, 2024).

A transmissão da doença ocorre quando as formas larvais do parasito penetram na pele durante o contato com a água contaminada (WHO, 2023). A partir do desenvolvimento de *S. mansoni* no indivíduo, sintomas como diarreia, dores abdominais e hepatomegalia são observados (Oliveira *et al.*, 2020). Atualmente a quimioterapia e controle da esquistossomose baseia-se exclusivamente na administração de Praziquantel. Apesar de se mostrar eficaz e segura, a monoterapia apresenta alta susceptibilidade à resistência, além de seus efeitos adversos como sonolência, diarreia, náuseas e tontura (Tavares da Rocha *et al.*, 2022). Dessa forma, tornando evidente a necessidade da busca de novos agentes terapêuticos.

As tiossemicarbazonas e os tiazois se destacam como estruturas químicas promissoras na busca por novos agentes esquistosomicidas, devido à sua versatilidade e amplo espectro de atividades biológicas. Os derivados tiazóis são facilmente metabolizados e não apresentam potencial carcinogênico, apresentam diversas aplicações farmacológicas, incluindo atividades antimicrobianas, antiparasitárias e anticancerígenas (Santos *et al.*, 2023; De Oliveira *et al.*, 2018; El-Achkar *et al.*, 2015).

Por outro lado, as tiossemicarbazonas representam uma classe de compostos bioativos com ação antiparasitária, anticancerígena e antimicrobiana, com capacidade de se tornarem novos fármacos (Tavares da Rocha *et al.*, 2022). Diversos estudos descrevem a modificação estrutural desses compostos com o objetivo de potencializar os efeitos terapêuticos e reduzir a toxicidade (Afta *et al.*,

2024; Manakkadan et al., 2024), evidenciando o potencial de ambos os scaffolds como alternativas promissoras ao praziquantel.

Portanto, esta revisão investigou o potencial das tiossemeicarbazonas e dos tiazóis como scaffolds moleculares no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos frente à esquistossomose mansônica. Foram abordadas as propriedades bioativas dessas moléculas, demonstrando que a atividade farmacológica está intimamente relacionada às suas características químicas e estruturais (Fonseca et al., 2015; Andrews et al., 2014). Adicionalmente, foram contemplados os principais mecanismos de ação antiparasitária descritos na literatura, os quais variam desde o dano ao tegumento do parasito até processos de inibição enzimática.

Além disso, discutiram-se os desafios e as perspectivas futuras para a aplicação desses compostos no tratamento da esquistossomose, visando contribuir para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas mais eficazes e seguras. Apesar do potencial promissor desses scaffolds, observa-se uma carência de estudos voltados às terapias antiesquistossomóticas, especialmente considerando que o combate às doenças negligenciadas e às doenças transmitidas pela água foi estabelecido pela Organização das Nações Unidas como uma das metas do Objetivo 3.3 da Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável (ONU, 2015), reforçando a necessidade de novas pesquisas direcionadas ao desenvolvimento e à aplicação dessas moléculas.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A Esquistossomose

A esquistossomose é uma doença parasitária causada por helmintos do gênero *Schistosoma*, que afeta milhões de pessoas em regiões tropicais e subtropicais, especialmente em áreas com saneamento básico precário (WHO, 2023). A doença é considerada negligenciada por receber investimentos limitados em novas formas de tratamento, prevenção e diagnóstico, afetando principalmente países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, cujas populações têm acesso restrito a terapias e medidas preventivas eficazes. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 200 milhões de pessoas são afetadas pela doença anualmente, apresentando endemia em 78 países. Esse cenário gera um alto custo financeiro para o Estado, sobrecarregando o sistema de saúde com tratamentos de casos crônicos e internações, gastos que seriam evitáveis, uma vez que a interrupção do ciclo de transmissão depende primariamente da universalização do saneamento básico e do acesso à água potável (Katz, 2018; WHO, 2022).

A fisiopatologia da esquistossomose decorre, em grande parte, da deposição de ovos nos tecidos do hospedeiro e da resposta inflamatória granulomatosa subsequente, que provoca fibrose periportal e disfunções orgânicas como varizes esofágicas, hepatoesplenomegalia, insuficiência hepática, insuficiência cardíaca direita e complicações sistêmicas crônicas, especialmente hepatoesplênicas e urogenitais, conforme a espécie envolvida (Gryseels et al., 2006; Colley et al., 2014). Além dos efeitos clínicos, a doença tem forte associação com determinantes sociais como pobreza, falta de saneamento e contato recorrente com águas contaminadas, fatores que mantêm a transmissão e dificultam o controle efetivo em áreas endêmicas (McManus et al., 2018).

O impacto da esquistossomose extrapola a esfera da saúde individual, refletindo-se em severas perdas econômicas e sociais para comunidades endêmicas. Estimativas apontam que a doença gera um custo anual de aproximadamente US\$ 41,7 milhões para o Brasil. Deste montante, cerca de 95% correspondem a custos indiretos, decorrentes da perda de produtividade por absenteísmo e mortalidade precoce (Nascimento; Oliveira, 2019). Esse cenário é corroborado por revisões recentes que detalham os prejuízos na agricultura e na

capacidade escolar, evidenciando como o ônus econômico agrava a vulnerabilidade das regiões afetadas (Rinaldo *et al.*, 2021; Martins-Melo *et al.*, 2018). Assim, a elevada prevalência, morbidade crônica e profundas repercussões socioeconômicas faz com que a esquistossomose permaneça uma prioridade de saúde pública, justificando esforços contínuos em vigilância, manejo clínico e no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (McManus *et al.*, 2018; Colley *et al.*, 2014).

2.2 Epidemiologia

A esquistossomose é uma das doenças tropicais negligenciadas mais prevalentes do mundo, com grande impacto em regiões tropicais e subtropicais. De acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 250 milhões de pessoas estão infectadas e aproximadamente 747 milhões vivem em áreas de risco de transmissão distribuídas em 78 países endêmicos (World Health Organization, 2023; Lai *et al.*, 2015). A maioria dos casos ocorre na África Subsaariana, que concentra mais de 90% das infecções globais, seguida por áreas endêmicas localizadas na América do Sul, Caribe, Oriente Médio e Sudeste Asiático (McManus *et al.*, 2018; Colley *et al.*, 2014).

A distribuição geográfica da esquistossomose está intimamente relacionada a fatores socioeconômicos e ambientais, especialmente à ausência de saneamento básico e ao contato frequente com águas contaminadas por fezes humanas contendo ovos do parasita. Dessa forma, a doença reflete um verdadeiro indicador de desigualdade social, sendo mais prevalente entre populações rurais de baixa renda e em comunidades periféricas de centros urbanos sem infraestrutura adequada (Imamura *et al.*, 2019; Rollinson *et al.*, 2020).

Nas Américas, a esquistossomose é causada pela espécie *Schistosoma mansoni*, sendo o Brasil o país com a maior área endêmica. Estimativas recentes do Ministério da Saúde indicam cerca de 2,5 milhões de pessoas infectadas e 1,5 milhão vivendo em áreas de risco de transmissão (Brasil, 2024). A doença é endêmica em grande parte do Nordeste, especialmente nos estados de Alagoas, Bahia, Pernambuco, Rio Grande do Norte, Paraíba e Sergipe, além de áreas de Minas Gerais e Espírito Santo. Focos esporádicos também têm sido relatados em outras regiões, como Pará, Piauí, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina, Goiás e Distrito Federal (Brasil, 2024; Katz, 2018).

Um aspecto epidemiológico relevante no contexto brasileiro é o papel da migração populacional. Indivíduos infectados oriundos de áreas endêmicas podem introduzir o parasito em novos locais quando há a presença do caramujo hospedeiro intermediário (*Biomphalaria* spp.) e condições sanitárias precárias. Esse fenômeno tem contribuído para a urbanização progressiva da esquistossomose, com registros crescentes em áreas periurbanas e zonas ribeirinhas de grandes cidades (Katz, 2018; McManus *et al.*, 2018). Assim, a doença tem deixado de ser uma endemia estritamente rural, passando a se configurar como uma epidemia focal e urbana, o que representa um desafio adicional para os programas de controle e vigilância epidemiológica (Brasil, 2024; Rollinson *et al.*, 2020)(Figura 1).

Figura 1 – Nível de endemicidade por área no Brasil



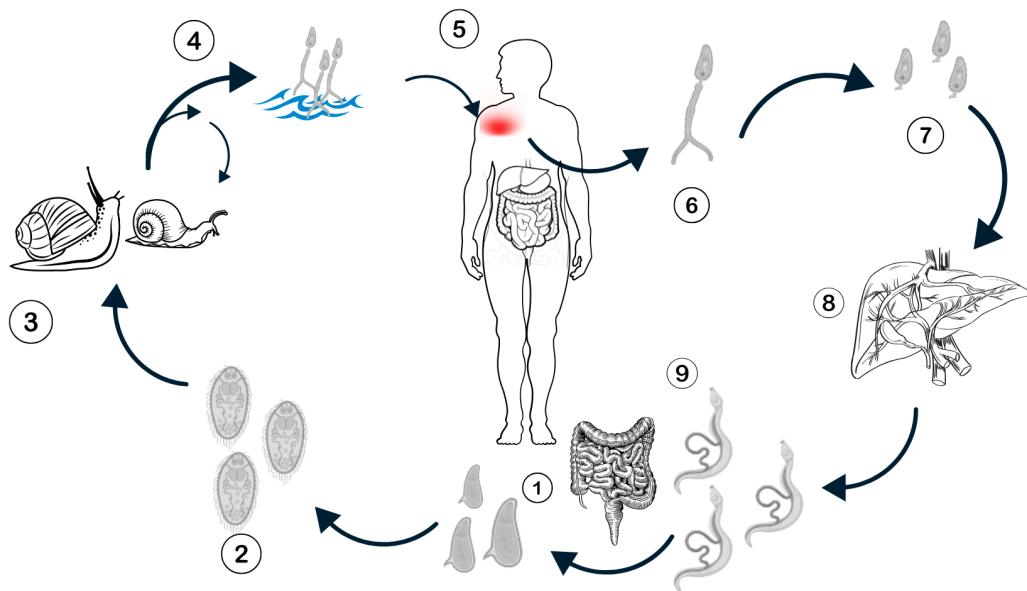
Fonte: Brasil (2024).

2.3 Ciclo de vida

Schistosoma mansoni é um parasito de ciclo heteroxênico (Figura 2), ou seja, necessita de um hospedeiro definitivo (Mamíferos) e um hospedeiro intermediário (Caramujos de água doce, do gênero *Biomphalaria*) para o seu completo desenvolvimento (Wilson, 2020). Ao contrário de outras espécies de parasitos, *S.*

mansi é um parasito dioico, possuindo vermes machos e vermes fêmeas distintos que se reproduzem sexuadamente (Loker; Brant, 2006).

Figura 2 – Ciclo da esquistossomose.



Fonte: Autoria própria (2025).

O ciclo da esquistossomose, conforme ilustrado na figura 2, inicia-se quando indivíduos infectados eliminam os ovos do parasito nas fezes (1). Ao entrarem em contato com a água doce, esses ovos eclodem e liberam os miracídios (2), larvas ciliadas que infectam caramujos aquáticos do gênero *Biomphalaria* (3) (Buonfrate et al., 2025). Dentro do caramujo, os miracídios transformam-se em esporocistos-mãe, que se reproduzem assexuadamente originando esporocistos-filhos (4). Estes, por sua vez, produzem as cercárias que são as formas larvais infectantes (5) (Wilson, 2020). Os caramujos liberam então essas cercárias na água, onde nadam ativamente em busca do hospedeiro definitivo. Ao penetrar na pele humana, transformam-se em esquistossômulos (7) e, através da corrente sanguínea, migram pelos pulmões e pelo coração até alcançarem o fígado (8), local onde amadurecem e tornam-se vermes adultos (9) (Colley et al., 2014). Após o amadurecimento, os vermes deixam o fígado e migram para os vasos mesentéricos do intestino, onde ocorre o acasalamento e a subsequente produção de novos ovos (Aula et al., 2021).

O mecanismo de infecção por *Schistosoma mansoni* está intimamente associado à penetração ativa das cercárias através da pele e à subsequente migração dos esquistossômulos até os vasos portais hepáticos, onde amadurecem e se estabelecem. Durante essa migração, ocorre a liberação de enzimas proteolíticas e moléculas imunomoduladoras que facilitam a invasão tecidual e a evasão do sistema imune (Colley et al., 2014). A patogênese da esquistossomose mansônica, entretanto, está relacionada principalmente à resposta imunológica do hospedeiro frente aos ovos depositados nos tecidos. Apesar de serem estruturas inertes, esses ovos liberam抗ígenos altamente imunogênicos que desencadeiam intensa reação inflamatória, culminando na formação de granulomas e fibrose periportal, especialmente no fígado (Gryseels et al., 2006; Oliveira et al., 2020). Conforme observam Burke et al. (2019), a patologia da doença resulta da resposta imune exacerbada do hospedeiro aos ovos retidos nos tecidos, e não da ação dos vermes adultos, o que justifica o caráter crônico e progressivo da esquistossomose.

A relação entre o mecanismo infeccioso e os sintomas clínicos reflete as diferentes fases da infecção. A fase inicial, denominada dermatite cercariana (Figura 3), ocorre logo após a penetração das cercárias, manifestando-se por eritema e prurido local (Colley et al., 2014). Semanas depois, durante a migração dos esquistossômulos e o início da oviposição, desenvolve-se a fase aguda, também conhecida como síndrome de Katayama, caracterizada por febre, tosse seca, diarreia, dor abdominal, cefaleia e eosinofilia intensa, indicando uma resposta imune sistêmica exacerbada (Barsoun et al., 2013).

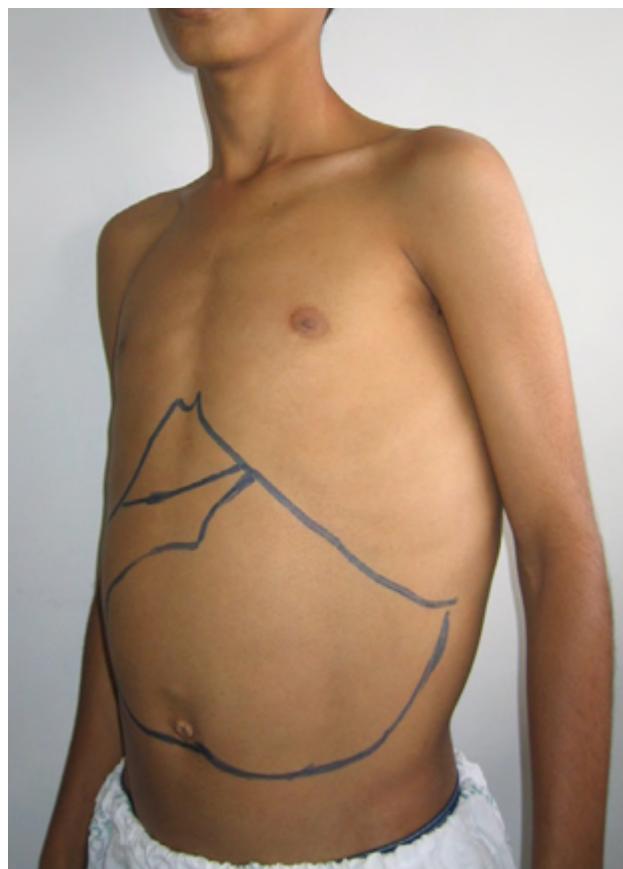
A evolução para a fase crônica deve ser distinguida entre o período pré-patente, anterior à oviposição, e o período patente, posterior ao início da postura dos ovos. É nesta última fase que se desencadeia uma resposta imunológica intensa, com formação de granulomas ao redor dos ovos retidos e consequente deposição de colágeno e tecido fibroso. Clinicamente, esse processo resulta em manifestações como diarreia persistente, enterorragia, hepatomegalia e esplenomegalia, conforme ilustrado na figura 4. Com a progressão da fibrose periportal, o quadro pode evoluir para complicações graves, como hipertensão portal, ascite e varizes esofágicas (Burke et al., 2019; Oliveira et al., 2020).

Figura 3 – Dermatite cercariana



Fonte: Lambertucci (2006 apud Brasil, 2024).

Figura 4 – Adolescente com quadro hepatoesplênico.



Fonte: Lambertucci (2006 apud Brasil, 2024).

Dessa forma, essa interação complexa entre o *S. mansoni* e o sistema imune humano é responsável tanto pelos mecanismos fisiopatológicos quanto pelas manifestações clínicas observadas nas formas aguda e crônica da infecção (Gryseels *et al.*, 2006; Colley *et al.*, 2014). Assim, torna-se de interesse clínico a

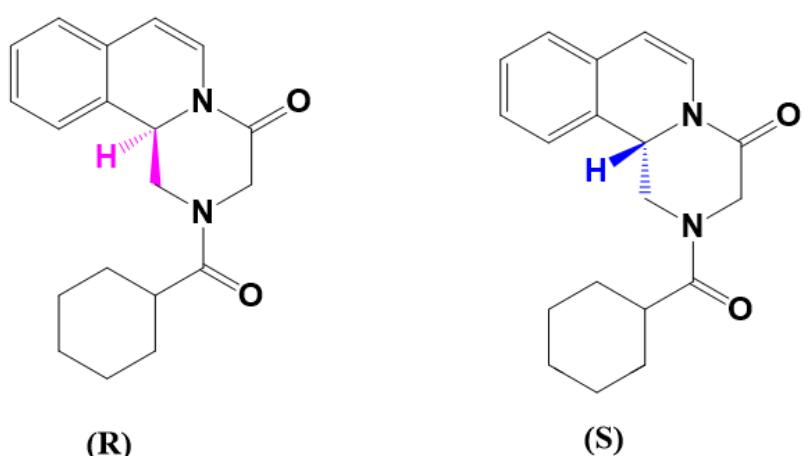
busca por fármacos imunomoduladores que possam controlar o avanço dessas complicações.

2.4 Tratamento

O tratamento da esquistossomose baseia-se, atualmente, quase de forma exclusiva, no uso do praziquantel (PZQ, (2-(Cyclohexylcarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isoquinolin-4-one) um anti-helmíntico de amplo espectro da classe dos derivados isoquinolínicos introduzido na década de 1970 e que permanece como a principal ferramenta terapêutica e de controle da doença (Vale *et al.*, 2017; Doenhoff *et al.*, 2008 ; Da Silva *et. al.*, 2017). Santos (2020) relata que seu possível mecanismo de ação envolve dano tegumentar no parasito através do acúmulo de cálcio intracelular, que consequentemente gera alterações na membrana do esquistosomo, deixando-o paralisado. Além disso, o PZQ apresenta baixa toxicidade, alta eficácia e tolerância (Da Silva *et. al.*, 2017). No entanto, este fármaco apresenta limitações significativas, como o fato de ser comercializado na forma de racemato, ou seja, uma mistura equimolar de dois enantiômeros (Figura 5): o R-PZQ, que é biologicamente ativo, e o S-PZQ, que não produz resposta. Sendo assim, metade da dose administrada não contribui para o efeito terapêutico (Gouveia *et al.*, 2018).

Além disso, seus efeitos adversos de sonolência, dor, diarreia e náuseas podem reduzir significativamente a adesão ao tratamento (Tavares da Rocha *et al.*, 2022). Outra desvantagem importante do PZQ é sua baixa eficácia contra as formas juvenis do parasito, em comparação com os vermes adultos (Santos *et al.*, 2020). O uso exclusivo do praziquantel para o tratamento da esquistossomose também o torna suscetível à resistência (De Luna Rocha *et al.*, 2024). Esse contexto ressalta a importância da busca por novas alternativas terapêuticas para o manejo da esquistossomose.

Figura 5 – isômeros praziquantel



Fonte: Adaptado de Hong (2018).

Outros compostos, como a oxamniquina, têm sido empregados de forma limitada, especialmente para *S. mansoni*, mas seu uso é restrito por questões de custo, disponibilidade e ocorrência de resistência cruzada (Fallon *et al.*, 1996; Cioli *et al.*, 2014). Novas abordagens farmacológicas e combinações terapêuticas vêm sendo estudadas com o intuito de superar as limitações do praziquantel, visando o desenvolvimento de fármacos com múltiplos alvos de ação, eficácia sobre formas juvenis e menor risco de resistência (Siqueira *et al.*, 2017; Vale *et al.*, 2017).

Além das terapias medicamentosas, o tratamento da esquistossomose deve ser integrado a estratégias de controle epidemiológico, incluindo diagnóstico precoce, saneamento básico e educação em saúde. No entanto, diante da dependência quase exclusiva de um único fármaco e dos indícios de resistência, a busca por novas alternativas terapêuticas tornou-se uma prioridade nas pesquisas atuais sobre esquistossomose (Siqueira *et al.*, 2017; McManus *et al.*, 2018).

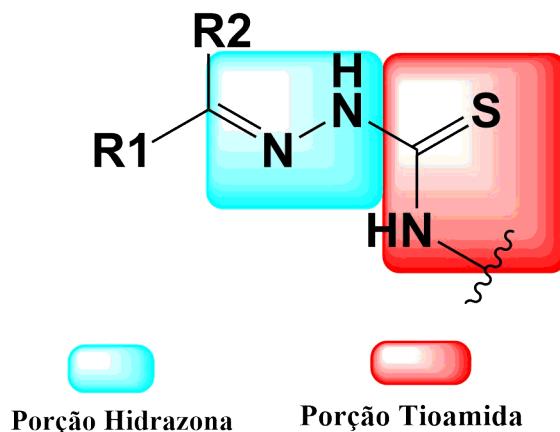
2.5 Tiossemicarbazonas

As tiossemicarbazonas são compostos orgânicos que apresentam uma estrutura química composta por duas porções principais: uma hidrazona ($\text{HC}=\text{N}-\text{NH}-$) e uma tioamida ($\text{S}=\text{C}-\text{N}-$) (Figura 6), responsáveis por atribuir caráter multifuncional a essa classe de moléculas (Li *et al.*, 2010). Essa estrutura permite a existência de equilíbrio tautomérico entre as formas tiona ($\text{C}=\text{S}$) e tiol ($\text{C}-\text{SH}$), além de possibilitar configurações Z ou E, dependendo das condições químicas

(Nascimento *et al.*, 2022). Essas características tornam as tiossemicarbazonas versáteis e úteis em sínteses orgânicas, especialmente no desenvolvimento de novos compostos com atividade farmacológica, como agentes antitumorais, antivirais, antifúngicos, antibacterianos e antiparasitários (De Luna Rocha *et al.*, 2024; Pessôa *et al.*, 2003).

As tiossemicarbazonas são geralmente obtidas por meio da reação de condensação quimiosseletiva entre tiossemeicbazidas e aldeídos ou cetonas, resultando na formação desses compostos após a liberação de água como subproduto (Li *et al.*, 2010). Após a síntese, as tiossemeicbazonas recebem a denominação da classe seguida do nome do aldeído ou cetona utilizados na reação, o que facilita sua identificação e classificação (Pessôa *et al.*, 2003). Essa metodologia de obtenção, aliada à capacidade desses compostos de formar complexos organometálicos e atuar como agentes quelantes, reforça sua importância na química medicinal (Manakkadan *et al.*, 2024; Doak; Norton; Scanlon, 2016).

Figura 6 – Tiossemeicbazona



Fonte: Autoria própria (2025).

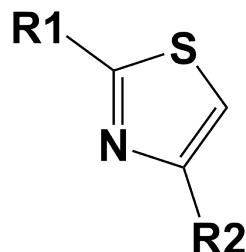
2.6 Tiazóis

Os derivados tiazólicos constituem uma classe de compostos heterocíclicos que apresentam o anel tiazol em sua estrutura (Figura 7), reconhecidos por sua versatilidade e pela ampla gama de atividades biológicas que desempenham (Fathy, 2024). Essas moléculas não apresentam propriedades carcinogênicas, e podem ser facilmente metabolizadas por reações bioquímicas do metabolismo humano

(El-Achkar *et al.*, 2015). Estão presentes em muitos compostos biologicamente ativos (Farghaly *et al.*, 2024). Sua estrutura química confere uma diversidade de propriedades farmacológicas, incluindo atividades antiparasitárias (Queiroz *et al.*, 2020), antimicrobianas (Sengel e sahiner, 2017), anti-inflamatórias (Nalawade *et al.*, 2019), antioxidantes (Pund *et al.*, 2022) e anticancerígenas (Oliveira *et al.*, 2021). Além disso, os tiazóis são capazes de interagir com macromoléculas biológicas, como DNA e proteínas (Alves *et al.*, 2021; Ribeiro *et al.*, 2021), o que amplia seu potencial terapêutico.

A síntese de derivados tiazólicos a partir de tiosseemicbarazonas é particularmente relevante na química medicinal devido à facilidade de produção e possibilidade de obtenção de uma ampla diversidade de derivados, permitindo a modulação da farmacocinética e a otimização da atividade biológica (Feheiberg Pinto Braga *et al.*, 2016). Além disso, os tiazóis são amplamente utilizados como intermediários na síntese de núcleos importantes, destacando-se por sua estabilidade em diferentes condições de reação e altos rendimentos que variam de 63% a 100% (Tenório *et al.*, 2005).

Figura 7 – Anel tiazólico

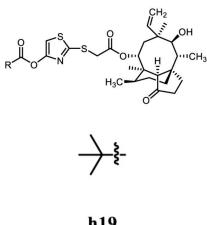
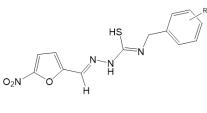
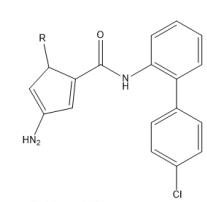
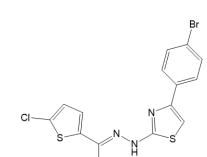
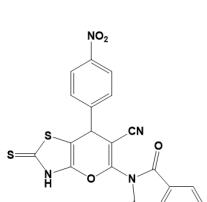


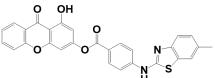
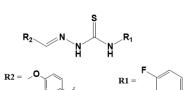
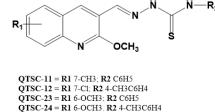
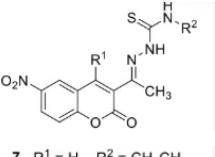
Fonte: Autoria própria (2025)

2.7 Potencial terapêutico de Tiosseemicbarazonas e Tiazóis

Diante da relevância farmacológica das tiosseemicbarazonas e dos tiazóis, diversos estudos recentes têm explorado seus perfis bioativos frente a diferentes alvos moleculares. A Tabela 1 reúne diferentes compostos descritos na literatura, destacando suas atividades biológicas e mecanismos de ação propostos.

Tabela 1 – Atividades Biológicas das Tiosseemicbarazonas e Tiazóis.

COMPOSTO	ESTRUTURA	ATIVIDADE	MECANISMO
H19 <i>(Derivado tiazólico)</i>		Antibacteriana	Inibição da subunidade ribossômica 50S (Qi et al., 2025)
4a, 4b, 4c <i>(Derivado tiazólico)</i>	 4a: R = 4-NO ₂ 4b: R = 4-Cl, 4c: R = 4-CH ₃	Antituberculosa	Alta afinidade pelo CYP51 (<i>M. tuberculosis</i>) (Sable et al., 2025)
22a, 22k <i>(Derivado tiazólico)</i>	 R 22a = CH ₃ R 22k = CF ₃	Antifúngica	Inibição da enzima succinato desidrogenase (SDH) (Sule et al., 2025)
4c <i>(Derivado tiazólico)</i>		Antifúngica / Anti-biofilme	Ligaçāo à lanosterol 14a-desmetilase (Shinde et al., 2025)
Pirano-tiazol <i>(Derivado tiazólico)</i>		Citotóxica / Anticancerígena	Intercalação no DNA; Inibição da Topo II (Shosha; El-Ablack; Saad, 2025)

G9 <i>(Derivado tiazólico)</i>		Anti-inflamatória	Inibição enzimática (Docking no alvo PDB: 2VCX)(Ahmed et al., 2025)
1e <i>(tiossemicarbazona)</i>		Antiviral (SARS-CoV-2)	Inibição da Protease Principal (Mpro)(Xue et al., 2025)
QTSC-11, 12, 23, 24 <i>(tiossemicarbazona)</i>	 QTSC-11 - R1: 7-CH ₃ ; R2: C ₆ H ₅ QTSC-12 - R1: 7-CH ₃ ; R2: 4-CH ₃ C ₆ H ₄ QTSC-23 - R1: 6-OCH ₃ ; R2: C ₆ H ₅ QTSC-24 - R1: 6-OCH ₃ ; R2: 4-CH ₃ C ₆ H ₄	Antimalárica	Inibição da beta-hemozoína (Singh; Narsinghani, 2025)
Composto 7 <i>(tiossemicarbazona)</i>	 7 R ¹ = H R ² = CH ₂ CH ₃	Antiparasitária (<i>T. cruzi</i>)	Biorredução do grupo nitro; geração de ROS (Rocha-Valderrama et al., 2025)

Fonte: Autoria própria (2025).

Entre os tiazóis, o composto H19 apresenta atividade antibacteriana relevante por inibir a subunidade ribossômica 50S, bloqueando a produção de proteínas bacterianas (Qi et al., 2025). De forma semelhante, os derivados 4a, 4b e 4c, com atividade antituberculosa, exibem alta afinidade pela enzima CYP51 de *Mycobacterium tuberculosis*, alvo de importância na integridade da membrana micobacteriana (Sable et al., 2025).

A relevância desses scaffolds também se estende às infecções fúngicas negligenciadas. Os compostos 22a e 22k exercem atividade antifúngica ao inibir a succinato desidrogenase (SDH), componente central do metabolismo energético fúngico (Sule et al., 2025). Além disso, o derivado 4c apresenta duplo potencial antifúngico e anti-biofilme ao interagir com a lanosterol 14 α -desmetilase,

enzima-chave na síntese do ergosterol (Shinde *et al.*, 2025). Considerando que doenças fúngicas invasivas apresentam alta mortalidade e carecem de novos tratamentos, a identificação de moléculas com múltiplas vias de ação é estratégica.

Outro aspecto que reforça a importância desses *scaffolds* é o seu desempenho contra protozoários de alta relevância epidemiológica. Os compostos QTSC-11, 12, 23 e 24 exibem atividade antimalária via inibição da beta-hemozoína, processo fundamental para a detoxificação do heme em *Plasmodium* (Singh; Narsinghani, 2025). A malária permanece entre as principais causas de morbimortalidade em regiões tropicais, e a busca por novas classes químicas com mecanismos inovadores é prioridade global. Além disso, o composto 7, representante das tiossemicarbazonas, demonstra forte atividade tripanocida, atuando por biorredução do grupo nitro e geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), mecanismo letal para *Trypanosoma cruzi* (Rocha-Valderrama *et al.*, 2025). Como a doença de Chagas é uma enfermidade tropical negligenciada com opções terapêuticas limitadas, tais resultados são particularmente promissores.

A presença de atividades adicionais, como antiviral (1e) por inibição da protease principal Mpro do SARS-CoV-2 (Xue *et al.*, 2025) e anti-inflamatória (G9) por inibição enzimática confirmada por docking (Ahmed *et al.*, 2025), reforça ainda mais a flexibilidade estrutural desses compostos. Apesar de não se enquadrarem diretamente no escopo das doenças negligenciadas, esses dados demonstram que tiossemicarbazonas e tiazóis possuem plasticidade molecular suficiente para se adaptarem a diferentes alvos, característica essencial em um *scaffold* medicinalmente relevante.

Assim, o conjunto de evidências demonstra que tiossemicarbazonas e tiazóis não apenas apresentam elevado potencial bioativo, mas também reúnem propriedades estruturais e farmacológicas que os definem como scaffolds altamente promissores para a descoberta de novos fármacos. Sua capacidade de interagir com múltiplos alvos, aliados à ampla atividade antiparasitária, antifúngica e antimicrobiana, posiciona essas classes como plataformas estratégicas para inovação em áreas onde há grande necessidade terapêutica e menor investimento industrial.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Investigar o potencial terapêutico de tiossemicarbazonas e derivados tiazólicos como agentes esquistossomicidas contra *Schistosoma mansoni*.

3.2 Objetivos Específicos

- Realizar um levantamento bibliográfico sobre a atividade esquistossomicida das tiossemicarbazonas e tiazóis frente a *Schistosoma mansoni*.
- Correlacionar as modificações estruturais moleculares com a resposta biológica (Relação Estrutura-Atividade - SAR), destacando a influência de grupos substituintes na potência e seletividade.
- Analisar os resultados obtidos com os compostos no combate frente ao parasito, comparando mecanismos de ação, toxicidade e outros parâmetros farmacocinéticos quando disponíveis.
- Identificar as limitações e desafios no desenvolvimento de tiossemicarbazonas e tiazóis como agentes terapêuticos para a esquistossomose.
- Sugerir perspectivas futuras para a pesquisa e o desenvolvimento de novos fármacos baseados nessas moléculas.

4 METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão da literatura do tipo narrativa que foi realizada utilizando as bases de dados Web of Science, Scopus, ScienceDirect, SciELO e Google Acadêmico. Onde foram utilizados os seguintes descritores: "Thiosemicarbazones", "Thiazoles", "*Schistosoma mansoni*", "Schistosomiasis"

A pesquisa utilizou os seguintes descritores e operadores booleanos para as tiossemicarbazonas: "Thiosemicarbazones" AND ("schistosomicidal activity" OR "antischistosomal activity" OR "*Schistosoma mansoni*" OR "Schistosomiasis treatment"), enquanto para os tiazóis foram utilizados: "Thiazoles" AND ("schistosomicidal activity" OR "antischistosomal activity" OR "*Schistosoma mansoni*" OR "Schistosomiasis treatment"). Foram aplicados filtros para incluir apenas artigos originais e revisões publicadas nos últimos 10 anos, priorizando estudos que relataram ensaios *in vitro* e *in vivo* com tiossemicarbazonas e/ou tiazóis contra *Schistosoma mansoni*.

Foram incluídos artigos publicados em periódicos revisados por pares que estão disponíveis em inglês, português ou espanhol. Excluíram-se resumos de conferências, cartas ao editor, teses, dissertações ou artigos sem dados experimentais relevantes.

Os artigos selecionados foram analisados considerando a estrutura química das moléculas investigadas, os modelos experimentais utilizados, os mecanismos de ação propostos e os resultados quanto à eficácia e toxicidade. Os dados extraídos foram organizados e discutidos de forma qualitativa, destacando as principais tendências e lacunas na literatura.

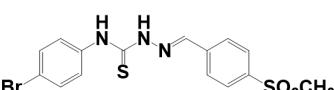
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

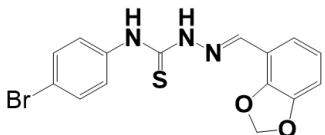
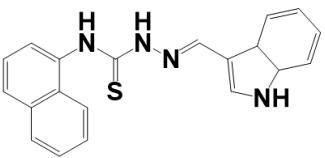
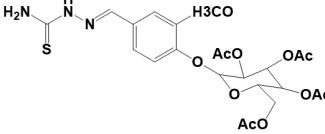
O levantamento bibliográfico nas bases Web of Science, Scopus, ScienceDirect, SciELO e Google Acadêmico resultou, inicialmente, na identificação de 151 registros relacionados à atividade esquistossomicida de tiosseemicarbazonas e tiazóis. Após o refinamento para a remoção de duplicatas, 42 estudos únicos foram submetidos à triagem preliminar.

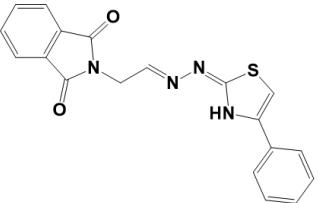
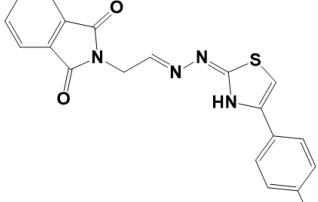
Nesta etapa, a leitura exploratória de títulos e resumos permitiu a exclusão de trabalhos que divergiam do escopo desta revisão narrativa, tais como: ausência de experimentação biológica, foco em classes químicas distintas, estudos puramente computacionais (*in silico*) sem validação experimental ou pesquisas não relacionadas a *Schistosoma mansoni*. Com isso, 24 artigos foram selecionados para análise completa.

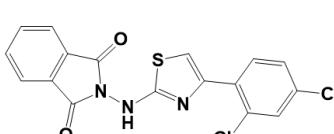
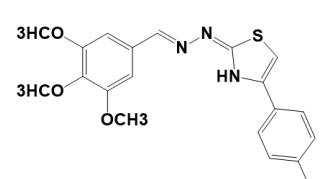
Durante a leitura na íntegra, aplicaram-se critérios de elegibilidade qualitativa, resultando na exclusão de 14 estudos que, embora tangenciassem o tema, não apresentavam dados experimentais robustos ou foco direto nos compostos de interesse. Dessa forma, 10 artigos compuseram o *corpus* final desta revisão, fundamentando a discussão sobre a atividade farmacológica, mecanismos de ação e alterações ultraestruturais promovidas por essas classes químicas. Os compostos mais relevantes se encontram listados na Tabela 1.

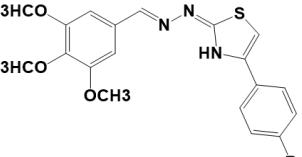
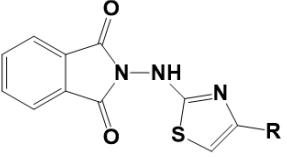
Tabela 2 – Resultados esquistossomicidas dos compostos avaliados

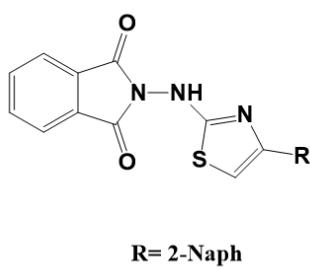
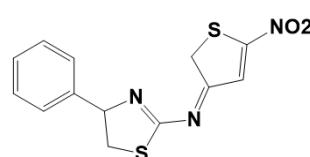
COMPOSTO	ESTRUTURA	RESULTADOS	REFERÊNCIA
JF 31 <i>(tiosseemicarbazonas)</i>		Juvenis: 25% mortalidade (50–100 µM); 100% (200 µM/48 h). Adultos: causou alterações motoras, diminuição da motilidade e morte em todas as doses; 100% mortalidade em 24 h (200 µM).	Rocha <i>et al.</i> , 2022

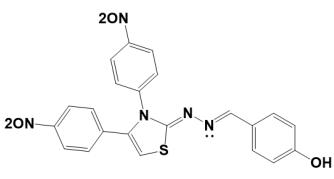
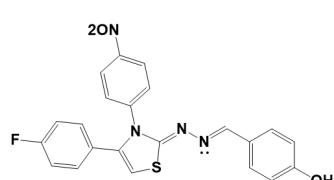
Composto 5 <i>(tiossemicarbazonas)</i>		Mortalidade de 100% em 120 h (120 µM). Em 100 µM → 100% mortalidade em 96 h; em 50 µM → 75% em 120 h.	Silva <i>et al.</i> , 2018
2B <i>(tiossemicarbazonas)</i>		Adultos: 100% mortalidade (24 h/200 µM); viabilidade reduzida 83–85%. Jovens: 100% (48 h/200 µM); Viabilidade: Redução de 85% (200 µM).	Almeida Júnior <i>et al.</i> , 2019
4I <i>(tiossemicarbazonas)</i>		Inibição enzimática (SmCB1): 60,7% (100 µM). Inativo contra esquistossômulos e adultos nas demais concentrações.	Fonseca <i>et al.</i> , 2015

7A <i>(Derivado tiazólico)</i>		<p>Adultos: 86% mortalidade (24 h) e 100% (72 h). EC₅₀: 37,50 ± 2,81 µM. Jovens: EC₅₀ = 5,15 µM.</p> <ul style="list-style-type: none"> Motilidade: Ausência total de movimento entre 40 e 100 µg/mL.. Observação: Observou-se cristalização intensa da droga na membrana externa das esquistossômulas. 	De Oliveira <i>et al.</i> , 2018
7H <i>(Derivado tiazólico)</i>		<p>Adultos: 100% mortalidade (24 h), EC₅₀: 38.75 ± 2.89 µM e ausência total de movimento a 100 µg/mL.. Jovens: EC₅₀ = 9,77 µM. Inibição completa da oviposição.</p>	De Oliveira <i>et al.</i> , 2018

2M <i>(Derivado tiazólico)</i>	 <p>The chemical structure of compound 2M is a thiophene ring substituted at the 5-position with a 2-(2-chlorophenyl)hydrazinyl group. The hydrazinyl group is attached to the thiophene ring via its nitrogen atom, which is also bonded to a 2,6-dioxo-2,3-dihydro-1H-indolin-3(2H)-yl group.</p>	<p>Adultos: EC₅₀ = 50,6 µM; 100% mortalidade em 96 h. Jovens: 100% (>10 µg/mL/48 h). In vivo: forte redução de carga parasitária.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamento por 5 dias (200 mg/kg): recuperação de apenas 2 vermes (vs. 37 no controle). • Dose única (400 mg/kg): resultou em 9 vermes recuperados. 	De Barbosa et al., 2019
NJ05 <i>(Derivado tiazólico)</i>	 <p>The chemical structure of compound NJ05 is a 1,3-thiadiazole ring substituted at the 2-position with a 5-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazole-1-yl group. The pyrazole ring is substituted at the 1-position with a 2-(3,5-dimethoxyphenyl) group.</p>	<p>Adultos: viabilidade reduzida para 25% (3 dias/50 µM), com oviposição quase nula já no 1º dia nas concentrações de 25 e 50 µM. A motilidade reduziu para 30–50% (50 µM) e houve separação total dos casais nas mesmas concentrações. Em esquistossômulos, a viabilidade diminuiu 30–40% quando usado isoladamente e atingiu 100% quando combinado a NJ07.</p>	Pereira et al., 2019

NJ07 <i>(Derivado tiazólico)</i>		<p>Vermes Adultos: viabilidade reduzida para 60% (3 dias/50 µM). A motilidade mostrou queda discreta, de apenas 15–20% a 12,5 µM, indicando efeito menor que o observado para NJ05. A oviposição tornou-se quase nula nas concentrações de 25 e 50 µM, enquanto o acasalamento apresentou redução parcial de aproximadamente 60% a 50 µM. Jovens: ativo de forma semelhante ao NJ05 (isolado) e alta eficácia quando combinado.</p>	Pereira <i>et al.</i> , 2019
2I <i>(Derivado tiazólico)</i>	 R= 4-Ph-Ph	<p>Adultos: 100% mortalidade em 24 h(80 e 100 µg/mL); EC₅₀ = 49,36 µM, além de causar redução acentuada da motilidade. In vivo (camundongos): administrado por via oral, reduziu a carga parasitária em 81,2%, enquanto a via intraperitoneal resultou em 69,2% de redução. Além disso, diminuiu em 45,1% o número de ovos no intestino e</p>	Miranda Filho <i>et al.</i> , 2020

		aumentou a proporção de ovos inviáveis para 53,8% após tratamento oral.	
2J (Derivado tiazólico)	 R= 2-Naph	Adultos: mortalidade em 100% em 48h a 80 µg/mL e em 120h a 100 µg/mL. EC50: 56.02 µM. Motilidade: Separação de casais e inibição total da oviposição (exceto doses muito baixas).	Miranda Filho et al., 2020
GPQF 108 (Derivado tiazólico)		<p>Adultos: IC₅₀ = 29,44 µM; >80% mortalidade (100 µM). In vivo (camundongos): redução de 53,7% da carga parasitária (dose única oral de 400 mg/kg).</p> <p>Redução de Ovos: 38.72% (imaturos no intestino) e 56.38% (nas fezes).</p> <p>Hepato/Esplenomegalia : Redução significativa do peso do fígado (24.05%) e baço (29.79%).</p>	Amorim et al., 2020

PBT2 <i>(Derivado tiazólico)</i>		Vermes adultos: 100% mortalidade em 3h a 200 µM; 100% em 6h a 100 µM. IC ₅₀ : 39.21 ± 1.0 mM. Motilidade: Redução total (escore 0) em 3h a 200 µM.	Silva et al., 2023
PBT5 <i>(Derivado tiazólico)</i>		Adultos: 100% mortalidade em 3h a 200 µM e 6h a 100 µM. IC ₅₀ = 36,7 µM ± 0,4 mM. Motilidade: Redução total (escore 0) em 3h a 200 µM.	Silva et al., 2023

Fonte: Autoria própria (2025).

A análise detalhada dos resultados compilados na tabela 2 evidencia o potencial promissor das classes das tiosseemicarbazonas e dos tiazóis no desenvolvimento de novos agentes esquistossomicidas. A leitura crítica das obras referenciadas permitiu uma estratificação desses candidatos baseada não apenas nas taxas de mortalidade, inibição da oviposição e eficácia contra estágios juvenis de *Schistosoma mansoni*, mas na complexidade de seus mecanismos de ação, perfis de segurança e desafios farmacocinéticos. Constatase que a manipulação estrutural destas moléculas oferece soluções potenciais para as lacunas deixadas pelo Praziquantel (PZQ), o fármaco de referência.

No grupo de compostos com ação predominantemente tegumentar, destacam-se inicialmente as tiosseemicarbazonas, representadas pelo JF31 e pelo Composto 5. O tegumento do parasito, sendo uma interface vital para a absorção de nutrientes e evasão do sistema imune, constitui um alvo primário para intervenção farmacológica. Enquanto os dados mostram que o JF31 atinge 100% de mortalidade em vermes adultos em 24 horas na concentração de 200 µM, Rocha et al. (2022) esclarecem que sua potência está associada a uma citotoxicidade menor que a do

PZQ, sugerindo uma janela terapêutica favorável e um mecanismo que preserva, em certo grau, as células do hospedeiro.

Por outro lado, o Composto 5, analisado por Silva *et al.* (2018), ilustra a importância crítica da cinética de ação para esta classe: Sua eficácia letal demonstrou estar associada ao tempo de exposição, alcançando 100% de mortalidade na concentração de 100 µM com 96 horas de tratamento. Este estudo é fundamental para a compreensão da relação estrutura-atividade (SAR), pois demonstra que a substituição de um átomo de cloro por bromo no anel fenil potencializou a atividade esquistossomicida. Esse aumento de potência é atribuído aos efeitos eletrônicos e de volume do halogênio, que possivelmente facilitam a interação com o alvo biológico ou a permeação através das membranas lipídicas do verme.

A indução de danos tegumentares severos se estabelece como uma característica farmacológica distintiva dos derivados tiazólicos, especificamente nas séries 7a/7h e PBT, embora apresentem um perfil temporal de resposta distinto dos observados nas tiossemicarbazonas. Os compostos 7a e 7h, estudados por Oliveira *et al.* (2018), provocam a destruição massiva de tubérculos e intensa vacuolização tegumentar. O derivado 7h, em particular, demonstrou um diferencial profilático ao ser ativo contra formas imaturas, uma fase do ciclo de vida onde o PZQ é ineficaz. Paralelamente, a série PBT (PBT2 e PBT5) exibiu uma ação lítica rápida, caracterizada como um "efeito de choque", com mortalidade total em apenas 3 horas, induzindo erosões severas e exposição da musculatura subtegumentar, diferenciando-se pela cinética do dano (Silva *et al.*, 2023). A comparação entre os membros desta série revela a importância da otimização molecular focada na segurança: o PBT5 mostrou-se superior ao PBT2, pois mantém a potência letal com um maior Índice de Seletividade (SI) (>5.96) em células de mamíferos, bem como ausência de hemólise, superando a toxicidade frequentemente associada a agentes de ação rápida. Contudo, a inibição de isoformas do citocromo P450 relatada para esta série ainda representa um desafio metabólico, alertando para potenciais interações medicamentosas em um contexto clínico.

Diferindo dos compostos citados anteriormente, certas tiossemicarbazonas e tiazóis apresentam alvos moleculares e mecanismos de ação mais específicos. No campo das tiossemicarbazonas, o composto 4i foi racionalmente desenhado como inibidor de cisteína protease (*SmCB1*), enzima essencial para a digestão de

hemoglobina pelo parasito. Entretanto, a baixa atividade observada nos ensaios fenotípicos *in vitro* sugere que, para esta molécula, a inibição enzimática isolada não é suficiente para causar a morte do verme ou que existem dificuldades de permeação através do tegumento (Fonseca *et al.*, 2015). Em contrapartida, o composto 2b demonstrou ser mais ativo, visto que, segundo Almeida Júnior *et al.* (2019), deve sua alta letalidade, inclusive contra formas jovens, à capacidade de intercalação no DNA do parasito. Esta propriedade é facilitada pela estrutura planar e pelo sistema de doação de elétrons da molécula, induzindo apoptose e fragmentação genômica. Apesar da alta eficácia, mecanismos baseados em intercalação de DNA levantam preocupações toxicológicas significativas, como mutagenicidade e baixa seletividade, o que exige cautela no desenvolvimento futuro deste derivado.

Já nos tiazóis da série NJ, o mecanismo de ação reside na regulação gênica, uma abordagem inovadora frente aos tratamentos convencionais. Pereira *et al.* (2019) demonstram que o nitro-derivado NJ05 demonstrou ser biologicamente mais potente que seu análogo, causando *downregulation* expressiva de genes vitais para a biossíntese de ovos (como p14 e Tirosinase) e diferenciação celular (Nanos 2). Esse mecanismo molecular explica a supressão da oviposição observada nos resultados, atuando diretamente na interrupção da patologia da doença, que é causada pela deposição de ovos nos tecidos do hospedeiro, e não apenas pela presença do verme adulto. O estudo comparativo com o NJ07 revelou ainda que a lipofilicidade conferida pela inserção de um átomo de bromo é essencial para a permeabilidade membranar, permitindo o desenho de moléculas que equilibram potência bioquímica e biodisponibilidade no alvo.

A translação da eficácia *in vitro* para modelos animais (*in vivo*) é o teste definitivo para qualquer candidato a fármaco, superando as barreiras de solubilidade comuns a estas classes heterocíclicas. Nesta revisão, o sucesso translacional foi protagonizado pelos tiazóis 2m, 2i e GPQF 108. O composto 2m reduziu drasticamente a carga parasitária em camundongos, com a recuperação de apenas dois vermes após o tratamento, um resultado atribuído a alterações neuromotoras e estagnação do parasito, sugerindo interferência em vias de neurotransmissores (De Oliveira Barbosa *et al.*, 2019). Além da elevada eficácia, apresentou seletividade moderada ($SI \approx 3,48$). De forma semelhante, o 2l alcançou redução de 81,2% da carga parasitária por via oral e destacou-se pelo alto índice de seletividade ($SI =$

14,56). Estes dados são particularmente relevantes quando contrastados com o análogo 2j, cuja atividade havia sido mais pronunciada nos testes *in vitro*, mas inferior *in vivo*. Essa discrepância, apontada por Miranda Filho *et al.* (2020), ressalta a importância crítica da avaliação farmacocinética (ADME) precoce, uma vez que a solubilidade e o metabolismo de primeira passagem podem inviabilizar candidatos potentes em placas de cultura.

Além disso, o composto GPQF 108 consolidou-se como um candidato de destaque ao aliar a redução de carga parasitária e de hepatoesplenomegalia com um desenho racional focado na inibição de enzimas específicas, como a Anidrase Carbônica e a Arginase-1 (Amorim *et al.*, 2020). A estratégia de "pesca de alvos" (*target fishing*) utilizada neste estudo aponta para o futuro do desenvolvimento de fármacos para esquistossomose, fugindo da triagem fenotípica cega para uma abordagem baseada em alvos definidos.

A análise farmacofórica revela que o núcleo tiosemicarbazona ($C=N-NH-C(=S)$) apresenta alta capacidade de quelar metais essenciais, como ferro, cobre e zinco, afetando a homeostase metálica e vias redox do parasito. Substituintes eletronegativos, como grupos nitro (NO_2) e halogênios, tendem a potencializar essa atividade, embora também introduzam desafios importantes. Os grupos NO_2 , presentes em compostos altamente ativos como GPQF108 e NJ05, estão associados ao aumento do risco toxicológico devido à indução de estresse oxidativo e à fotolabilidade. Além disso, a cristalização observada na membrana externa dos esquistossômulos na série 7 indica que a solubilidade e o comportamento cristalino exercem influência direta na deposição tegumentar e na cinética de ação.

Essas características estruturais, sobretudo as relacionadas à solubilidade e biodisponibilidade, configuram barreiras relevantes ao desenvolvimento de formulações orais seguras e eficazes. Ainda assim, os achados demonstram que, mesmo diante de limitações como baixa solubilidade aquosa e toxicidade seletiva, tanto as tiosemicarbazonas quanto os tiazóis permanecem como plataformas químicas promissoras. A combinação entre danos tegumentares irreversíveis e a interferência em vias metabólicas e genéticas essenciais sugere que a otimização dessas estruturas pode gerar candidatos capazes não apenas de promover a cura, mas também de contribuir para o controle da transmissão e da morbidade da esquistossomose.

Diante dos desafios identificados, as perspectivas futuras para o uso de tiossemicarbazonas e tiazóis no tratamento da esquistossomose se concentram na necessidade de otimização molecular para superar barreiras farmacocinéticas. Futuros estudos devem priorizar o aprimoramento das propriedades ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção), visto que a baixa solubilidade aquosa e o metabolismo de primeira passagem foram identificados como fatores limitantes para a eficácia *in vivo* de compostos potentes *in vitro*.

Além disso, estratégias de modificação estrutural devem focar na redução da toxicidade, especialmente em derivados contendo grupos nitro (NO₂), buscando aumentar o índice de seletividade frente a células de mamíferos. A investigação de mecanismos de ação específicos, através de técnicas de "pesca de alvos" (*target fishing*), mostra-se essencial para fugir da triagem fenotípica cega e desenvolver inibidores enzimáticos mais precisos. Por fim, é imperativo expandir os testes em modelos animais para validar a segurança e a eficácia desses compostos, visando o desenvolvimento de formulações orais que possam, futuramente, avançar para ensaios clínicos e oferecer uma alternativa real à monoterapia com Praziquantel.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão evidenciou que as tiossemicarbazonas e os derivados tiazólicos representam *scaffolds* moleculares promissores para o desenvolvimento de novos agentes no combate à esquistossomose mansoni. Diferentemente do Praziquantel (PZQ), que apresenta limitações críticas frente às formas imaturas do parasito, diversos compostos analisados demonstraram eficácia robusta tanto contra vermes adultos quanto contra estágios juvenis, além da capacidade de inibir a oviposição, atacando não apenas o parasito, mas interrompendo o ciclo patogênico da doença.

A análise comparativa revelou que os derivados tiazólicos 2M e 2I se destacaram entre os candidatos avaliados. O composto 2M apresentou a eficácia *in vivo* mais robusta, reduzindo drasticamente a carga parasitária em modelos murinos, enquanto o 2I reuniu o melhor equilíbrio entre potência e alta seletividade, alcançando mais de 80% de redução parasitária por via oral. Esses achados demonstram que diferentes otimizações estruturais dentro da mesma classe podem gerar perfis farmacológicos complementares e altamente relevantes para a inovação terapêutica.

Embora o potencial seja evidente, a translação destes achados para o uso clínico exige a superação de barreiras bem definidas. Os principais desafios estão relacionados à farmacocinética, como a baixa solubilidade aquosa e o metabolismo de primeira passagem, que inviabilizaram a eficácia *in vivo* de compostos potentes *in vitro* (ex.: 2J). Além disso, a toxicidade seletiva de derivados baseados em intercalação de DNA ou contendo grupos nitro levanta preocupações que exigem maior refinamento estrutural.

Conclui-se, portanto, que o investimento contínuo em pesquisas envolvendo tiossemicarbazonas e tiazóis é fundamental. Futuros estudos devem priorizar o aprofundamento das avaliações ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção) e a expansão dos testes *in vivo* para validar a segurança e a eficácia. A manipulação estrutural dessas moléculas, focada na melhoria da biodisponibilidade oral e no aumento do índice de seletividade, oferece o caminho mais promissor para suprir a lacuna de tratamentos eficazes e contribuir significativamente para o controle dessa doença negligenciada.

REFERÊNCIAS

- AFTAB, Hina *et al.* Design, synthesis, in vitro and in silico studies of novel piperidine derived thiosemicarbazones as inhibitors of dihydrofolate reductase. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 22645, 2024.
- AHMED, Lokman Ali *et al.* Design and synthesis of novel xanthone-thiazole hybrid derivatives as potent anti-inflammatory agent. **Computational Biology and Chemistry**, v. 119, n. 108523, p. 108523, 2025.
- ALVES, J. E. F. *et al.* Novel indole-thiazole and indole-thiazolidinone derivatives as DNA groove binders. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 170, p. 622–635, 15 fev. 2021.
- AMORIM, Carina R. *et al.* Schiff bases of 4-Phenyl-2-Aminothiazoles as hits to new antischistosomals: Synthesis, in vitro, in vivo and in silico studies. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 150, n. 105371, p. 105371, 2020.
- ANDREWS, K. T.; FISHER, G.; SKINNER-ADAMS, T. S. Drug repurposing and human parasitic protozoan diseases. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 4, n. 2, p. 95–111, 1 ago. 2014.
- AULA, L. A. *et al.* Schistosomiasis control: challenges and perspectives. **Tropical Medicine & Infectious Disease**, 2021.
- AULA, O. P. *et al.* Schistosomiasis with a Focus on Africa. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 6, n. 3, p. 109, 22 jun. 2021.
- BARSOUN, R. S. *et al.* Schistosomiasis: an update. **Current Opinion in Infectious Diseases**, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico: Esquistossomose – Situação Epidemiológica no Brasil, 2024**. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis. **Vigilância da esquistossomose mansoni: diretrizes técnicas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. 116 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigilancia_esquistosoma_mansoni_diretrizes_tecnicas.pdf_1ed.pdf.
- BUONFRATE, D. *et al.* Global burden of schistosomiasis and advances in diagnosis and treatment. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, 2025.

BUONFRATE, D. *et al.* Human schistosomiasis. **The Lancet**, v. 405, n. 10479, p. 658–670, 22 fev. 2025.

BURKE, M. L. *et al.* Immunopathogenesis of human schistosomiasis. **Parasite Immunology**, v. 41, e12637, 2019.

BUTUN SENGEL, S.; SAHINER, N. Poly((Thiazol-2-yl) acrylamide), p(ATA) microgel: Synthesis, characterization and versatile applications. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 522, p. 272–278, 5 jun. 2017.

CIOLI, D.; PICA-MATTOCCIA, L.; BASSO, A.; GUIDI, A. Schistosomiasis control: praziquantel forever? **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 195, n. 1, p. 23–9, 2014.

COLLEY, D. G. *et al.* Human schistosomiasis. **The Lancet**, v. 383, n. 9936, p. 2253, 2014.

DA SILVA, V. B. R. *et al.* Medicinal chemistry of antischistosomal drugs: Praziquantel and oxamniquine. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 13, p. 3259–3277, 1 jul. 2017.

DE ALMEIDA JÚNIOR, Antônio Sérgio Alves *et al.* In vitro activity, ultrastructural studies and in silico pharmacokinetic properties of indol-3-yl-thiosemicarbazones derivatives and analogues against juvenile and adult worms of *S. mansoni*. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 138, n. 104985, p. 104985, 2019.

DE LUNA ROCHA, T. C. *et al.* Development and evaluation of the in vitro schistosomicidal activity of solid dispersions based on 2-(5-bromo-1-H-indole-3-yl-methylene)-N-(naphthalene-1-ylhydrazine-carbothiamide . **Experimental Parasitology**, v. 256, p. 108626, 1 jan. 2024.

DE OLIVEIRA BARBOSA, Miria *et al.* Schistosomicidal and prophylactic activities of phthalimido-thiazoles derivatives on schistosomula and adult worms. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 133, p. 15–27, 2019.

DE OLIVEIRA, Sheilla Andrade *et al.* Phthalimido-thiazole as privileged scaffold: activity against immature and adult worms of *Schistosoma mansoni*. **Parasitology Research**, v. 117, n. 7, p. 2105–2115, 2018.

DOAK, B. C.; NORTON, R. S.; SCANLON, M. J. The ways and means of fragment-based drug design. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 167, p. 28–37, 1 nov. 2016.

DOENHOFF, M. J.; CIOLI, D.; UTZINGER, J. Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 21, n. 6, p. 659–67, 2008.

EL-ACKHAR, G. A. et al. Thiazole derivatives as inhibitors of cyclooxygenases in vitro and in vivo. **European Journal of Pharmacology**, v. 750, p. 66–73, 5 mar. 2015.

FALLON, P. G.; DOENHOFF, M. J. Drug-resistant schistosomiasis: resistance to praziquantel and oxamniquine induced in laboratory. **Journal of Infectious Diseases**, v. 174, n. 2, p. 337–45, 1996.

FARGHALY, T. A.; ALFAIFI, G. H.; GOMHA, S. M. Recent Literature on the Synthesis of Thiazole Derivatives and their Biological Activities. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 2, p. 196–251, 27 jul. 2023.

FATHY, U. Thiazole derivatives: prospectives and biological applications. **Journal of Sulfur Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 786–828, 2 set. 2024.

FEHEIBERG PINTO BRAGA, S. et al. Synthesis and cytotoxicity evaluation of thiosemicarbazones and their thiazole derivatives. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n. 2, p. 299–308, 1 abr. 2016.

FILHO, Carlos André Laranjeira Miranda et al. In vitro and in vivo activities of multi-target phtalimido-thiazoles on Schistosomiasis mansoni. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 146, n. 105236, p. 105236, 2020.

FONSECA, Nayara Cristina et al. Synthesis of a sugar-based thiosemicarbazone series and structure-activity relationship versus the parasite cysteine proteases rhodesain, cruzain, and Schistosoma mansoni cathepsin B1. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 5, p. 2666–2677, 2015.

GOUVEIA, M. J. et al. Drug Repurposing for Schistosomiasis: Combinations of Drugs or Biomolecules. **Pharmaceuticals**, v. 11, n. 1, p. 15, 5 fev. 2018.

GRYSEELS, B. et al. Human schistosomiasis. **The Lancet**, v. 368, n. 9541, p. 1106–18, 2006.

HONG, Sung Tae. Albendazole and praziquantel: Review and safety monitoring in Korea. **Infection & chemotherapy**, v. 50, n. 1, p. 1–10, 2018

IMAMURA, T.; OMURA, S.; KOBAYASHI, J. Current status of schistosomiasis in developing countries and the role of socioeconomic factors. **Tropical Medicine and Health**, v. 47, p. 11, 2019.

KATZ, N. Schistosomiasis in Brazil: persistence and control strategies. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 3, e170458, 2018.

LAI, Y-S. et al. Spatial distribution of schistosomiasis and treatment needs in sub-Saharan Africa: a systematic review and geostatistical analysis. **Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 8, p. 927–40, 2015.

- LI, M. X. *et al.* Synthesis, crystal structures, in vitro biological evaluation of zinc(II) and bismuth(III) complexes of 2-acetylpyrazine N(4)-phenylthiosemicarbazone. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 7, p. 2418–2423, 1 abr. 2012.
- LOKER, E. S.; BRANT, S. V. Diversification, dioecy and dimorphism in schistosomes. **Trends in Parasitology**, v. 22, n. 11, p. 521–528, nov. 2006.
- MANAKKADAN, Vipin *et al.* Copper-mediated cyclization of thiosemicarbazones leading to 1, 3, 4-thiadiazoles: Structural elucidation, DFT calculations, in vitro biological evaluation and in silico evaluation studies. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 313, p. 124117, 2024.
- MARIZ GOMES DA SILVA, Luana Maria *et al.* New 1,3-benzodioxole derivatives: Synthesis, evaluation of in vitro schistosomicidal activity and ultrastructural analysis. **Chemico-Biological Interactions**, v. 283, p. 20–29, 2018.
- MARTINS-MELO, F. R. *et al.* The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990–2016: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 9, e0006659, 2018.
- MCMANUS, D. P. *et al.* Schistosomiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, 1 dez. 2018.
- NALAWADE, J. *et al.* Synthesis of new thiazolyl-pyrazolyl-1,2,3-triazole derivatives as potential antimicrobial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 179, p. 649–659, 1 out. 2019.
- NASCIMENTO, P. H. B. *et al.* Tiossemicarbazonas como potenciais agentes antimicrobianos: uma mini revisão. In: Ciências da Saúde: desafios e potencialidades em pesquisa - Volume 2. [S.I.]: Editora Científica Digital, 2022. p. 506–516.
- OLIVEIRA, A. R. *et al.* Synthesis, anticancer activity and mechanism of action of new phthalimido-1,3-thiazole derivatives. **Chemico-Biological Interactions**, v. 347, p. 109597, 25 set. 2021.
- OLIVEIRA, P. R. S. *et al.* Schistosoma mansoni infection: immune modulation and fibrosis. **Frontiers in Immunology**, 2020.
- PEREIRA, Adriana S. A. *et al.* In vitro activity of aryl-thiazole derivatives against Schistosoma mansoni schistosomula and adult worms. **PLoS ONE**, v. 14, n. 11, p. e0225425, 2019.
- PESSÔA, M. M. B. *et al.* The electrochemical reduction of 2-formylpyridine thiosemicarbazone monitored by SERS and UV–vis spectroscopies. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 545, n. SUPPL., p. 117–122, 27 mar. 2003.

PUND, A. A. et al. Pyridine-1,3,4-Thiadiazole-Schiff Base Derivatives, as Antioxidant and Antimitotic Agent: Synthesis and in Silico ADME Studies. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 43, n. 2, p. 1247–1262, 2023.

QI, Xian-Long et al. Discovery of novel thiazole-pleuromutilin derivatives with potent antibacterial activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 287, n. 117374, p. 117374, 2025.

QUEIROZ, C. M. et al. Thiosemicarbazone and thiazole: in vitro evaluation of leishmanicidal and ultrastructural activity on Leishmania infantum. **Medicinal Chemistry Research**, v. 29, n. 11, p. 2050–2065, 1 nov. 2020.

RIBEIRO, A. G. et al. Albumin roles in developing anticancer compounds. **Medicinal Chemistry Research**, v. 30, n. 8, p. 1469–1495, 1 ago. 2021.

RINALDO, D. et al. The economic impact of schistosomiasis. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 10, n. 1, p. 134, 2021.

ROCHA, R. E. T. da et al. Synthesis, in vitro schistosomicidal activity and ultrastructural alterations caused by thiosemicarbazones and thiazolidinones against juvenile and adult Schistosoma mansoni worms (Sampon, 1907). **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 252, p. 111520, 2022.

ROCHA-VALDERRAMA, Esteban et al. New derivatives of 6-nitrocoumarin-3-thiosemicarbazone exhibit improved antiparasitic activity in the placenta against Trypanosoma cruzi and Toxoplasma gondii. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 69, n. 9, p. e0045425, 2025.

ROLLINSON, D. et al. Time to set the agenda for schistosomiasis elimination. **Acta Tropica**, v. 211, 105765, 2020.

SABLE, Yuvraj R. et al. Furan-thiazole hydrazone scaffolds as promising antitubercular and antibacterial agents: synthesis, characterization, bioevaluation and computational analysis. **RSC Advances**, v. 15, n. 36, p. 30001–30025, 2025.

SANTOS et al. Potencial Farmacêutico Das Tiossemicarbazonas E Tiazóis No Combate À Doença De Chagas, Leishmanioses E Esquistossomose. **Editora e-Publicar eBooks**, p. 245–261, 19 ago. 2023.

SANTOS, S. S. et al. Searching for drugs for Chagas disease, leishmaniasis and schistosomiasis: a review. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 4, p. 105906, 1 abr. 2020.

SHINDE, Rahul A. et al. Harnessing thiazole chemistry for antifungal strategies through an experimental and computational chemistry approach: anti-biofilm, molecular docking, dynamics, and DFT analysis. **RSC Advances**, v. 15, n. 27, p. 21838–21858, 2025.

SHOSHA, Mayada I.; EL-ABLACK, Fawzia Z.; SAAD, Entsar A. New thiazole derivative as a potential anticancer and topoisomerase II inhibitor. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, p. 710, 2025.

SILVA, Débora Verônica Sarmento Pereira da *et al.* In vitro activity, ultrastructural analysis and in silico pharmacokinetic properties (ADMET) of thiazole compounds against adult worms of *Schistosoma mansoni*. **Acta Tropica**, v. 245, n. 106965, p. 106965, 2023.

SINGH, Priyanka; NARSINGHANI, Tamanna. Novel antimalarial 2-substituted quinoline thiosemicarbazone derivatives: Rational designing, molecular docking studies, ADME-tox properties, synthesis & in vitro activity. **Letters in Drug Design & Discovery**, n. 100059, p. 100059, 2025.

SIQUEIRA, L. M. V. *et al.* Evaluation of two regimens of praziquantel for treatment of schistosomiasis in different endemic areas in Brazil: a randomized controlled trial. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 5, e0005533, 2017.

SULE, Swapnil Anil *et al.* Rational design and synthesis of potent antifungal thiazole-carboxamides as SDH inhibitors. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 73, n. 44, p. 28045–28057, 2025.

TENÓRIO, R. P. *et al.* Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1030–1037, 2005.

VALE, N. *et al.* Praziquantel for schistosomiasis: single-drug metabolism revisited, mode of action, and resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 5, e02582-16, 2017.

WILSON, R. A. Schistosomiasis then and now: what has changed in the last 100 years? **Parasitology**, v. 147, n. 5, p. 507–515, 1 abr. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030**. Geneva: WHO, 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Schistosomiasis**. Genebra: WHO, 2023. Disponível em:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>. Acesso em: 20 de março de 2025.

XUE, Xing *et al.* Discovery of thiosemicarbazone derivatives as promising SARS-CoV-2 Mpro inhibitors by spectroscopy and microscale thermophoresis. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 133, n. 118501, p. 118501, 2025.