



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

ARTHUR LESSA MACHADO

**AVALIAÇÃO DA AÇÃO ESQUISTOSSOMICIDA DE
DERIVADO TIAZÓLICO PBT2, *in vitro*, CONTRA
ESQUISTOSSÔMULOS E VERMES JOVENS E, *in vivo*,
CONTRA VERMES ADULTOS DE *Schistosoma mansoni***

Recife
2026

ARTHUR LESSA MACHADO

**AVALIAÇÃO DA AÇÃO ESQUISTOSSOMICIDA DE
DERIVADO TIAZÓLICO PBT2, *in vitro*, CONTRA
ESQUISTOSSÔMULOS E VERMES JOVENS E, *in vivo*,
CONTRA VERMES ADULTOS DE *Schistosoma mansoni***

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. André de Lima Aires
Coorientador: Me. João Victor Ritinto da
Rocha

Recife
2026

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

MACHADO, Arthur Lessa .

Avaliação da ação esquistossomicida de derivado tiazólico PBT2, in vitro, contra esquistossômulos e vermes jovens e, in vivo, contra vermes adultos de *Schistosoma mansoni*. / Arthur Lessa MACHADO. - Recife, 2026.

80p. : il., tab.

Orientador(a): André de Lima Aires

Coorientador(a): João Victor Ritinto da Rocha

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2026.

Inclui referências, anexos.

1. Fármaco. 2. Esquistossomose. 3. Química Medicinal. 4. Helmintíase. 5. Tratamento. 6. Tiazóis. I. Aires, André de Lima. (Orientação). II. Rocha, João Victor Ritinto da. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

ARTHUR LESSA MACHADO

**AVALIAÇÃO DA AÇÃO ESQUISTOSSOMICIDA DE
DERIVADO TIAZÓLICO PBT2, *in vitro*, CONTRA
ESQUISTOSSÔMULOS E VERMES JOVENS E, *in vivo*,
CONTRA VERMES ADULTOS DE *Schistosoma mansoni***

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como pré-
requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 19/06/2026

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. André de Lima Aires
Área acadêmica de medicina tropical - CCM/UFPE

Coorientador: Me. João Victor Ritinto da Rocha
Área acadêmica de medicina tropical - CCM/UFPE

Me. Emily Gabriele Marques Diniz
Área acadêmica de medicina tropical - CCM/UFPE

Me. Kennya Hevellyn Martins de Souza
Área acadêmica de bioquímica e fisiologia - CB/UFPE

Dedico este trabalho aos meus pais e ao meu irmão que jamais deixaram de acreditar em mim ou me desampararam. Por vocês, realizo este sonho. À Mel, que me acompanhou no início deste objetivo, em vida e permanece comigo, na eternidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primariamente, ao meu orientador Prof. Dr. André Aires pela oportunidade que recebi. Toda confiança, autonomia e responsabilidade depositadas em mim me fez crescer não só academicamente, mas também na vida. Professor André é um exemplo de ser humano e profissional e com certeza todos que têm a oportunidade de cruzar seu caminho, engrandece de alguma forma. André de certa forma viu em mim algo que eu ainda não havia visto e a ele serei eternamente grato por acender em mim a chama da ciência.

Agradeço também ao meu coorientador João Victor Ritinto que ensinou, guiou e se tornou um amigo. Agradeço por enriquecer meu aprendizado e abrir meus olhos para o que realmente precisamos enxergar ao fazer ciência.

Agradeço à banca, Me. Emily Diniz, Me. Kennya Hevellyn suplente Me Wilza França por aceitarem integrar um momento tão importante da minha vida. Admiro-as como pessoa e cientistas.

Agradeço à Universidade Federal de Pernambuco e ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) por todo suporte financeiro prestado.

Agradeço todos os profissionais e professores da Área Acadêmica de Medicina Tropical, em especial Dona Márcia e Seu Marcos que por muitos anos foram os pilares que sustentaram o departamento.

Agradeço aos meus pais, Alex Sander da Silva Machado e Sandra da Silva Lessa Machado por absolutamente tudo. Quem eu fui, sou e quero ser é por que, por um segundo, eu fui seu filho. Admiro suas lutas, admiro o que fizeram por mim e quem vocês criaram. Tenham a certeza que nem por um segundo eu quis que minha vida tivesse sido diferente. Tenham a certeza que nem por um segundo, eu vou me corromper ou deixar minha essência. Tenham a certeza que nem por um segundo, irei decepcioná-los.

Agradeço ao meu irmão João Victor por dividir 22 anos da minha vida, minha cunhada Beatriz Malta por serem meus melhores amigos, me apoiarem e terem me dado a honra de ter a alcunha de tio da criança mais linda que já pisou nesta terra, até agora, Lara Lessa Malta.

Agradeço aos meus avós, Dona Mizan, por torcer tanto por mim e me ajudar sempre que eu precisei. À Dona Ivone por ser minha maior fã, mais do que eu mesmo

até. Sinto saudades todos os dias. A Seu Roberto, o senhor não conseguiria imaginar, nem em vida, a falta que o senhor faz para os homens que o senhor criou. A seu Dercy, o grande barba azul, que com certeza também está orgulhoso de quem me tornei.

Agradeço à minha princesa, Maiara por ser você. Dividir metade da graduação foi muito pouco depois que conheci o mar de emoções que você carrega. Você me inspira amor, confiança, alegria, orgulho, altruísmo, resiliência e a esperança de que serei completo pelo resto da minha vida. Se um dia eu pudesse viajar no passado, eu escolheria reviver o momento que tu me confiaste o prazer de caminhar a estrada da vida ao seu lado. Sou grato por quem tu és e quem tu me inspiras ser. Eu te amo.

Agradeço aos meus colegas de LIDI, Thierry, Lucas, Nathália, Tairla, Célio, Gabriel, Lucas Vinicius, pelos ensinamentos, responsabilidades, risadas, conversas, lanches, cafés e pelos dias que chegávamos de manhã e saíamos apenas a noite. Todos fazem o ambiente e as demandas ficarem mais leves. Com certeza não poderia ter escolhido, melhor lugar e melhores colegas para pertencer.

Agradeço aos meus colegas de graduação Eduarda Carneiro, Matheus Campos, Ricardo Pacciulli, Gabriel Victor, Rafaela de Lima, Beatriz Estandislau, Felipe Leandro, Raquel Larissa, Felipe Lábio, Luiza Porto por tornarem mais leve a caminhada. Torço pelo sucesso de cada um de vocês.

Agradeço aos meus amigos pessoais, amigos do colégio e que estão até hoje presentes, mesmo que de longe, torcendo por mim.

Por fim, agradeço ao colossal Clube de Regatas do Flamengo por me manter são durante todos esses anos, embora seja contraditório, afinal, foi o que mais me enlouqueceu.

*"Nós somos a prova viva de que a razão
é um detalhe irrelevante diante da
paixão." - Arthur Mulenberg*

MACHADO, Arthur Lessa. **Avaliação da Ação Esquistossomicida de Derivado Tiazólico PBT2, *in vitro*, Contra Esquistossômulos E Vermes Jovens E, *in vivo*, Contra Vermes Adultos De *Schistosoma mansoni***. 2026. 80p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2026.

RESUMO

Diante da urgência por novos fármacos contra a esquistossomose, doença tropical negligenciada, que no Brasil possui dependência do praziquantel (PZQ), este estudo investigou o potencial do derivado tiazólico PBT2 sintetizado no LQIT/UFPE *in silico*, *in vitro* e *in vivo*, contra diferentes estágios do *Schistosoma mansoni*, além da segurança citotóxica da molécula. As predições *in silico* nas plataformas SwissADME e pkCSM indicaram que o PBT2 possui ADMET e biodisponibilidade oral satisfatórias, validando continuidade da pesquisa *in vitro* e *in vivo*. *In vitro*, esquistossômulos e vermes jovens foram incubados em meio RPMI suplementado e expostos ao PBT2 (200 a 6,25 μM) para avaliação da mortalidade e motilidade e o derivado demonstrou potente atividade esquistossomicida dose-dependente contra formas imaturas. As concentrações de 200 e 100 μM induziram escore 0, caracterizada pela interrupção da motilidade corporal e do peristaltismo interno em apenas 3 horas em esquistossômulos e vermes jovens. A concentração de 50 μM levou à escore 0 em 12 horas para esquistossômulos e 24 horas para vermes jovens, enquanto a dose de 25 μM alcançou o escore 0 em 24 horas para esquistossômulos. Ensaios de MTT confirmaram a perda de viabilidade celular nas doses de 200, 100 e 50 μM ($p < 0,001$), gerando reduções superiores a 90% em esquistossômulos e a 80% em vermes jovens. O CL_{50} estabelecido foi de 27,84 μM para esquistossômulos e 32,85 μM para vermes jovens. Em contrapartida, a avaliação em células de defesa murinas revelou baixa toxicidade, com CC_{50} de 193,9 μM para esplenócitos e 297,3 μM para macrófagos peritoneais, conferindo índices de seletividade seguros de 6,96 e 5,9, respectivamente para esplenócitos e de 9,96 e 8,44 para macrófagos peritoneais, respectivamente. Na etapa *in vivo*, camundongos infectados foram tratados oralmente por 5 dias consecutivos a partir do 45º dia pós-infecção. O PBT2 reduziu de forma dose-dependente (nas doses de 200, 100 e 50 mg/kg) o número de ovos por grama de fezes em 75,55%, 60,91% e 56,98%, respectivamente ($p < 0,001$). A carga total de vermes diminuiu em 62,31%, 45,44% e 39,65% ($p < 0,001$), sem distinção entre vermes totais e fêmeas. O tratamento também afetou a carga de ovos nos tecidos, com reduções entre 45,79% e 36,38% ($p < 0,001$) no fígado, e entre 57,68% e 38,60% no intestino. Quanto ao padrão de oviposição, houve um aumento de 53,71% ($p < 0,001$) e 50,43% ($p < 0,01$) de ovos maduros nas doses de 200 e 100 mg/kg, e os percentuais de ovos mortos no tecido intestinal foram de 19,71% ($p < 0,001$), 14,86% ($p < 0,01$) e 9,71% ($p < 0,01$) para as três doses testadas. Além disso, a análise histomorfométrica apontou que o PBT2 atenuou significativamente ($p < 0,001$) a principal patogenia da doença, promovendo uma redução de 51,31% (200 mg/kg) e 31,75% (100 mg/kg) no volume médio dos granulomas hepáticos. Esses achados em conjunto reforçam o potencial do PBT2 como um candidato promissor para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas e justificam a continuidade das pesquisas para a otimização de seus regimes de tratamento.

Palavras-chave: Fármaco. Esquistossomose. Química Medicinal. Helmintíase. Tratamento.

MACHADO, Arthur Lessa. **Evaluation of the Schistosomicidal Activity of the Thiazole Derivative PBT2 *in vitro* Against Schistosomula and Juvenile Worms and *in vivo* Against Adult *Schistosoma mansoni* Worms.** 2026. 80 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2026.

ABSTRACT

Given the urgent need for new drugs against schistosomiasis, a neglected tropical disease that, in Brazil, relies heavily on praziquantel (PZQ), this study investigated the potential of the thiazole derivative PBT2 (synthesized at LQIT/UFPE) against different stages of *Schistosoma mansoni* using *in silico*, *in vitro*, and *in vivo* approaches, while also assessing the molecule's cytotoxic safety. *In silico* predictions using the SwissADME and pkCSM platforms indicated favorable ADMET properties and oral bioavailability for PBT2, validating the subsequent continuation of *in vitro* and *in vivo* research. *In vitro*, schistosomula and juvenile worms were incubated in supplemented RPMI medium and exposed to PBT2 (200 to 6.25 μ M) to evaluate mortality and motility; the derivative demonstrated potent, dose-dependent schistosomicidal activity against immature forms. Concentrations of 200 and 100 μ M induced score 0, characterized by the cessation of body motility and internal peristalsis, within just 3 hours in both schistosomula and juvenile worms. A concentration of 50 μ M resulted in score 0 within 12 hours for schistosomula and 24 hours for juvenile worms, while a dose of 25 μ M achieved a score of 0 within 24 hours for schistosomula. MTT assays confirmed a loss of cell viability at doses of 200, 100, and 50 μ M ($p < 0.001$), resulting in reductions exceeding 90% in schistosomula and 80% in juvenile worms. The established LC₅₀ values were 27.84 μ M for schistosomula and 32.85 μ M for juvenile worms. In contrast, evaluation using murine defense cells revealed low toxicity, with CC₅₀ values of 193.9 μ M for splenocytes and 297.3 μ M for peritoneal macrophages, yielding safe selectivity indices of 6.96 and 5.9 for splenocytes, and 9.96 and 8.44 for peritoneal macrophages, respectively. In the *in vivo* phase, infected mice were treated orally for 5 consecutive days starting on day 45 post-infection. PBT2 reduced the number of eggs per gram of feces in a dose-dependent manner (at doses of 200, 100, and 50 mg/kg) by 75.55%, 60.91%, and 56.98%, respectively ($p < 0.001$). Total worm burden decreased by 62.31%, 45.44%, and 39.65% ($p < 0.001$), with no distinction made between total worms and females. Treatment also affected tissue egg burden, with reductions ranging from 45.79% to 36.38% ($p < 0.001$) in the liver and from 57.68% to 38.60% in the intestine. Regarding the oviposition pattern, there was an increase of 53.71% ($p < 0.001$) and 50.43% ($p < 0.01$) in mature eggs at doses of 200 and 100 mg/kg, while the percentages of dead eggs in the intestinal tissue were 19.71% ($p < 0.001$), 14.86% ($p < 0.01$), and 9.71% ($p < 0.01$) for the three tested doses. Furthermore, histomorphometric analysis indicated that PBT2 significantly attenuated ($p < 0.001$) the disease's primary pathogenesis, promoting a reduction of 51.31% (200 mg/kg) and 31.75% (100 mg/kg) in the mean volume of hepatic granulomas. Taken together, these findings reinforce the potential of PBT2 as a promising candidate for the development of therapeutic alternatives and justify further research to optimize treatment regimens.

Key words: Drug. Schistosomiasis. Medicinal chemistry. Helminthiasis. Treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Mapa de distribuição geográfica da endemicidade e status quimioterápico da esquistossomose a nível mundial.	22
Figura 2. Coeficiente de incidência do <i>S. mansoni</i> (100 mil habitantes) por Unidade Federativa (UF) no Brasil até 2023.	23
Figura 3. Taxa de mortalidade (100 mil habitantes) por UF no Brasil até 2023.	24
Figura 4. Ciclo biológico do <i>Schistosoma</i> spp.	26
Figura 5. Dermatite cercariana.	27
Figura 6. Imagem e ultrassonografia de hepato-esplenomegalia em criança com esquistossomose crônica. (a) criança com hepato-esplenomegalia inflamatória; (b) fibrose portal (seta) visualizada através de ultrassonografia; (c) varizes esofágicas (seta) visualizadas por ultrassonografia; (d) jovem adulto com intensa hepato-esplenomegalia intensificada por ascite e pressão portal.	28
Figura 7. Esquema do método diagnóstico POC-CCA/CAA.	30
Figura 8. Estrutura química do Praziquantel. (a) Estrutura química do PZQ-R, responsável pela atividade biológica; (b) Estrutura química do PZQ-S, responsável pela estabilidade e gosto amargo.	31
Figura 9. Núcleo tiazólico.	35
Figura 10. Esquema de infecção de caramujos e camundongos.	40
Figura 11. Esquema de síntese do derivado tiazólico PBT2.	41
Figura 12. Esquema metodológico dos ensaios de citotoxicidade <i>in vitro</i> em células primárias de mamífero. (A) Obtenção de células primárias de macrófagos peritoneais e esplenócitos murinos de camundongos machos BALB/c; (B) Centrifugação e ressuspensão das células em meio RPMI 1640 suplementado; (C) Contagem das células em câmara de Neubauer; (D) Cultivo e incubação das células em placa de 96 poços com exposição ao PBT2; (E) Avaliação espectrofotométrica pelo método de MTT.	43

Figura 13. Esquema de metodologia da avaliação da atividade esquistossomicida e viabilidade celular <i>in vitro</i> . (A) Transformação mecânica de cercarias em esquistossômulos; (B) Perfusão do sistema porta hepático para recuperação de vermes jovens; (C) Cultivo e incubação (24 h, 37 °C, 5% CO ₂) de esquistossômulos e vermes jovens; (D) Administração das concentrações de 200-6,25 µM de PBT2; (E) posterior visualização por microscópio invertido para avaliação dos índices de motilidade e mortalidade e avaliação da viabilidade celular de esquistossômulos e vermes jovens após incubação com o PBT2.	45
Figura 14. Esquema do protocolo terapêutico e desenho experimental dos estudos <i>in vivo</i> .	46
Figura 15. Esquema de metodologia dos critérios parasitológicos nos estudos <i>in vivo</i> . (A) Administração oral do tratamento com PBT2; (B) Perfusão do sistema porta hepático e vasos mesentéricos para recuperação de vermes adultos de <i>S. mansoni</i> ; (C) Digestão de tecido hepático e intestinal em KOH para quantificação de ovos nos tecidos; (D) Método do oograma para avaliação do padrão de oviposição; e (E) Análise histopatológica e histomorfométrica dos granulomas em tecido hepático.	47
Figura 16. Esquema de técnica diagnóstica de Kato-Katz.	48
Figura 17. Análise de biodisponibilidade: gráficos de radar para o derivado PBT2 (A) e PZQ (B), respectivamente. LIPO (lipofilicidade) = XLOGP3; SIZE (tamanho da molécula); POLAR (polaridade) = TPSA; INSOLU (insolubilidade); INSATU (instauração) = fração de carbonos em sp ³ ; FLEX (flexibilidade).	54
Figura 18. Efeito <i>in vitro</i> de PBT2 na viabilidade celular de esquistossômulos (A) e vermes jovens (B) de <i>Schistosoma mansoni</i> . Controle 1 (C1): RPMI suplementado. Controle 2 (C2): RPMI suplementado com 1,0% de DMSO Os controles positivos foram tratados com praziquantel (PQZ, 10 µM). A viabilidade foi expressa como média ± DP em porcentagem de viabilidade. ^a <i>p</i> < 0,001 em comparação com o controle negativo (C2). ^b <i>p</i> < 0,001 em comparação com o controle positivo PZQ.	56

Figura 19. Mecanismo de ação molecular do óxido nítrico 66

Figura 20. Carga de ovos de *S. mansoni* em tecido hepático e intestinal tratados com PBT2 e PZQ, em camundongos eutanasiados 55 dias após infecção. Os valores são expressos como a média de 10 camundongos $\pm$ desvio padrão. ^a $p < 0,001$: diferença significativa em comparação com as doses de PBT2 em tecido hepático ^b $p < 0,001$: diferença significativa em comparação com as doses de PBT2 de tecido intestinal ^c $p < 0,01$: diferença significativa em comparação com as doses de 100mg/kg e 50mg/kg de PBT2 67

Figura 21. Gráfico de volume médio de granulomas hepáticos (A) e imagens de histologia de granulomas hepáticos em camundongos tratados com PBT2 nas doses de 200 (B), 100 (C) e 50 (D) mg/kg, grupo controle negativo (E) e controle negativo (F), eutanasiados após 55 dias de infecção. ^a $p < 0,0001$, diferença estatística comparado ao PBT2 nas doses de 200 e 100 mg/kg; ^b $p < 0,01$, diferença estatística comparado ao PZQ; ^c $p < 0,0001$, diferença estatística comparado ao PBT2 na dose de 200 mg/kg; ^d $p < 0,001$, diferença estatística comparado ao PBT2 nas doses de 100 e 50 mg/kg; ^e $p < 0,01$, diferença estatística comparado ao PZQ e PBT2 na dose de 50 mg/kg. 70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) para PBT2 e PZQ. Papp: Permeabilidade aparente; CYP: Citocromo P450; OCT2: Transportador de cátions orgânicos 2 ; hERG: Gene relacionado ao éter-a-go-go humano.	50
Tabela 2. Citotoxicidade em células primárias murinas e viabilidade celular em esquistossômulos e vermes jovens de <i>S. mansoni</i> . Nota: Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão.	55
Tabela 3. Índice de seletividade de PBT2 e PZQ em células de esplénócitos e macrófagos peritoneais murinos. Nota: Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão.	57
Tabela 4. Índices de motilidade de esquistossômulos tratados com praziquantel (PZQ) e PBT2 após 3, 6, 12 e 24 h de incubação. Controle 1: Esquistossômulos incubados apenas em RPMI suplementado. Controle 2: Esquistossômulos incubados em RPMI suplementado com 1,0% de DMSO Pontuação 3: Movimentos típicos ao longo do corpo; peristaltismo dos órgãos internos e ventosas aderidas às laterais e ao fundo da placa de cultura. Pontuação 1,5: Movimento apenas nas extremidades (posterior e/ou anterior). Pontuação 0: Ausência completa de movimentos e tegumento com ou sem alteração de cor.	60
Tabela 5. Índices de motilidade de vermes jovens tratados com PZQ e PBT2 após 3, 6, 12 e 24 h de incubação. Controle 1: Vermes jovens incubados apenas em RPMI suplementado. Controle 2: Vermes jovens incubados em RPMI suplementado com 1,0% de DMSO. Pontuação 3: Movimentos típicos ao longo do corpo; peristaltismo dos órgãos internos e ventosas aderidas às laterais e ao fundo da placa de cultura. Pontuação 2: Movimentos reduzidos ao longo do corpo e peristaltismo reduzido. Pontuação 1: Movimento apenas nas extremidades (posterior e/ou anterior). Pontuação 0: Ausência completa de movimentos e tegumento com ou sem alteração de cor.	62

- Tabela 6.** Efeitos do PBT2 e Praziquantel (PZQ) sobre a carga de ovos de *S. mansoni* eliminados nas fezes, eutanasiados 55 dias após infecção. Os valores são expressos como a média de 10 camundongos $\pm$ desvio padrão. *** $p < 0,001$, diferença significativa em comparação com os grupos tratados com PBT2. * $p < 0,1$, diferença significativa em comparação com o grupo tratados com 50 mg/kg de PBT2. 64
- Tabela 7.** Efeitos do PBT2 e Praziquantel (PZQ) na carga de vermes adultos (total e fêmeas), em camundongos portadores de *S. mansoni*, eutanasiados 55 dias após a infecção. Os valores são expressos como a média de 10 camundongos $\pm$ desvio padrão. Controle 1 = grupos de animais infectados que receberam apenas solução salina estéril (300 μ L). *** $p < 0,001$: diferença significativa em comparação com o grupo controle 1. ^a $p < 0,01$: diferença significativa em comparação com PBT2 a 50 mg/kg. 65
- Tabela 8.** Efeitos do PBT2 e Praziquantel (PZQ) no padrão de oviposição de camundongos infectados por *S. mansoni*, eutanasiados após 55 dias de infecção. ^a $p < 0,001$: diferença significativa em comparação com o grupo controle para o mesmo estágio. ^b $p < 0,1$: diferença significativa em comparação com o grupo controle para o mesmo estágio. ^c $p < 0,01$: diferença significativa em comparação com o grupo controle para o mesmo estágio. 68

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	22
2.1	ESQUISTOSSOMOSE	22
2.1.1	Aspectos Epidemiológicos	22
2.1.2	Ciclo Biológico do <i>Schistosoma mansoni</i>	25
2.1.3	Fisiopatologia	26
2.1.4	Métodos de Diagnóstico	29
2.2	TERAPÊUTICA ATUAL E LIMITAÇÕES	30
2.2.1	Praziquantel	30
2.2.2	A Busca Por Novos Fármacos	32
2.3	DERIVADOS TIAZÓLICOS	35
2.3.1	Química Medicinal	35
2.3.2	Atividade Biológica e Farmacológica	36
3	OBJETIVOS	38
3.1	Objetivo geral	38
3.2	Objetivos específicos	38
4	METODOLOGIA	39
4.1	COMITÊ DE ÉTICA E ANIMAIS	39
4.2	INFECÇÃO DE CARAMUJOS E CAMUNDONGOS POR <i>Schistosoma mansoni</i>	39
4.3	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DO DERIVADO	40

THIAZOLICO PBT2

4.4	AVALIAÇÃO <i>in silico</i> DE PARÂMETROS DE ADMET E PREVISÃO DA BIODISPONIBILIDADE ORAL	41
4.5	AVALIAÇÃO ESQUISTOSSOMICIDA DE ESTÁGIOS IMATUROS <i>in vitro</i>	41
4.5.1	Ensaio de Citotoxicidade	41
4.5.2	Viabilidade Celular	43
4.5.3	Avaliação da Atividade Biológica de PBT2 em Esquistossômulos de Pele	44
4.5.4	Avaliação da Atividade Biológica de PBT2 em Vermes Jovens	44
4.5.5	CrITÉRIOS da Atividade Esquistossomicida	45
4.6	FORMAÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS E PROTOCOLO TERAPÊUTICO <i>in vivo</i>	45
4.7	CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA	47
4.7.1	Quantificação de Ovos nas Fezes	47
4.7.2	Recuperação de Vermes Adultos de <i>S. mansoni</i>	48
4.7.3	Quantificação da Carga de Ovos em Tecido Hepático e Intestinal	48
4.7.4	Avaliação do Padrão de Oviposição	49
4.7.5	Análise Histopatológica Histomorfométrica do Granuloma	49
4.8	TRATAMENTO ESTATÍSTICO	49
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
5.1	AVALIAÇÃO <i>in silico</i> DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS E PREVISÃO DA BIODISPONIBILIDADE ORAL	50
5.2	AVALIAÇÃO <i>in vitro</i> DA CITOTOXICIDADE EM CÉLULAS DE MAMÍFEROS	55

5.3	AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE CELULAR <i>in vitro</i> DE PBT2 EM ESQUISTOSSÔMULOS E VERMES JOVENS	56
5.4	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA <i>in vitro</i> DE PBT2 EM ESQUISTOSSÔMULOS E VERMES JOVENS DE <i>Schistosoma mansoni</i> .	58
5.5	AVALIAÇÃO <i>in vivo</i> DA CARGA DE OVOS DE <i>S. mansoni</i> POR GRAMA DE FEZES	63
5.6	AVALIAÇÃO <i>IN VIVO</i> DA CARGA TOTAL DE VERMES MACHO E FÊMEA DE <i>S. mansoni</i>	64
5.7	AVALIAÇÃO <i>IN VIVO</i> DA CARGA DE OVOS DE <i>S. mansoni</i> EM TECIDO HEPÁTICO E INTESTINAL	67
5.8	AVALIAÇÃO <i>IN VIVO</i> DO PADRÃO DE OVIPOSIÇÃO DE <i>S. mansoni</i>	68
5.9	AVALIAÇÃO <i>IN VIVO</i> DA HISTOLOGIA E HISTOMORFOMETRIA DE GRANULOMAS HEPÁTICOS MANSÔNICOS	69
6	CONCLUSÕES	73
	REFERÊNCIAS	74
	ANEXO A – Cópia do parecer da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE	82

1 INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma infecção parasitária crônica e potencialmente fatal causada por helmintos sanguíneos do gênero *Schistosoma* spp (Buonfrate *et al.* 2025). Classificada pela Organização Mundial da Saúde (WHO) como uma das principais Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs), sua ocorrência é predominante em países de clima tropical e subtropical, estando intrinsecamente relacionada à precariedade ou ausência de saneamento básico e serviços de saúde, às desigualdades sociais e à pobreza (Filho *et al.*, 2020). Estima-se que mais de 250 milhões de pessoas estejam infectadas globalmente, outras 800 milhões vivendo sob risco de infecção em 78 países, resultando em aproximadamente 300 mil óbitos todos os anos (WHO, 2025).

Na América do Sul, o Brasil destaca-se ao concentrar mais de 90% dos casos, sendo o *Schistosoma mansoni* o único agente etiológico (Facchini *et al.*, 2018). No cenário nacional, Pernambuco apresenta um quadro epidemiológico crítico, com taxa de mortalidade e internação hospitalar cerca de cinco vezes superior à média brasileira. Apenas em 2024, 1,6 mil casos foram notificados no estado (Pernambuco, 2025). Historicamente, a esquistossomose é endêmica nos municípios da Zona da Mata e do Agreste, além de recente preocupação com a expansão geográfica, com registros em todo o litoral pernambucano e na Região Metropolitana do Recife (Gomes *et al.*, 2024; Pernambuco, 2025).

A patogenicidade da esquistossomose decorre da migração das fases imaturas do parasito e, primordialmente, da ação antigênica dos ovos retidos nos tecidos hepático e intestinal do hospedeiro definitivo, desencadeando uma inflamação granulomatosa (McManus *et al.*, 2018). No curso da infecção ocorre hepatoesplenomegalia, inflamação granulomatosa, hipertensão portal e a fibrose, comprometendo o sistema hepatoesplênico e o trato gastrointestinal (Buonfrate *et al.*, 2025). Além do impacto clínico, a enfermidade impõe um expressivo custo socioeconômico, perpetuando ciclos de pobreza por meio da invalidez precoce, perda de produtividade laboral e elevados gastos ao Sistema Único de Saúde (SUS) e Previdenciário, além dos incalculáveis custos da estigmatização e deterioração da qualidade de vida dos indivíduos acometidos (Nascimento *et al.*, 2019).

Atualmente, a inexistência de vacina segura para controle da esquistossomose implica na dependência exclusiva do Praziquantel (PZQ), única droga recomendada

pela WHO para o tratamento e controle da esquistossomose (WHO, 2025). Embora apresente baixo custo, perfil de segurança favorável e elevada eficácia contra vermes adultos, PZQ possui limitações pois não atua contra estágios imaturos (esquistossômulos e vermes jovens). Essas limitações contribuem para ausência da cura parasitológica no início da infecção; além disto, comumente em áreas endêmicas existem pessoas infectadas albergando vermes nas fases adulta e imaturas, restabelecendo a infecção mesmo após tratamento (Abd El Wahab *et al.*, 2021).

Adicionalmente, a literatura reporta casos de sensibilidade reduzida e o surgimento de cepas resistentes e/ou tolerantes ao PZQ, especialmente em áreas submetidas a programas de administração em massa de medicamentos (AMM) (Crellen *et al.*, 2021; Vale *et al.*, 2017). Mediante a falta de alternativas farmacológicas e o reduzido incentivo para a pesquisa e o desenvolvimento de insumos farmacêuticos destinados a esquistossomose, a pesquisa por novas drogas esquistossomicidas, que atuem não somente contra vermes adultos, mas também contra estágios imaturos, é incentivada pela comunidade médica e de pesquisa (Silva *et al.*, 2023). Neste contexto, derivados tiazólicos têm sido amplamente investigados no âmbito da química medicinal por apresentarem relevante potencial biológico e farmacológico, incluindo contra *S. mansoni* (Alves *et al.*, 2021; Niu *et al.*, 2023; Sharma *et al.*, 2025).

Derivados tiazólicos são estruturas que se destacam pela síntese simplificada, estabilidade química, rendimento satisfatório e viabilidade econômica (Marc *et al.*, 2021). Adicionalmente, exibem um amplo espectro de atividades, incluindo propriedades antifúngicas (Araújo *et al.*, 2020), antibacterianas (Pereira *et al.*, 2019), antioxidantes (Marc *et al.*, 2021), anti-inflamatórias (Jacob *et al.*, 2021), antitumorais (Oliveira *et al.*, 2015) e antiparasitárias, incluindo contra *S. mansoni* (Oliveira *et al.*, 2017; Barbosa *et al.*, 2019). Silva *et al.*, (2023) exploraram uma série de derivados tiazólicos (PBT1, PBT2, PBT3, PBT4, PBT5 e PBT6) *in vitro* contra casais adultos de *S. mansoni*. Neste estudo, alguns derivados destacaram-se por promoverem mortalidade em baixas concentrações e tempo de incubação. PBT2 foi um dos derivados mais promissores por apresentar segurança toxicológica (ausência de citotoxicidade e hemólise), parâmetros de ADMET *in silico* satisfatórios e redução da viabilidade celular dos vermes. Esses resultados impulsionaram novos estudos com o PBT2 sobre sua atividade esquistossomicida.

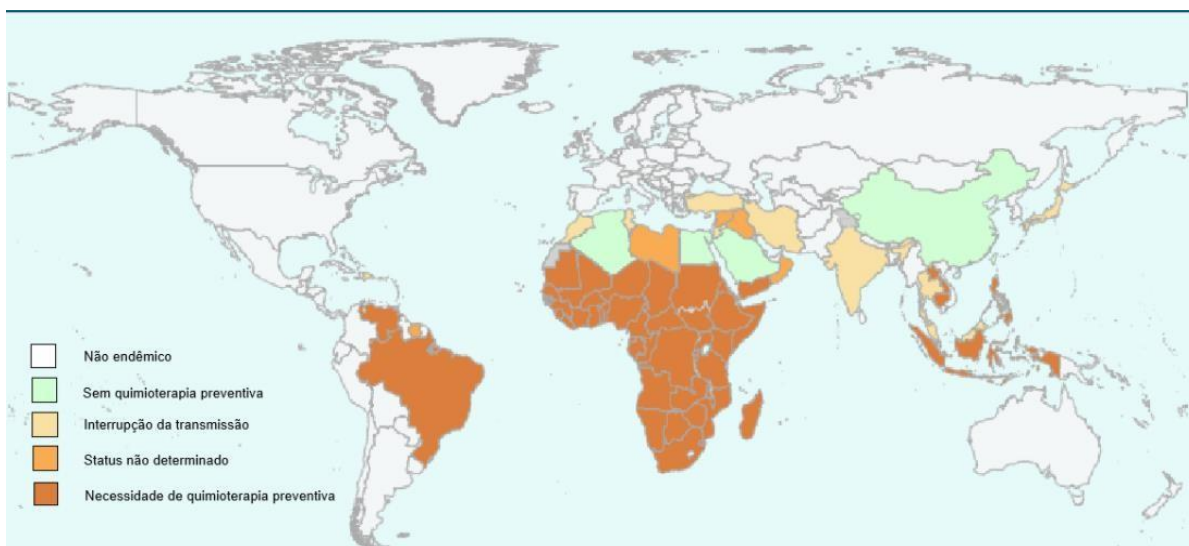
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ESQUISTOSSOMOSE

2.1.1 Aspectos Epidemiológicos

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2026), a esquistossomose é uma doença parasitária crônica de distribuição global, presente em pelo menos 78 países, principalmente na África, Leste Asiático e América do Sul, conforme ilustrado na **Figura 1**. Estima-se que a doença afete cerca de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo, predominantemente em países de clima tropical e subtropical, estando intrinsecamente relacionada à precariedade ou ausência do saneamento básico, às desigualdades sociais, à pobreza e à limitação de acesso aos serviços de saúde (Wanderley *et al.*, 2021; WHO, 2026). Em 2024, aproximadamente 250 milhões de indivíduos infectados necessitavam de tratamento, porém menos de 40% desse grupo efetivamente o recebeu. Além disso, aproximadamente 300 mil infectados vêm a óbito todos os anos (WHO, 2026).

Figura 1. Mapa de distribuição geográfica da endemidade e status quimioterápico da esquistossomose a nível mundial.



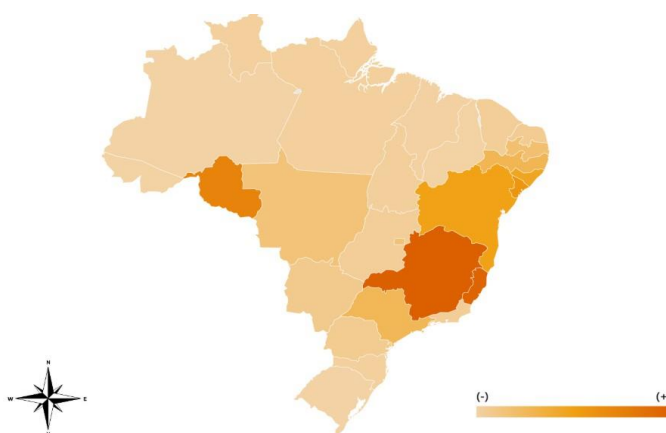
Fonte: Adaptado de WHO (2026).

A esquistossomose é classificada como uma doença tropical negligenciada

(DTN), integrando, portanto, o roteiro da WHO para DTNs 2021-2030, que visa reduzir os impactos desse conjunto de enfermidades em um prazo de dez anos (Díaz *et al.*, 2023). Além disso, em 2022, a WHO publicou uma diretriz para o Controle e Eliminação da Esquistossomose Humana, na qual são destacadas as formas de transmissão, as estratégias de controle e as abordagens promissoras de erradicação. Tais estratégias baseiam-se na quimioterapia com PZQ, no controle do hospedeiro intermediário, na interrupção da transmissão e disseminação da doença, além da implementação e validação das próprias diretrizes. O documento reforça, ainda, a importância da manutenção e do fomento às pesquisas nessa área.

No Brasil, a esquistossomose é causada pela espécie *Schistosoma mansoni*, um trematódeo sanguíneo, presente em 19 estados, sendo endêmica em nove deles, com maior concentração nas regiões Sudeste e Nordeste, além de algumas unidades da federação no Centro-Oeste e Norte, conforme ilustrado na **Figura 2** (Facchini *et al.*, 2018; Nascimento *et al.*, 2019). De acordo com levantamento do Ministério da Saúde, mais de 1,5 milhão de pessoas residem em áreas de risco de infecção, e a doença já acumula mais de 4 mil óbitos nos últimos dez anos (Brasil, 2025). Estima-se que isso represente um custo anual de aproximadamente US\$ 40 milhões para os cofres públicos, especialmente com gastos indiretos (Nascimento *et al.*, 2019). Conforme apontado por Nascimento *et al.* (2019) e Wanderley *et al.* (2021), a esquistossomose é alvo do Programa de Controle Nacional, voltado à detecção e ao tratamento de infectados através de administração em massa de medicamentos (AMM). No entanto, nos últimos dez anos, menos de um terço da população sob risco de infecção recebeu a quimioterapia para a infecção.

Figura 2. Coeficiente de incidência do *S. mansoni* (100 mil habitantes) por Unidade Federativa (UF) no Brasil até 2023.



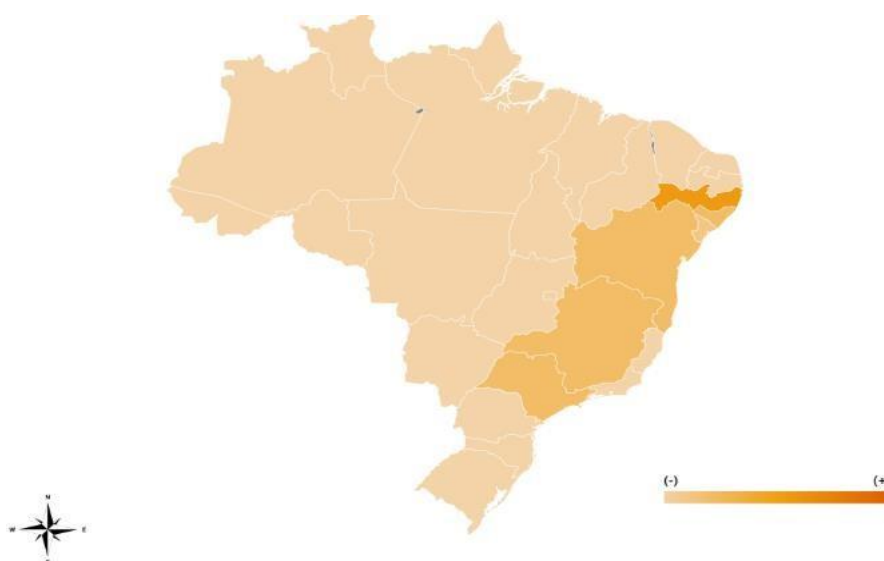
Fonte: Brasil (2025).

No cenário estadual, Pernambuco apresenta alta endemicidade da doença, com aproximadamente 55% dos municípios afetados, além da maior taxa de mortalidade (por 100 mil habitantes) entre as unidades da federação, conforme ilustrado na **Figura 3**. O estado também lidera as taxas de internações hospitalares, valor cinco vezes superior à média brasileira (Brasil, 2025; Facchini *et al.*, 2018).

Embora historicamente a doença seja endêmica da área rural das regiões da Zona da Mata e Agreste pernambucano, atualmente predomina nas áreas costeira e urbana, estando intrinsecamente relacionada a fenômenos como migração pendular, turismo e hábitos de recreação, influenciada pelos focos do hospedeiro intermediário nessas regiões (Barbosa *et al.*, 2018; Gomes *et al.*, 2024; Wanderley *et al.*, 2021).

Segundo Facchini *et al.* (2018) e Wanderley *et al.* (2021), desde 2011 a Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco mantém o programa SANAR, cujo objetivo é reduzir e/ou eliminar as seguintes doenças tropicais negligenciadas (DTNs): esquistossomose, tuberculose, hanseníase, doença de Chagas, leishmaniose, filariose, geo-helmintíases e tracoma. Trata-se da primeira iniciativa de plano integrado em nível estadual voltada ao desenvolvimento de um programa de combate à esquistossomose, incluindo o tratamento coletivo, mostrando-se eficaz nos esforços contra a doença.

Figura 3. Taxa de mortalidade (100 mil habitantes) por UF no Brasil até 2023.

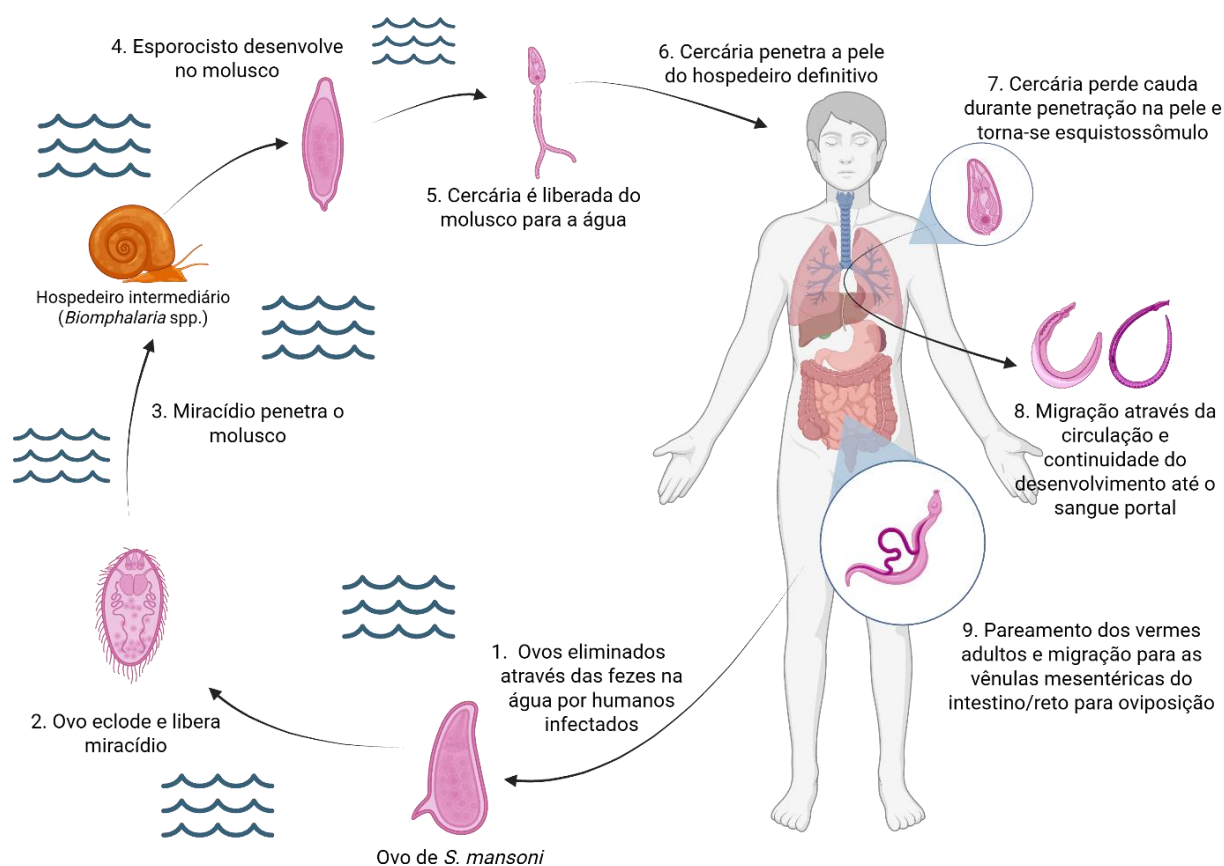


Fonte: Brasil (2025).

2.1.2 Ciclo Biológico do *Schistosoma mansoni*

Na literatura, o ciclo biológico do *S. mansoni*, é bem consolidado. McManus *et al.* (2018) e Buonfrate *et al.* (2025) descrevem o ciclo a partir da eliminação dos ovos do trematódeo sanguíneo causador da esquistossomose por vertebrados infectados, incluindo os humanos. O ovo eliminado com as fezes, ao entrar em contato com o ambiente aquático (**Figura 4-1**), recebe estímulos ambientais (luz, oxigenação e temperatura) que desencadeia a eclosão, liberando o miracídio (**Figura 4-2**). O miracídio, estágio evolutivo altamente móvel, necessita penetrar em molusco do gênero *Biomphalaria* spp., hospedeiro intermediário, para dar continuidade ao seu desenvolvimento (**Figura 4-3**). No interior desse hospedeiro, o miracídio passa pela fase de esporocisto I e posteriormente em esporocisto II até a sua completa diferenciação em cercária (**Figura 4-4**). A cercária, fase infectante do hospedeiro definitivo, quando liberadas em ambiente aquático é capaz de penetrar na pele e iniciar seu ciclo no homem (**Figura 4-5**). Por meio da penetração ativa (por ação mecânica e liberação de enzimas líticas), a cercaria consegue vencer a barreira externa da pele do hospedeiro definitivo (**Figura 4-6**), perdendo sua cauda nesse processo e transformando-se em esquistossômulo (**Figura 4-7**). Uma vez no interior do hospedeiro, o parasita permanece na pele por cerca de 5 dias após a infecção e é denominado de esquistossômulo de pele. Posteriormente, migra pela circulação venosa, passando pelos pulmões (esquistossômulo pulmonar) e coração até chegar ao fígado por volta do 21º dia após a infecção, onde é denominado de verme jovem (**Figura 4-8**). Após a fase de verme jovem, por volta do 38º dia de infecção ocorre o acasalamento dos vermes culminando no fim da maturação em adultos macho e fêmea e posterior migração até as vênulas mesentéricas do intestino, onde deposita seus ovos (**Figura 4-9**). Estes, por sua vez, são eliminados nas fezes, dando continuidade ao ciclo (Buonfrate *et al.*, 2025; CDC, 2019; McManus *et al.*, 2018).

Figura 4. Ciclo biológico do *Schistosoma mansoni*.



Fonte: O autor (2026).

2.1.3 Fisiopatologia

Conforme discutido por McManus *et al.* (2018) e corroborado por Buonfrate *et al.* (2025), a infecção pelo *S. mansoni* pode ser dividida em quatro estágios: dermatite cercariana, fase aguda, infecção crônica branda e infecção crônica grave. Esses estágios diferem entre si quanto à taxa de eliminação de ovos nas fezes, às manifestações clínicas e aos sintomas. Também se propõe que a intensidade dos sintomas costuma estar relacionada à carga parasitária da infecção. Ademais, desfechos mais graves podem ocorrer quando esses vermes se instalam e/ou ovos alcançam sítios fora do habitual, causando a forma ectópica da esquistossomose.

Após a penetração da cercária na pele do hospedeiro definitivo, ela perde sua cauda, desencadeando uma resposta imune inata do organismo, caracterizada por hipersensibilidade, prurido e eritema local, condição denominada dermatite cercariana (Figura 5) (McManus *et al.*, 2018).

Figura 5. Dermatite cercariana.



Fonte: CDC (2019).

Após a perda da cauda, o esquistossômulo alcança a circulação venosa e migra até o fígado, onde se instala a fase aguda da infecção. Nesse estágio, surge outro sintoma denominado "febre de Katayama", caracterizada por reações de hipersensibilidade sistêmica e formação de complexos imunes em resposta aos antígenos do parasita. Adicionalmente, observam-se eosinofilia expressiva e infiltrados pulmonares transitórios (McManus *et al.*, 2018; Buonfrate *et al.*, 2025; WHO, 2026).

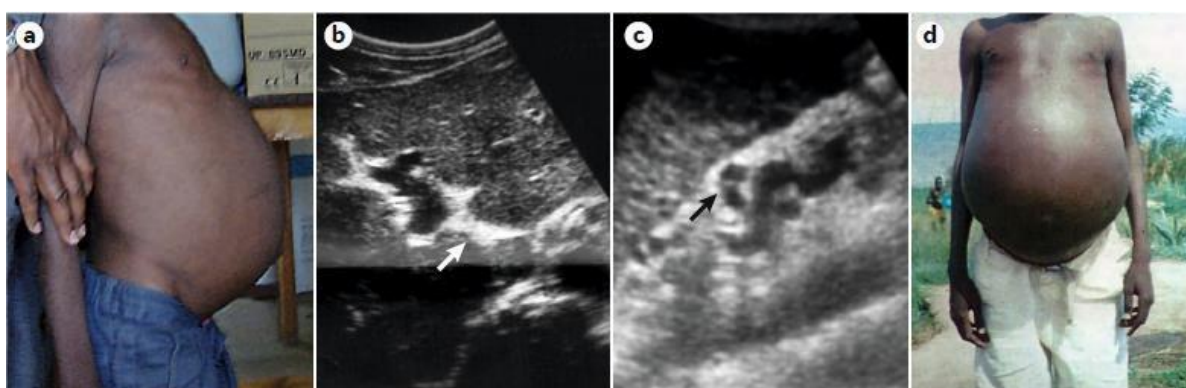
Na infecção crônica branda, comum em áreas endêmicas, o indivíduo frequentemente não apresenta a fase aguda da infecção. Os vermes adultos residem em vasos sanguíneos relativamente protegidos do sistema imune e mantêm atividade ovipositória. No entanto, os principais sintomas decorrem justamente das respostas inflamatórias desencadeadas contra os ovos do parasita (Buonfrate *et al.*, 2025).

A estrutura do ovo conta com uma membrana porosa que permite a secreção de glicoproteínas antigênicas, facilitando sua passagem para o lúmen dos órgãos e, simultaneamente, induzindo a formação de granulomas pelo hospedeiro definitivo ao

redor dos ovos (Buonfrate *et al.*, 2025). Esse processo resulta em microulcerações, desconforto abdominal, diarreia (com ou sem sangue), constipação e perda de apetite, como uma tentativa do organismo de conter o potencial lesivo dos antígenos (McManus *et al.*, 2018). O granuloma é composto por células leucocitárias, incluindo eosinófilos, macrófagos, linfócitos, neutrófilos, além de células fibroblásticas e miofibroblásticas que, com o tempo, vão substituindo o tecido íntegro do hospedeiro por tecido não funcional em decorrência do depósito de matriz extracelular de colágeno (Omar; Abdelal, 2022).

Na infecção crônica grave, caracterizada por reinfecções sucessivas e ciclos repetitivos de oviposição, a migração dos ovos para os tecidos desencadeia intensas respostas inflamatórias e a formação de granulomas. Esse processo pode culminar na hepatoesplenomegalia (**Figura 6 A e D**), um aumento substancial do fígado e do baço decorrente da fibrose periportal (fibrose de Symmers) e da congestão venosa, além do risco de desenvolvimento de varizes gastroesofágicas, vistas na **Figura 6 B e C** (Vale, *et al.*, 2017). Conforme descrito por Omar e Abdelal (2022), a gravidade desse mecanismo é influenciada pela produção de óxido nítrico via enzima eNOS, dada sua função essencial na vasodilatação e na regulação da pressão arterial sistêmica.

Figura 6. Imagem e ultrassonografia de hepato-esplenomegalia em criança com esquistossomose crônica.



(a) criança com hepato-esplenomegalia inflamatória; (b) fibrose portal (seta) visualizada através de ultrassonografia; (c) varizes esofágicas (seta) visualizadas por ultrassonografia; (d) jovem adulto com intensa hepato-esplenomegalia intensificada por ascite e pressão portal.

Fonte: McManus *et al.*, (2018).

Ademais, a infecção pelo *S. mansoni* pode desencadear a neuroesquistossomose, uma complicação grave e subnotificada. Segundo Buonfrate

et al. (2025), essa condição abrange um espectro clínico que varia desde a deposição assintomática de ovos no Sistema Nervoso Central (SNC) até quadros graves de mielopatia. O diagnóstico definitivo frequentemente exige biópsia do tecido nervoso, dada a baixa especificidade dos exames complementares.

2.1.4 Métodos de Diagnóstico

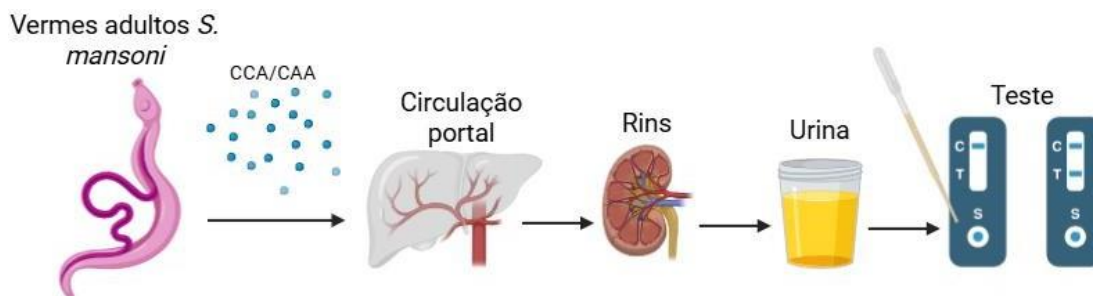
A esquistossomose mansônica é frequentemente esquecida, subdiagnosticada e subtratada. Seus métodos de diagnóstico direto são pouco explorados, principalmente por se tratar de uma doença tropical negligenciada (DTN), o que impacta diretamente o plano de combate à doença proposto pela WHO (Buonfrate *et al.*, 2025). Atualmente, as técnicas utilizadas para o diagnóstico possuem entraves metodológicos que podem prejudicar o completo esclarecimento, embora possam ser empregadas com estratégias bem definidas (Buonfrate *et al.*, 2025).

Para avaliar a prevalência e a intensidade da infecção por *S. mansoni* em áreas endêmicas ou em pacientes com infecção crônica, o padrão ouro é a técnica quantitativa e qualitativa de Kato-Katz. Esse método calcula a quantidade de ovos do parasito por grama de fezes por meio da visualização em microscópio óptico, após processamento das fezes por maceração e filtragem em tela de nylon. O material é então transferido para uma placa perfurada (gabarito) sobreposta a uma lâmina de microscopia, com adição de celofane embebido em verde de malaquita, conforme descrito por Katz, Chaves e Pellegrino (1972) (ilustrado na **Figura 16**). A técnica é relativamente barata e de fácil execução, porém apresenta baixa sensibilidade, especialmente em infecções com baixa carga parasitária. Essa limitação pode ser contornada por meio de anamnese e exame físico detalhados, considerando exposição a ambientes aquáticos específicos, viagens ou atividades recreativas próximas a áreas com foco da doença, bem como relatos de prurido ou sinais de dermatite cercariana (McManus *et al.*, 2018).

Outra alternativa para comunidades inseridas em programas de AMM é o uso do teste rápido POC-CCA, que detecta antígenos específicos, como o antígeno catódico circulante (CCA) ou o antígeno anódico circulante (POC-CAA) na urina, após a liberação do pigmento esquistossomótico liberados pelos vermes adultos ao digerir hemácias e regurgitar (conforme ilustrado na **Figura 7**). Por não depender da

presença de ovos, esse método possibilita a detecção da infecção antes mesmo do início da oviposição (Buonfrate *et al.*, 2025; McManus *et al.*, 2018).

Figura 7. Esquema do método diagnóstico POC-CCA/CAA.



Fonte: O autor (2026).

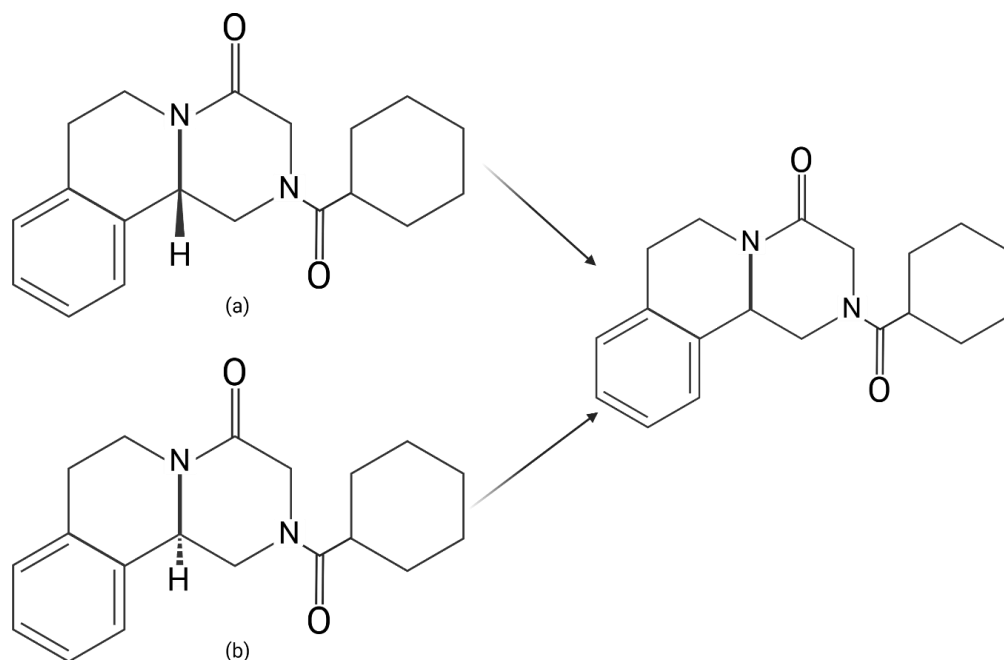
Em pacientes com infecção crônica branda ou grave, é possível a realização da biópsia do tecido acometido ou a ultrassonografia, esta, mostra-se uma excelente opção para visualizar e monitorar as alterações patológicas associadas à fibrose hepática na esquistossomose (hepato-esplenomegalia) e ao infiltrado pulmonar, bem como para avaliar a resposta ao tratamento, permitindo identificar e classificar regiões de fibrose periportal e hipertensão portal, conforme sugerido por McManus *et al.* (2018). Outra técnica radiográfica utilizada é a tomografia computadorizada, especialmente no diagnóstico da neuroesquistossomose (Buonfrate *et al.*, 2025).

2.2 TERAPÊUTICA ATUAL E LIMITAÇÕES

2.2.1 Praziquantel

Desenvolvido na década de 1970 pelas empresas farmacêuticas alemãs Bayer e Merck KGaA, o derivado da pirazino-isoquinolina (Praziquantel) (**Figura 8**) demonstrou eficácia contra platelmintos parasitários, incluindo *Schistosoma mansoni* (Vale *et al.*, 2017). O fármaco comercializado consiste em uma mistura racêmica de dois isômeros: um responsável pela ação biológica (**Figura 8A**) e outro pela estabilidade química da molécula e seu gosto amargo (**Figura 8B**) (Summers *et al.*, 2022). O PZQ apresenta baixo custo, poucos efeitos adversos graves, administração simples (dose única oral), toxicidade mínima e ausência de risco genotóxico.

Figura 8. Estrutura química do Praziquantel.



(a) Estrutura química do PZQ-R, responsável pela atividade biológica; (b) Estrutura química do PZQ-S, responsável pela estabilidade e gosto amargo.

Fonte: O autor (2026).

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) e o Sistema de Classificação de Disposição de Fármacos (SCDF), o PZQ é classificado como fármaco de Classe II, ou seja, possui alta permeabilidade tecidual, mas baixa solubilidade aquosa. Adicionalmente, sofre extenso metabolismo de primeira passagem, predominantemente por hidroxilação, resultando em metabólitos inativos. Consequentemente, apenas concentrações mínimas da forma ativa atingem a corrente sanguínea e entram em contato com os parasitas (Mendonça *et al.*, 2016; Vale *et al.*, 2017). Apesar dessas vantagens, o PZQ apresenta eficácia limitada contra as fases evolutivas imaturas do parasita (esquistossômulos e vermes jovens), o que favorece a continuidade do desenvolvimento de vermes já estabelecidos, possibilitando reinfecções. Ademais, PZQ não possui efeito profilático e não modula a inflamação granulomatosa (Vale *et al.*, 2017).

Apesar do extenso uso do PZQ por mais de 60 anos, seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado. Uma das hipóteses para o mecanismo de

ação do PZQ contra *S. mansoni* envolve sua atuação nas bombas de cálcio, promovendo influxo do íon no parasita, o que induz contração muscular e alterações no tegumento (Vale *et al.*, 2017). Uma hipótese mais recente propõe que o fármaco atue no receptor transitório de potencial de canal iônico do verme (*Sm*.TRPM_{PZQ}), interagindo com um bolso de ligação para ligantes hidrofóbicos, o que abre os canais e as bombas de Ca²⁺ dependentes de voltagem. Esse processo causa despolarização da membrana, seguida por contrações musculares tetânicas rápidas e involuntárias, culminando em paralisia do verme (Summers *et al.*, 2022; Eastham *et al.*, 2024). No entanto, os detalhes dessa interação ainda precisam ser melhor elucidados. Além disso, é possível que o PZQ altere a conformação da bicamada lipídica do parasita, inibindo sua reprodução e oviposição (Vale *et al.*, 2017; Lamberton *et al.*, 2017).

Há mais de 50 anos, o PZQ é o único fármaco disponível para o tratamento e controle das esquistossomoses, sendo utilizado em administração medicamentosa em massa (AMM). Pica-Mattoccia e Cioli (2004) já investigavam a sensibilidade de vermes de *S. mansoni* ao fármaco em relação ao sexo do parasita, evidenciando, desde então, a necessidade de cautela quanto à administração desenfreada do PZQ. Seus resultados indicaram que a eficácia do PZQ é dependente do estágio de maturação, do sexo dos vermes e da condição de pareamento dos casais.

Em investigações posteriores, Mendonça *et al.* (2016); Lamberton *et al.* (2017); Summers *et al.* (2022); Berger *et al.* (2024) e Eastham *et al.* (2024) corroboram a proposta de modulação da susceptibilidade e desenvolvimento de resistência em cepas de *S. mansoni* *in vitro* e *in vivo*, especialmente em populações submetidas à AMM. Summers *et al.* (2022) destacam que a utilização exclusiva do PZQ no roteiro da WHO para Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) 2021-2030 constitui uma estratégia arriscada, que deve ser monitorada de perto justamente devido à possibilidade de redução da eficácia da droga. Berger *et al.* (2024) ainda complementa identificando como novas mutações entre múltiplas populações de *S. mansoni* conferem resistência principalmente em áreas de AMM.

2.2.2 A Busca Por Novos Fármacos

Desde a década de 1970, o praziquantel (PZQ) tem sido o único fármaco disponível para o controle e o tratamento da esquistossomose. Contudo, sua

ineficiência contra as fases evolutivas imaturas do *S. mansoni*, associada ao desenvolvimento de resistência e à redução da susceptibilidade parasitária a esse composto, acendeu um alerta quanto à necessidade de novas estratégias e alternativas terapêuticas no âmbito farmacêutico (Eastham *et al.*, 2024).

Houlder *et al.* (2025) realizaram uma revisão do panorama atual dos candidatos a vacinas contra a esquistossomose, concluindo que, embora haja possibilidade de desenvolvimento parcial de imunidade à medida que a carga parasitária diminui, uma vacina faz-se necessária para interromper a infecção e a morbidade crônica. Os mesmos autores destacam que a falta de interesse comercial e de financiamento de alto nível em vacinas contra a esquistossomose torna a pesquisa altamente vulnerável a lacunas de financiamento, além de depender de interesses pessoais ou institucionais. Dos diversos candidatos a imunizantes estudados, quatro avançaram para fases de testes clínicos em humanos: SchistoShield (Sm-p80, fase I), Sm-14 (fase II), The Human Schistosomiasis Vaccine (Sm-TSP2, fase II) e Bilhvax (Sh-28GST, fase III). No entanto, todos demonstraram baixa eficácia (< 30%) em estudos individuais nos quais foram utilizadas formulações vacinais subótimas. Para que uma vacina contra esquistossomose apresente impacto clínico, a durabilidade da proteção é tão crítica quanto a própria eficácia; consequentemente, reexposições de longo prazo (meses a anos) após a vacinação são cruciais na etapa pré-clínica do desenvolvimento. Atualmente, não há candidato que satisfaça os critérios discutidos de segurança, eficácia e impacto clínico (Houlder *et al.*, 2025).

No que tange às alternativas quimioterápicas, diversos estudos são conduzidos anualmente com o objetivo de preencher essa lacuna no controle da esquistossomose e de suprir as desvantagens associadas ao PZQ (Cioli *et al.*, 2014). Abd El Wahab *et al.* (2021), Silva *et al.* (2023), Silva *et al.* (2024) e Silva Junior *et al.* (2024) investigaram fitoterápicos derivados de gengibre (*Zingiber officinale*), plumbagina (*Plumbago indica*), sanguinarina (alcaloide da família da *Sanguinaria canadensis*) e o 1H-1,2,3-triazol derivado do PZQ, respectivamente, verificou-se que a plumbagina e a sanguinarina reduziram expressivamente o número de ovos eliminados nas fezes, aspecto relevante para a interrupção do ciclo do *S. mansoni*. Os estudos realizados *in vivo* demonstraram redução significativa do número de vermes em determinados grupos experimentais, diminuição estatisticamente significativa da quantidade de ovos viáveis e aumento de ovos mortos, além de redução expressiva no tamanho e no número de granulomas, com fibrose concêntrica ao redor dos ovos aprisionados do

parasito e presença de numerosos fibroblastos em certos grupos experimentais. Tais resultados são fundamentais para manter acesa a importância da continuidade das pesquisas sobre alternativas esquistossomicidas. Destacam-se, em particular, a interação farmacológica dos derivados de gengibre, que reduziram pela metade a dose de PZQ usualmente empregada no tratamento de indivíduos infectados, bem como a ação da plumbagina, da sanguinarina e do 1H-1,2,3-triazol derivado de PZQ como alternativa direta ou em associação com o PZQ, inclusive contra estágios imaturos do *S. mansoni* (Abd El Wahab *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2023; Silva *et al.*, 2024; Silva Junior *et al.*, 2024).

A consideração da possibilidade de associação entre diferentes fármacos que apresentem efeitos sinérgicos ou aditivos revela-se fundamental para ampliar a efetividade e a segurança no tratamento da esquistossomose, reduzindo o risco de resistência quimioterápica, bem como os custos relativos à pesquisa e ao desenvolvimento de novas entidades ou de processos produtivos isolados, conforme destacam Ferraz *et al.* (2022). Nesse contexto, os derivados de gengibre e a Plumbagina, objetos de estudo de Abd El Wahab *et al.* (2021) e Silva *et al.* (2023), respectivamente, além de outros compostos revisados por Ferraz *et al.* (2022) tanto para a esquistossomose quanto para outras DTNs, apresentam-se promissores, na medida em que oferecem potencial eficácia aliada à redução dos custos de produção e logística.

Para além da investigação de interações farmacológicas diversas, a modificação dos alvos terapêuticos pode configurar estratégia igualmente eficaz, seja por meio do direcionamento a estágios imaturos do parasito nos quais o praziquantel (PZQ) não apresenta atividade, seja pela alteração da via metabólica com a qual o fármaco interage. Talaam *et al.* (2022) sugerem que, uma vez que o *S. mansoni* realiza uma transição no tipo de respiração, passando do metabolismo aeróbico, dependente de oxigênio, para o anaeróbico, com utilização do fumarato (processo mitocondrial) durante seu desenvolvimento até o estágio adulto, ao migrar de um ambiente normóxico para outro hipóxico, seria oportuno interferir nesse processo tanto para fins profiláticos quanto terapêuticos. Os mesmos autores complementam que, caso a intervenção seja direcionada a um complexo específico da mitocôndria, notadamente o complexo III, o fármaco poderá apresentar atividade anticercariana; por sua vez, os esquistossômulos revelam sensibilidade a fármacos que atuem nos complexos II e III.

2.3 DERIVADOS TIAZÓLICOS

2.3.1 Química Medicinal

A química medicinal constitui uma área interdisciplinar que aplica princípios da química orgânica, da bioquímica e da farmacologia com o propósito de descobrir, desenvolver e otimizar compostos biologicamente ativos contra enfermidades. Seus objetivos incluem o planejamento de novas moléculas, a compreensão dos mecanismos de ação de fármacos e o aprimoramento de propriedades farmacológicas como potência, seletividade e redução da toxicidade (Petrou; Fesatidou; Geronikaki, 2021). Nesse contexto, os compostos nitrogenados, em especial os derivados tiazólicos, têm despertado crescente interesse da comunidade científica precisamente em razão dessas características (Alqahtani; Bayazeed, 2021; Arshad *et al.*, 2022; Noriega *et al.*, 2022; Mallappa *et al.*, 2025).

Os derivados tiazólicos têm como centro de sua molécula o núcleo tiazólico, um pentâmero, dos quais dois membros são heteroátomos nitrogênio e enxofre, elementos responsáveis por suas características biológicas singulares (**Figura 9**) (Niu *et al.*, 2023; Petrou; Fesatidou; Geronikaki, 2021). Ademais, as moléculas derivadas desses compostos podem apresentar radicais ligados ao heterociclo em qualquer posição, conferindo diversidade estrutural e propriedades particulares a cada derivado (Gomha *et al.*, 2021; Niu *et al.*, 2023).

Figura 9. Núcleo tiazólico.



Fonte: O autor (2026).

2.3.2 Atividade Biológica e Farmacológica

Quanto à segurança do núcleo tiazólico e de seus derivados, Alqahtani e Bayazeed (2021), Gomha *et al.* (2021) e Saini, Mehra e Mittal (2025) analisaram diversos compostos tiazólicos e, em seus estudos, concluíram pela baixa citotoxicidade dessas moléculas, bem como pela seletividade em relação aos alvos investigados, o que garante segurança às células humanas em detrimento das células cancerígenas. Além da notável atividade biológica e farmacológica contra células neoplásicas, também elucidada por esses autores, os derivados tiazólicos também demonstraram, em outras pesquisas, atividade antioxidante e antirradicalar (Marc *et al.*, 2021; Rosada *et al.*, 2019), anti-inflamatória (Almutairi *et al.*, 2022; Oliveira *et al.*, 2020), antifúngica (Ouf *et al.*, 2017), antibacteriana (Kumar; Debnath; Roy, 2025; Pereira *et al.*, 2019; Zhong *et al.*, 2024), além de extensa atividade antiprotozoária contra a família *Trypanosomatidae* (Cristovão-Silva *et al.*, 2024; Oliveira *et al.*, 2017; Oliveira *et al.*, 2020; Silva *et al.*, 2025), contra *Plasmodium* sp. (Kalita *et al.*, 2024), contra *Toxoplasma gondii* (Almutairi *et al.*, 2022; Rosada *et al.*, 2019) e atividade anti-helmíntica (Vajedpour *et al.*, 2024).

A atividade biológica dos derivados tiazólicos contra o *S. mansoni* é fundamental para a identificação de novas alternativas farmacológicas para a esquistossomose. Barbosa *et al.* (2019) e Filho *et al.* (2020) investigaram a eficácia de ftalimido-tiazóis contra estágios imaturos (esquistossômulos) e adultos do *S. mansoni*, em ensaios *in vitro* e *in vivo*, concluindo que os derivados induziram, *in vitro*, mortalidade dos vermes adultos, inibição da oviposição, prevenção da adesão dos parasitas com consequente redução da atividade motora e separação dos casais. Nos esquistossômulos, os compostos causaram mortalidade, diminuição da motilidade e alterações morfológicas. *In vivo*, os derivados reduziram a carga parasitária e o número de ovos no intestino.

Pereira *et al.* (2019), utilizando outro derivado tiazólico, também obteve resultados promissores *in vitro* contra esquistossômulos e vermes adultos. Resultados que corroboram com Amorim *et al.* (2020), Scarim e Chin (2021) e Silva *et al.* (2023) ao estudarem derivados tiazólicos que igualmente se mostraram promissores. Adicionalmente, Rocha *et al.* (2022) ampliaram o escopo para vermes jovens, obtendo ação esquistossomicida nesse estágio; contudo, observaram baixa solubilidade dos

derivados em água.

Os estudos de Silva *et al.* (2023) apontam o potencial dos derivados tiazólicos, assim como do PBT2, para o desenvolvimento de uma alternativa farmacológica contra a esquistossomose mansônica. Pesquisas futuras que explorem: (i) a ação em diferentes estágios evolutivos, não apenas em vermes adultos; (ii) a segurança toxicológica, com baixa citotoxicidade, viabilidade celular preservada e alta seletividade do derivado; (iii) parâmetros farmacocinéticos favoráveis; e (iv) atividade esquistossomicida *in vivo* e protetora são fundamentais para avançar na superação dos entraves associados ao uso exclusivo do PZQ na infecção por *S. mansoni*.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os parâmetros farmacocinéticos e, biodisponibilidade *in silico* do derivado PBT2, bem como sua atividade contra esquistossômulos e vermes jovens de *Schistosoma mansoni* *in vitro* e contra casais de vermes adultos *in vivo*.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar estudo de parâmetros *in silico* de ADMET e biodisponibilidade oral do derivado PBT2;
- Avaliar citotoxicidade do PBT2 sobre esplenócitos e macrófagos peritoneais murinos;
- Avaliar a viabilidade celular de esquistossômulos e vermes jovens de *S. mansoni* após o tratamento com PBT2;
- Determinar o índice de seletividade de PBT2 contra esquistossômulos e vermes jovens de *S. mansoni*;
- Avaliar a atividade esquistossomicida de PBT2 *in vitro* contra esquistossômulos e vermes jovens de *S. mansoni*;
- Avaliar a atividade esquistossomicida *in vivo* de PBT2 contra casais de vermes adultos de *S. mansoni* através da redução da carga de ovos por grama de fezes, carga parasitária, da deposição de ovos nos tecidos hepáticos e intestinal e da alteração do padrão de oviposição;
- Realizar análise histopatológica e histomorfométrica de granulomas hepáticos.

4 METODOLOGIA

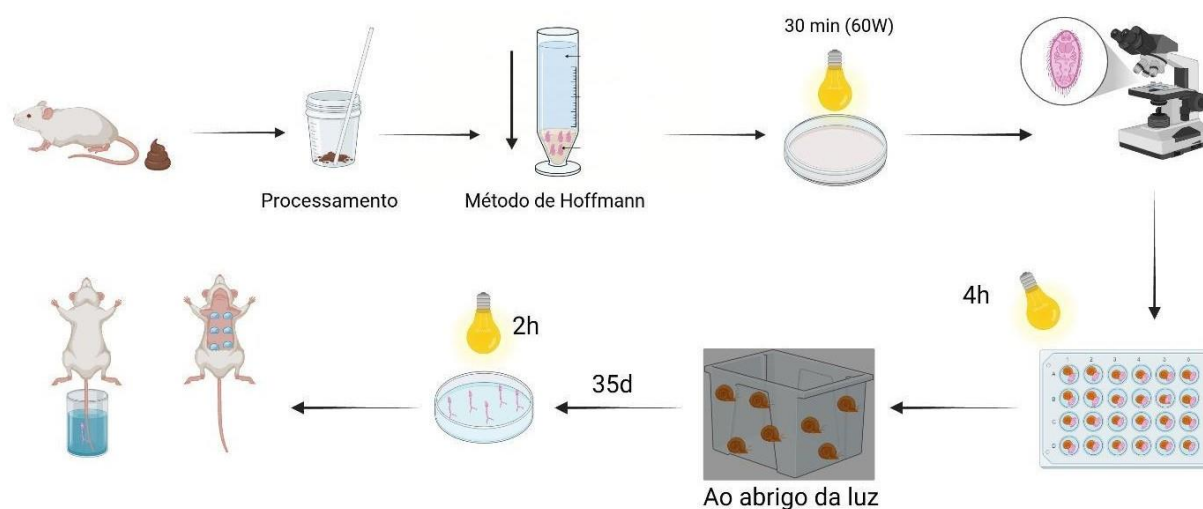
4.1 COMITÊ DE ÉTICA E ANIMAIS

Todos os procedimentos experimentais envolvendo animais foram conduzidos em acordo com as diretrizes do Conselho Nacional de Controle para Experimentação Animal (CONCEA) e o projeto foi submetido para avaliação e aprovação do Comitê de Ética Animal do Centro de Biociências da UFPE (Proc. n° 0085/2022), conforme **Anexo A**. 48 Camundongos (fêmeas *Swiss webster*, peso médio de 28 ± 2 g, 30 dias de idade) foram obtidos e mantidos no biotério do iLIKA/UFPE sob condições padronizadas de criação (temperatura entre 20 ± 2 °C, 12 h de ciclo claro-escuro com livre acesso a comida e água). A cepa de *S. mansoni* BH (Belo horizonte, MG – Brasil) é mantida no moluscário da Área Acadêmica de Medicina Tropical da UFPE por meio de passagens sucessivas em caramujos da espécie *Biomphalaria glabrata* e em camundongos *Swiss Webster*, seguindo metodologia de Pellegrino *et al.* (1962).

4.2 INFECÇÃO DE CARAMUJOS E CAMUNDONGOS POR *Schistosoma mansoni*

Para a indução da eclosão de miracídios, fezes de camundongos infectados foram coletadas no biotério do iLIKA, processadas na área acadêmica de medicina tropical do CCM/UFPE pelo método de sedimentação espontânea (Hoffman, 1934) e o sedimento exposto à luz artificial (60 W) durante 30 min. A infecção individual dos moluscos foi realizada em placas de 24 poços, utilizando cinco miracídios por hospedeiro intermediário sob estímulo luminoso por 4 h. Após a infecção, os moluscos foram acondicionados em tanques de 1 L ao abrigo da luz. Decorridos 35 dias, os caramujos foram expostos à luz artificial (60 W) por um intervalo de 2 h para a eliminação das cercárias. As cercárias foram estimadas e utilizadas para a infecção dos camundongos, como ilustrado na **Figura 10** (Olivier e Stirewalt, 1952). Para o estudo *in vitro*, 5 camundongos foram infectados por via caudal com ~3000 cercárias de *S. mansoni* da cepa BH (Belo Horizonte). Para os estudos *in vivo*, 48 animais foram infectados por via percutânea com 80 cercárias de *S. mansoni* da cepa BH.

Figura 10. Esquema de infecção de caramujos e camundongos por *Schistosoma mansoni*.

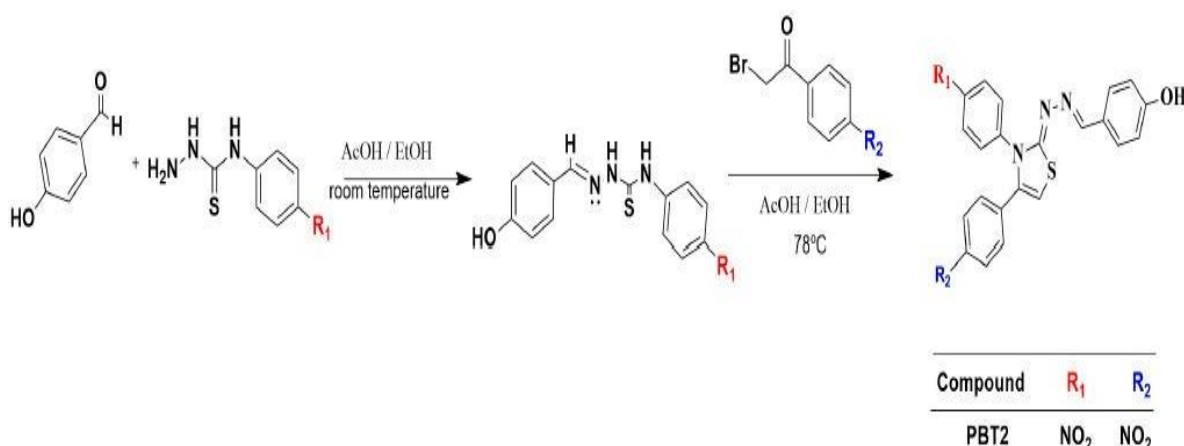


Fonte: O autor (2026).

4.3 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DO DERIVADO TIAZÓLICO PBT2

O derivado tiazólico foi sintetizado no Laboratório de Química e Inovação Terapêutica (LQIT) da UFPE – Recife, PE. A obtenção do PBT2 foi realizada em três etapas: inicialmente a tiossemicarbazida foi preparada por meio de uma reação de adição nucleofílica entre hidrazina e isotiocianato de 4-nitrofenila em diclorometano à temperatura ambiente sob agitação magnética por 1 h. Na segunda etapa, a tiossemicarbazona foi sintetizada pela reação das tiossemicarbazida com 4-hidroxibenzaldeído em etanol absoluto na presença de ácido acético como catalisador, sob agitação magnética à temperatura ambiente conforme Oliveira *et al.* (2015) e Jacob *et al.* (2021). Na terceira etapa, o derivado de tiazol foi obtido por meio da ciclização da tiossemicarbazona com acetofenona substituída contendo grupos 4-nitrofenil, resultando no derivado tiazólico PBT2, conforme ilustrado na **figura 11**, seguindo a metodologia descrita por Oliveira *et al.* (2017), Alves *et al.* (2021), Silva *et al.* (2023) e Rocha *et al.* (2026).

Figura 11. Esquema de síntese do derivado tiazólico PBT2.



Fonte: Adaptado de Rocha *et al.* (2026).

4.4 AVALIAÇÃO *IN SILICO* DE PARÂMETROS DE ADMET E PREVISÃO DA BIODISPONIBILIDADE ORAL

A avaliação do perfil farmacocinético de ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, eliminação e toxicidade), bem como a predição da biodisponibilidade oral do PBT2 e do fármaco de referência (PZQ), foram realizadas por meio de ferramentas *in silico*. Para tal, utilizaram-se as plataformas gratuitas SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) e pkCSM (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>), seguindo as metodologias propostas por Daina, Michielin e Zoete (2017) e Pires, Blundell e Ascher (2015).

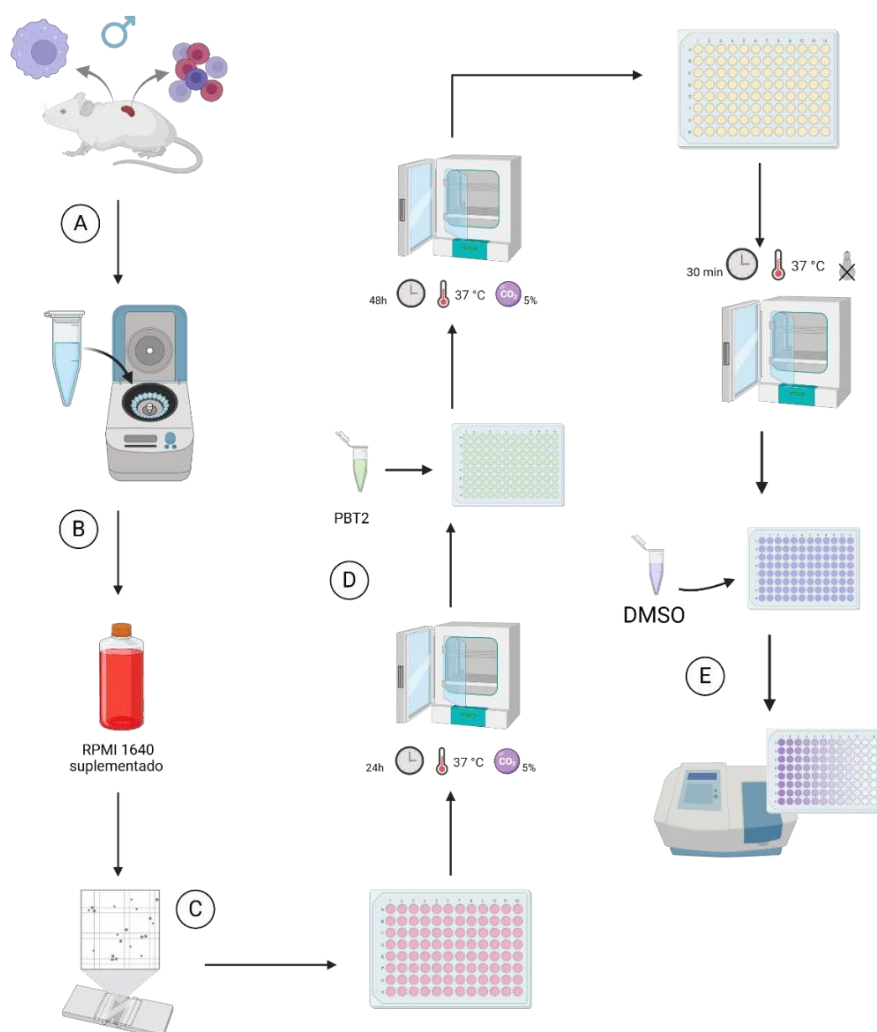
4.5 AVALIAÇÃO ESQUISTOSSOMICIDA DE ESTÁGIOS IMATUROS *IN VITRO*

4.5.1 Ensaio de Citotoxicidade

A segurança toxicológica do derivado foi avaliada em macrófagos peritoneais e esplenócitos murinos, isolados de camundongos machos BALB/c (**Figura 12 A**) (8 semanas, $\sim 25 \pm 2$ g). Macrófagos foram obtidos por lavagem peritoneal e esplenócitos por dissociação mecânica do baço seguida de lise de eritrócitos. As células foram centrifugadas e ressuspensas em meio RPMI 1640 suplementado (**Figura 12 B**) (20 mM HEPES, 100 µg/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina e 10% de soro fetal bovino) e contadas utilizando câmara de Neubauer com azul de tripano (**Figura**

12 C). Posteriormente, as células (1×10^6 células/poço) foram cultivadas em placas de 96 poços e, após 24 h, expostas às concentrações de 6,25 - 400 μ M do derivado por 48 h, conforme ilustrado na **Figura 12 D**. A citotoxicidade foi avaliada pelo método de MTT, com leitura espectrofotométrica a 550 nm (**Figura 12 E**). Os valores de concentração citotóxica para 50% das células (CC_{50}) foram calculados em intervalo de confiança de 95%.

Figura 12: Esquema metodológico dos ensaios de citotoxicidade *in vitro* em células primárias de mamífero.



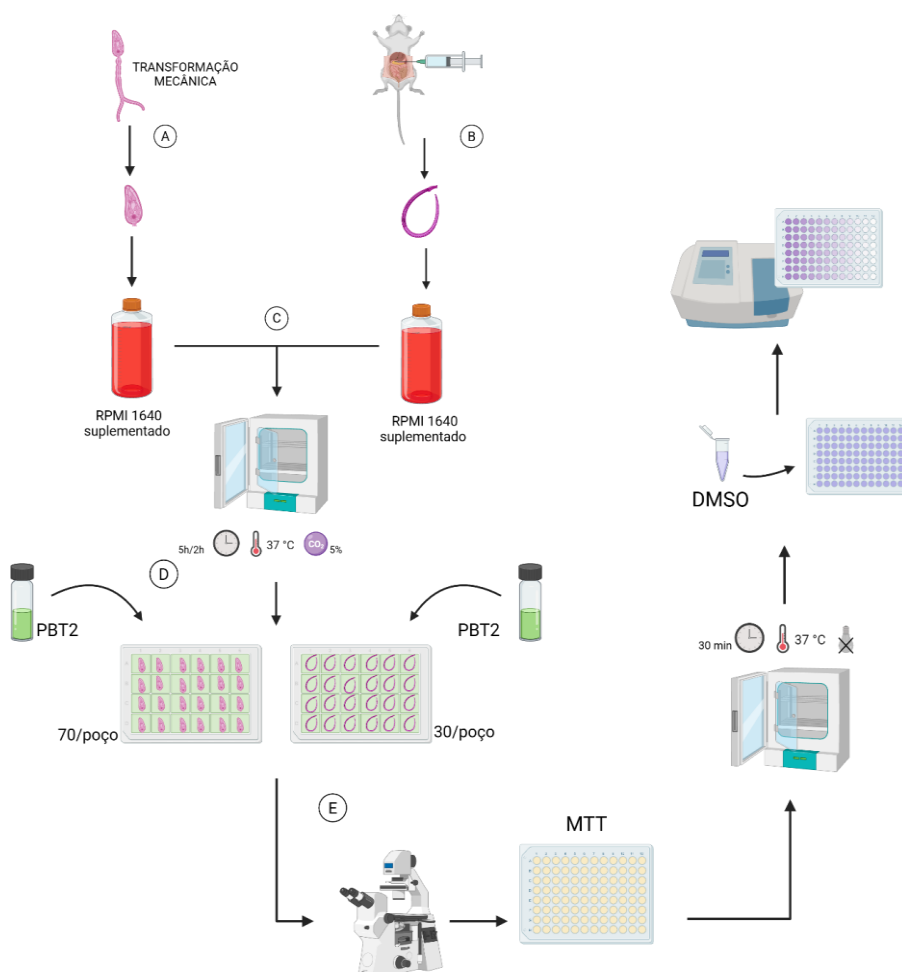
(A) Obtenção de células primárias de macrófagos peritoneais e esplenócitos murinos de camundongos machos BALB/c; (B) Centrifugação e ressuspensão das células em meio RPMI 1640 suplementado; (C) Contagem das células em câmara de Neubauer; (D) Cultivo e incubação das células em placa de 96 poços com exposição ao PBT2; (E) Avaliação espectrofotométrica pelo método de MTT.

Fonte: Autor, (2026)

4.5.2 Viabilidade Celular

Complementarmente, a viabilidade celular foi aferida pelo ensaio de MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio] como descrito anteriormente por Aires *et al.*, (2014). Após o período experimental, os parasitos (20 esquistossômulos e 6 jovens por poço) foram incubados com solução de MTT (5 mg/mL) por 30 min a na ausência de luz a 37 °C. Subsequentemente, a solubilização dos cristais de formazan com DMSO, teve absorbância mensurada a 550 nm (Leitor M680, Bio Rad) (**Figura 13 E**). A concentração letal para 50% dos parasitos (CL₅₀) foi estimada via regressão não linear (*GraphPad Prism* 6.0). Por fim, o Índice de Seletividade (IS) foi estabelecido pela razão entre a citotoxicidade em células de mamíferos e a atividade antiparasitária (CC₅₀/CL₅₀) (Layoun *et al.*, 2015).

Figura 13: Esquema de metodologia da avaliação da atividade esquistossomicida e viabilidade celular *in vitro*.



(A) Transformação mecânica de cercárias em esquistossômulos; (B) Perfusão do sistema porta hepático para recuperação de vermes jovens; (C) Cultivo e incubação (24 h, 37 °C, 5% CO₂) de esquistossômulos e vermes jovens; (D) Administração das concentrações de 200-6,25 µM de PBT2; (E) posterior visualização por microscópio invertido para avaliação dos índices de motilidade e mortalidade e avaliação da viabilidade celular de esquistossômulos e vermes jovens após incubação com o PBT2.

Fonte: Autor, (2026).

4.5.3 Avaliação da Atividade Biológica de PBT2 em Esquistossômulos de Pele

A avaliação da atividade biológica do PBT2 foi realizada inicialmente contra formas imaturas do *S. mansoni*. Para realização do ensaio, cercárias foram transformadas mecanicamente em esquistossômulos de pele (**Figura 13 A**) e na sequência lavados quatro vezes em meio RPMI 1640 suplementado (20 mM HEPES, 100 µg/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina e 10% de soro fetal bovino) e adaptadas por 5 h a 37 °C em atmosfera de 5% de CO₂ (Ramalho-Pinto *et al.*, 1974) (**Figura 13 C**). Posteriormente, esquistossômulos (n = 70/poço) foram distribuídos em placas de 24 poços e expostos ao derivado tiazólico em concentrações de 200; 100; 50; 25; 12,5 e 6,25 µM, utilizando 1% de dimetilsulfóxido (DMSO) (volume final de 2 mL/poço) (**Figura 13 D**). Os grupos controle negativo consistiram em parasitos mantidos apenas em RPMI 1640 suplementado (com e sem 1% de DMSO), enquanto o controle positivo foi tratado com PZQ, 10 µM. Os experimentos para esquistossômulos foram realizados em duplicata com duas repetições independentes, conforme ilustrado na **figura 13**.

4.5.4 Avaliação da Atividade Biológica de PBT2 em Vermes Jovens

Para a obtenção de vermes jovens, após 21 dias de infecção, os parasitos foram recuperados assepticamente por perfusão do sistema porta-hepático com solução salina (0,9% p/v NaCl) (**Figura 13 B**), lavados e adaptados em meio RPMI 1640 suplementado por 2 h (**Figura 13 C**). Posteriormente, vermes jovens (n = 30/poço) foram distribuídos em placas de 24 poços e expostos ao derivado tiazólico em concentrações de 200 - 6,25 µM, utilizando 1% de dimetilsulfóxido (DMSO) (volume final de 2 mL/poço) (**Figura 13 D**). Os grupos controle negativo e positivo são os mesmos utilizados para esquistossômulos. Os experimentos com vermes jovens foram realizados em quadruplicata, com duas repetições independentes, conforme

ilustrado na **figura 13**.

4.5.5 Critérios da Atividade Esquistossomicida

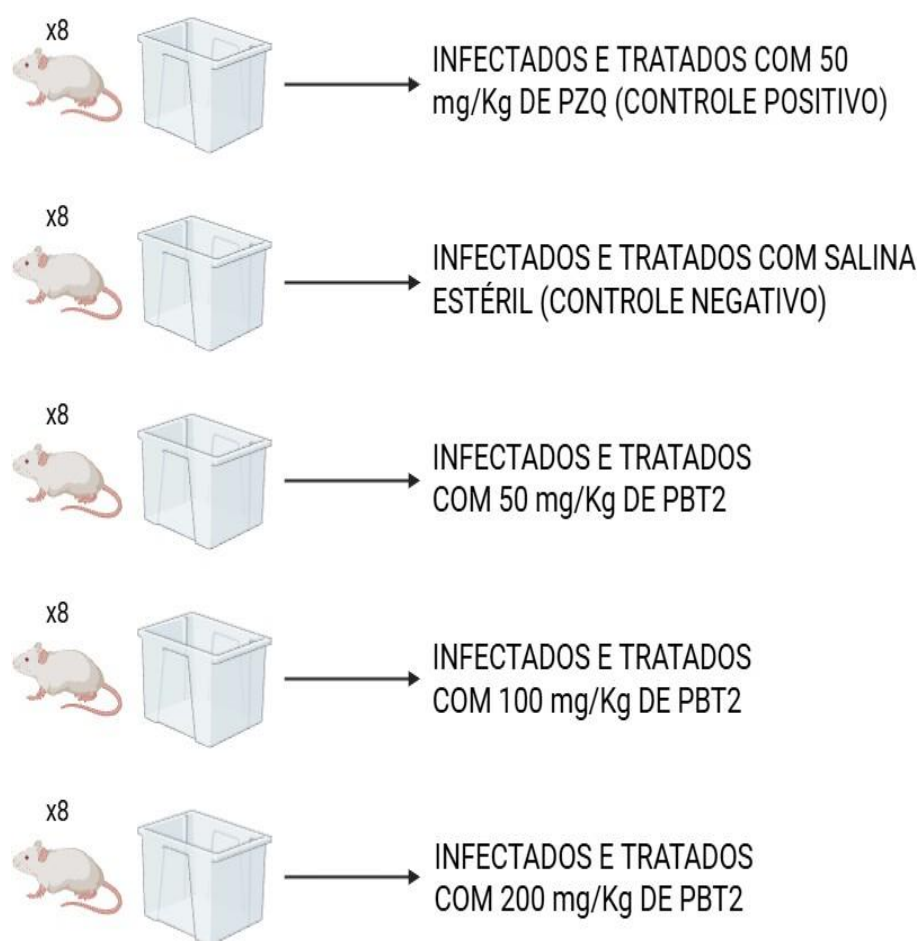
A eficácia esquistossomicida sobre esquistossômulos e vermes jovens de *S. mansoni* foi determinada com base em critérios de motilidade e sobrevivência, empregando-se uma escala de pontos adaptada de Silva *et al.* (2024). As observações foram realizadas com auxílio de um microscópio invertido (*Leica DM IL*, Wetzlar, Alemanha) nos intervalos de 3, 6, 12 e 24 h após a incubação, conforme ilustrado na **figura 13 E**. Para os esquistossômulos, as pontuações atribuídas foram 3, 1,5 e 0, sendo que a pontuação 3 representa movimento típico ao longo do corpo, peristaltismo dos órgãos internos, ventosas aderidas ao fundo da placa de cultura e preservação da cor e do tegumento; a pontuação 1,5 representa movimento corporal reduzido ao longo do corpo ou movimento reduzido apenas nas extremidades (anterior ou posterior) e ausência de adesão das ventosas; e a pontuação 0 representa ausência de movimento ao longo do corpo, com ou sem alterações na coloração do tegumento. Para vermes jovens, as alterações na motilidade e na sobrevivência foram classificadas com pontuações de 3, 2, 1 e 0, onde a pontuação 3 classifica vermes com movimentos típicos ao longo do corpo, peristaltismo dos órgãos internos e ventosas aderidas às laterais e ao fundo da placa de cultura; a pontuação 2 corresponde a vermes com movimento reduzido ao longo do corpo e peristaltismo diminuído; a pontuação 1 indica movimento observado apenas nas extremidades (posterior e/ou anterior); e a pontuação 0 indica ausência de movimento ao longo do corpo, com ou sem alterações na cor do tegumento. A mortalidade, definida pela pontuação 0, foi determinada quando nenhum movimento foi observado durante um período de 2 min.

4.6 FORMAÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS E PROTOCOLO TERAPÊUTICO *IN VIVO*

O delineamento experimental se fundamenta em dois critérios: o cronograma da intervenção terapêutica e a definição da dosagem do derivado tiazólico PBT2, baseada na eficácia observada nos ensaios *in vitro* (letalidade total em menores intervalos de incubação). O cronograma de tratamento foi estabelecido em consonância com a cinética de migração e desenvolvimento biológico do *S. mansoni*

no modelo murino (Aires *et al.*, 2014; Tavares e Mourão, 2021). Para avaliar os efeitos antiparasitários, a intervenção iniciou-se no 45º dia pós-infecção (dpi), correspondendo ao estágio de vermes adultos (fase de oviposição). A dosagem do derivado foi determinada a partir dos resultados prévios de toxicidade aguda oral, enquanto a dose de PZQ fixada em 50 mg/kg, conforme preconizado por Aires *et al.* (2014). Os camundongos foram divididos igualmente em 5 grupos experimentais (n = 8 cada), grupo controle positivo infectado e tratado com 50mg/kg de PZQ, grupo controle negativo infectado e tratado com solução salina, grupo infectado e tratado com 50 mg/kg de PBT2, grupo infectado e tratado com 100 mg/kg de PBT2 e grupo infectado e tratado com 200 mg/kg de PBT2, conforme ilustrado na **figura 14**.

Figura 14. Esquema do protocolo terapêutico e desenho experimental dos estudos *in vivo*.

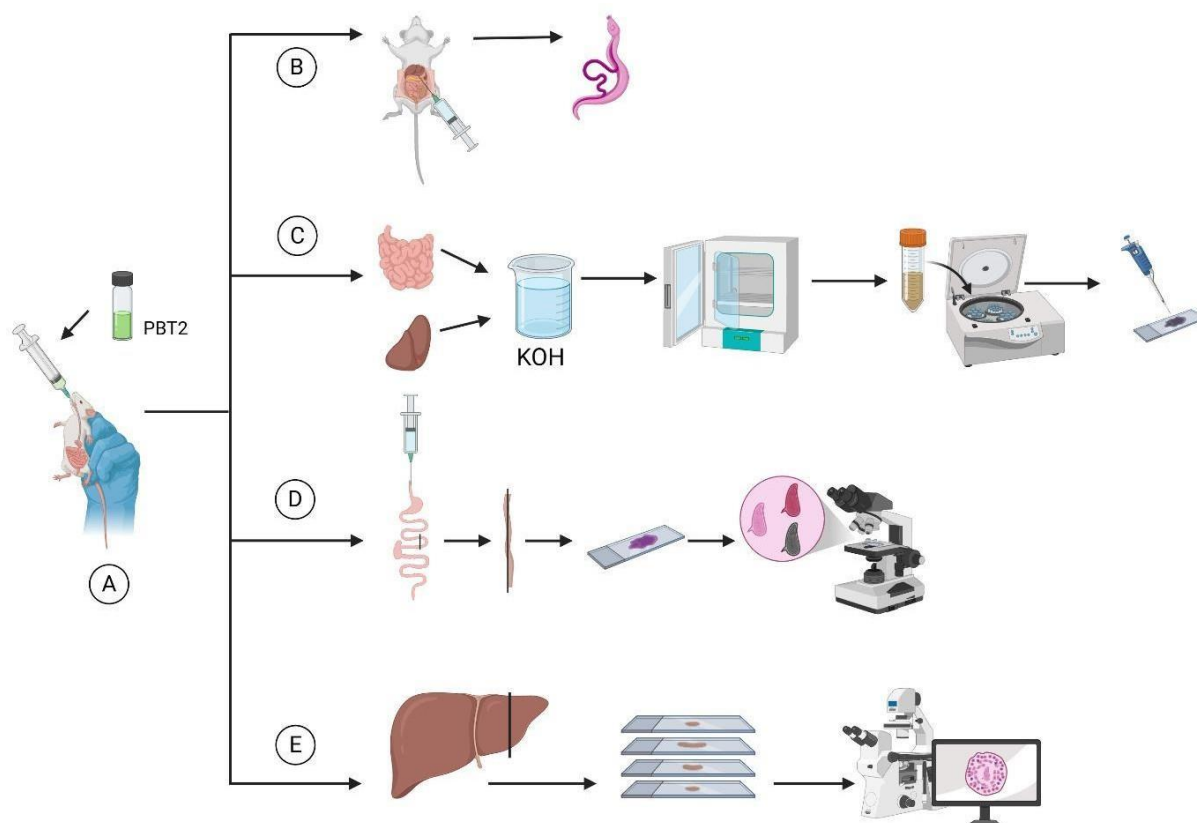


Fonte: O autor (2026).

O protocolo terapêutico consistiu na administração por via oral durante cinco

dias consecutivos (do 45º ao 49º dpi), conforme **figura 15 A**. Todos os animais foram mantidos sob condições controladas de biotério. No 55º dia, os camundongos foram submetidos à eutanásia por deslocamento cervical, procedendo-se então à análise dos parâmetros esquistossomicidas (**figura 15**).

Figura 15: Esquema de metodologia dos critérios parasitológicos nos estudos *in vivo*.



(A) Administração oral do tratamento com PBT2; (B) Perfusão do sistema porta hepático e vasos mesentéricos para recuperação de vermes adultos de *S. mansoni*; (C) Digestão de tecido hepático e intestinal em KOH para quantificação de ovos nos tecidos; (D) Método do oograma para avaliação do padrão de oviposição; e (E) Análise histopatológica e histomorfométrica dos granulomas em tecido hepático.

Fonte: Autor, (2026).

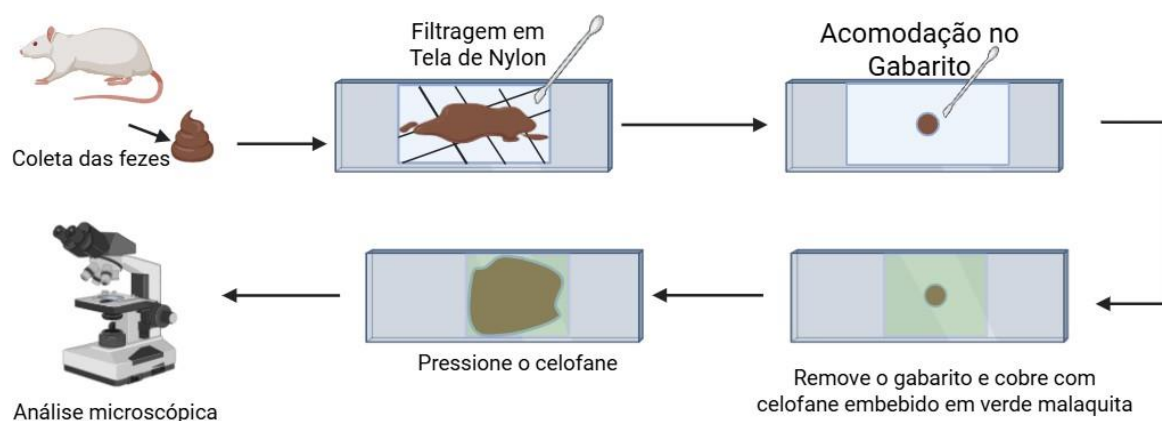
4.7 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO PARASITOLÓGICA

4.7.1 Quantificação de Ovos nas Fezes

No 45º dia de infecção, antes de realizar a terapia, todos os animais de todos os grupos experimentais foram individualmente submetidos a coleta de material fecal para a realização do método de Kato-Katz para quantificação de ovos por grama de

fezes, conforme preconizado por Katz, Chaves e Pellegrino, (1972) (ilustrado na **figura 16**) e para garantir a homogeneidade da infecção por *S. mansoni*. No 55º dia de infecção, antes de realizar a eutanásia, o mesmo procedimento foi realizado com os animais após o tratamento com PBT2, PZQ e solução salina.

Figura 16. Esquema de técnica diagnóstica de Kato-Katz.



Fonte: O autor (2026).

4.7.2 Recuperação de Vermes Adultos de *S. mansoni*

Os vermes foram recuperados por perfusão do sistema porta-hepático e vasos mesentéricos, classificados e quantificados de acordo com sexo, conforme descrito por Smithers e Terry (1965) e ilustrados na **Figura 15 B**. A recuperação de vermes foi avaliada segundo Pellegrino e Siqueira (1956) e Tavares e Mourão (2021).

4.7.3 Quantificação da Carga de Ovos em Tecido Hepático e Intestinal

Amostras de tecido hepático e intestinal foram processadas individualmente empregando a técnica de digestão em KOH, como já descrito por Cheever *et al.* (1968) e ilustrados na **Figura 15 C**. O resultado expresso em número de ovos por grama de tecido e a redução percentual de ovos acumulados nos tecidos hepático e intestinal, de acordo com Cheever *et al.* (1968) e Tavares e Mourão (2021).

4.7.4 Avaliação do Padrão de Oviposição

Os efeitos ovicida e/ou supressores do derivado sobre as fêmeas de *S. mansoni* foram determinados pela técnica do oograma como ilustrados na **Figura 15 D**. Resumidamente, fragmentos do intestino delgado foram avaliados por microscopia óptica para classificação dos ovos de *S. mansoni*, de acordo com Pellegrino *et al.* (1962) e Tavares e Mourão (2021).

4.7.5 Análise Histopatológica Histomorfométrica do Granuloma

Amostras de tecido hepático (parte central do lobo lateral esquerdo) foram fixadas em formol 10% tamponado, processados para inclusão em parafina, cortados em 5 µm e corados em hematoxilina/eosina. Vinte campos aleatórios por amostra histológica de tecido hepático foram utilizados para determinar a densidade numérica de granulomas e para a avaliação histopatológica dos tecidos e granulomas. Vinte granulomas (contendo ovo ou vestígios de ovo central) por amostra histológica foram avaliados para determinar o diâmetro médio e, posteriormente, o volume do granuloma (Soares *et al.*, 2023; Tavares; Mourão, 2021). As imagens obtidas usando microscópio óptico *Eclipse E200* da *Nikon®* acoplado à câmera digital e programa de imagens *Motic Plus 2.0 MLTM* (**Figura 15 E**).

4.8 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

A análise foi realizada usando o software GraphPadPrism versão 6.0, e os valores $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Os resultados foram expressos como a média $\pm$ desvio padrão. As diferenças entre os grupos, por sua vez, foram determinadas utilizando o ANOVA, seguido pelo teste de Tukey.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 AVALIAÇÃO *IN SILICO* DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS E PREVISÃO DA BIODISPONIBILIDADE ORAL

A avaliação *in silico* de parâmetros farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) são de grande importância para a indústria farmacêutica, especialmente nas etapas iniciais de moléculas candidatos a fármacos. Esses parâmetros viabilizam o processo de descoberta e desenvolvimento de novas alternativas farmacêuticas (Silva *et al.*, 2023). A **Tabela 1** apresenta os resultados de ADMET para o PBT2 e o PZQ, revelando o perfil *in silico* desses compostos quanto aos parâmetros mencionados.

Tabela 1: Parâmetros farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) para PBT2 e PZQ.

Parâmetro	PBT2	PZQ	Unidade
Absorção			
Solubilidade em água	-5,72	-4,22	Numérico (log mol/L)
Permeabilidade do Caco2	0,43	1,75	Numérico (log Papp em 10 ⁻⁶ cm/s)
Absorção intestinal	97,15	93,42	Numérico (% Absorvido)
Permeabilidade da pele	-2,73	-2,98	Numérico (log Kp)
Substrato da glicoproteína P	Sim	Sim	Categórico (Sim/Não)
Inibidor da glicoproteína P I	Sim	Não	Categórico (Sim/Não)
Inibidor da glicoproteína P II	Sim	Não	Categórico (Sim/Não)
Distribuição			
VDssa	-0,54	0,41	Numérico (log L/kg)
Fração não ligada	0,22	0,14	Numérico (Fu)
Permeabilidade da barreira Hematoencefálica	-1,4	0,22	Numérico (log BB)
permeabilidade do SNC	-1,94	-1,42	Numérico (log PS)
Metabolismo			
Substrato CYP2D6	Não	Não	Categórico (Sim/Não)
Substrato CYP3A4	Sim	Sim	Categórico (Sim/Não)
Inibidor de CYP1A2	Não	Sim	Categórico (Sim/Não)
Inibidor de CYP2C19	Não	Sim	Categórico (Sim/Não)
Inibidor de CYP2C9	Sim	Não	Categórico (Sim/Não)
Inibidor de CYP2D6	Não	Não	Categórico (Sim/Não)
Inibidor de CYP3A4	Sim	Não	Categórico (Sim/Não)
Excreção			

Liberação total	-0,05	1.18	Numérico (log mL/min/kg)
Substrato renal de OCT2	Não	Sim	Categórico (Sim/Não)
Toxicidade			
Toxicidade de AMES	Sim	Não	Categórico (Sim/Não)
dose máxima tolerada	0,47	-0,95	Numérico (log mg/kg/dia)
inibidor de hERG I	Não	Não	Categórico (Sim/Não)
inibidor de hERG II	Sim	Não	Categórico (Sim/Não)
Toxicidade aguda oral em ratos	2,69	2,54	Numérico (mol/kg)
Toxicidade crônica oral em ratos	1.17	1,39	Numérico (log mg/kg_pc/dia)
Hepatotoxicidade	Não	Não	Categórico (Sim/Não)
Sensibilização da pele	Não	Não	Categórico (Sim/Não)
Toxicidade de <i>T. Pyriformis</i>	0,28	1,45	Numérico (log µg/L)
Toxicidade de <i>minnow</i>	-1,78	1,85	Numérico (log mM)

Papp: Permeabilidade aparente; CYP: Citocromo P450; OCT2: Transportador de cátions orgânicos 2; hERG: Gene relacionado ao éter-a-go-go humano.

No que diz respeito à absorção, a baixa solubilidade de diferentes compostos em água representa um obstáculo para o desenvolvimento de novas drogas e para a adequada absorção (Pires; Blundell; Ascher, 2015). Os valores de solubilidade (LogS) podem ser classificados de acordo com a seguinte escala: insolúvel < -10; pouco solúvel < -6; moderadamente solúvel < -4; solúvel < -2; muito solúvel < 0 (Pires; Blundell; Ascher, 2015). Os resultados obtidos para esse parâmetro mostraram que tanto o PBT2 quanto o PZQ foram classificados como moderadamente solúveis. Células extraídas de adenocarcinoma de cólon humano (linhagem Caco-2) avaliam *in silico* a permeação e a absorção de fármacos na mucosa intestinal humana (Pires; Blundell; Ascher, 2015). Com base nesses ensaios, diferentes compostos podem ser classificados como pouco absorvidos ($< 1 \times 10^{-6} \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$), moderadamente absorvidos (entre 1×10^{-6} e $10 \times 10^{-6} \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$) e bem absorvidos ($> 10 \times 10^{-6} \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$) (Pires; Blundell; Ascher, 2015). O resultado indica que PBT2 é pouco absorvido e PZQ moderadamente absorvido em células imortalizadas.

Para a absorção intestinal, PBT2 apresentou absorção intestinal de 97,15%, valor superior ao PZQ (93,42%). Em relação à permeabilidade cutânea, ambos os compostos demonstraram alta permeabilidade ($\log K_p < -2,5$) (Pires; Blundell; Ascher, 2015). Por fim, PBT2 e o PZQ foram avaliados em relação ao potencial como substratos e/ou inibidores da glicoproteína P. Essas proteínas atuam como bombas de efluxo contra xenobióticos, protegendo o organismo da ação de diferentes fármacos (Daina; Michielin; Zoete, 2017; Pires; Blundell; Ascher, 2015). Os dois

compostos avaliados foram classificados como potenciais substratos para as glicoproteínas P. No entanto, em relação às glicoproteínas PI e P II, o PBT2 foi classificado como inibidor, diferente de PZQ. Nos estudos conduzidos por Silva *et al.*, (2024), utilizando a Sanguinarina, um alcaloide sintético como possível candidato a fármaco esquistossomicida, foi classificado como solúvel, embora tenha sido classificado como pouco permeável quando avaliado em Caco-2 e com absorção intestinal inferior a 90%, índices nos quais com PBT2, apresentou resultados mais promissores.

Em relação à distribuição, o primeiro parâmetro foi o volume de distribuição (VDss). PBT2 exibiu log VDss inferior a -0,15, o que indica que pode ser distribuído predominantemente no plasma. Já PZQ, embora não tenha atingido log VDss superior a 0,45, valor necessário para se enquadrar com distribuição nos tecidos, apresenta maior tendência a se distribuir nos tecidos orgânicos. Além disso, observou-se que ambos os compostos possuem baixa fração não ligada a proteínas. Essa fração livre é relevante porque apresenta maior interação com o alvo biológico (Daina; Michielin; Zoete, 2017). Quanto à permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), o PBT2 tende a apresentar baixa distribuição no cérebro ($\log BB < -1$), enquanto o PZQ pode exibir distribuição moderada. Ademais, ambos os compostos são capazes de penetrar no sistema nervoso central ($\log PS > -2$). Nos estudos de Silva *et al.*, (2023), a Plumbagina obteve resultados de distribuição semelhantes ao PBT2, exceto pela tendência de distribuição facilitada nos tecidos ($\log VDss = 0,14$) e forte ligação a proteína (0,48 Fu), o que pode dificultar sua distribuição quando comparada ao PBT2.

O metabolismo foi avaliado por meio da família dos citocromo P450, proteínas responsáveis pelo metabolismo de muitos fármacos, tornando-os mais facilmente excretáveis pelo organismo (Daina; Michielin; Zoete, 2017; Pires; Blundell; Ascher, 2015). Tanto o PBT2 quanto o PZQ foram classificados como não substratos da isoforma CYP2D6, mas considerados substratos da CYP3A4 (enzima que metaboliza diversos fármacos, ao ser inibida pode levar a toxicidade ou efeitos adversos pelo aumento do fármaco no corpo). Além disso, os compostos podem atuar ou não como inibidores de diferentes isoformas do citocromo P450. Em relação às isoformas CYP1A2 e CYP2C19, apenas o PBT2 comportou-se como não inibidor. Quanto às isoformas CYP2C9 e CYP3A4, o PBT2 foi classificado como inibidor (a CYP3A4 metaboliza o PBT2, portanto essa inibição pode resultar numa lentidão de seu metabolismo e consequentemente um maior tempo de ação, aumento da

concentração no sangue ou acúmulo), enquanto o PZQ foi considerado não inibidor. Por fim, no que diz respeito à isoforma CYP2D6, ambos os compostos não são inibidores. Nas pesquisas de Silva *et al.*, (2023), a Plumbagina, assim como PBT2 e PZQ foram considerados substratos da CYP2D6 e Plumbagina, bem como PBT2 foram inibidores da CYP3A4. Em relação às demais moléculas, Plumbagina e PBT2 tiveram resultados divergentes, todavia, os 3 compostos tendem a apresentar acúmulo de metabólitos no organismo, prolongando o efeito das formulações.

No quarto parâmetro analisado (excreção), PBT2 apresentou baixos valores de depuração total e não foi classificado como substrato do transportador de captação renal de cátions orgânicos 2 (OCT2), que desempenha papel importante na disposição e na depuração renal de fármacos e compostos endógenos (Pires; Blundell; Ascher, 2015). Em contrapartida, o PZQ exibiu altos valores de depuração total e mostrou ser substrato do OCT2. Na triagem de compostos esquistossomicida, Silva *et al.*, (2023) e Silva *et al.*, (2024) ao estudarem Plumbagina e Sanguinarina, respectivamente, reportaram resultados similares que PBT2 para excreção.

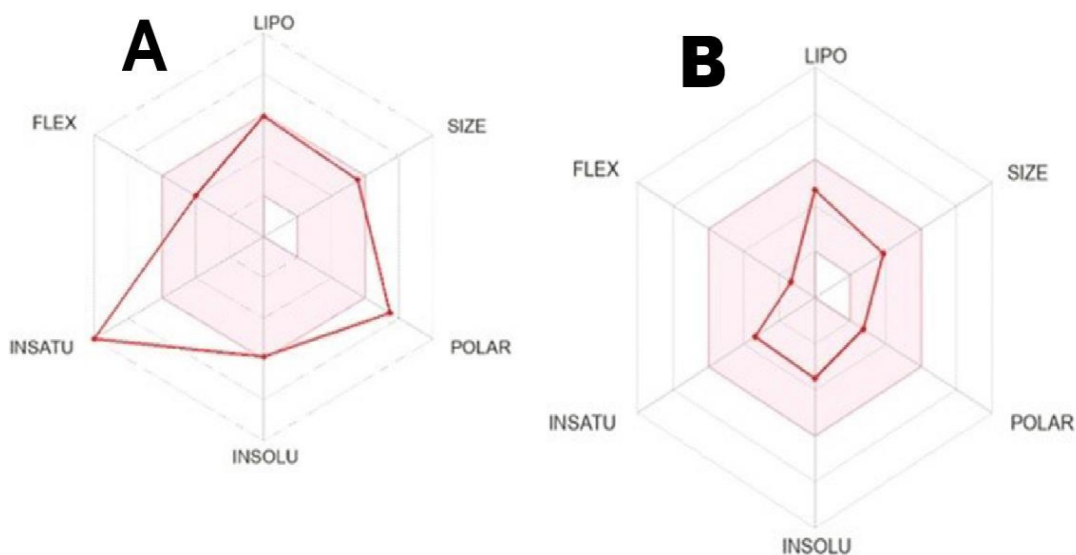
Por fim, avaliou-se a predição de toxicidade. PBT2 apresentou resultado positivo no teste de Ames, indicando potencial mutagênico (Pires; Blundell; Ascher, 2015); PZQ, por outro lado, não indicou potencial mutagênico. A dose terapêutica máxima recomendada (DTMR) fornece uma estimativa da dose tóxica limite de substâncias químicas para humanos. Ambas as moléculas apresentaram baixa DTM, ($\leq 0,477 \log (\text{mg/kg/dia})$). Em relação ao canal hERG, ambos os compostos foram classificados como não inibidores da isoforma hERG I. Quanto à isoforma hERG II, o PBT2 foi classificado como inibidor, diferentemente do PZQ, que permaneceu como não inibidor. Além disso, o PBT2 e o PZQ foram classificados não hepatotóxicos, importante tendo em vista a fisiopatologia da infecção com comprometimento no sistema hepático. Ademais, PBT2 e o PZQ não promovem aumento da irritabilidade cutânea. A toxicidade oral aguda em ratos (DL_{50}) e toxicidade oral crônica de PBT2 foi de 2,69 mol/kg e 1,17 log mg/kg pc/dia, respectivamente, valores semelhantes ao alcançados por PZQ. Ademais, o PBT2 e o PZQ demonstraram toxicidade contra *Tetrahymena pyriformis* ($\log \mu\text{g/L} > -0,5$). Por fim, no teste de toxicidade em peixes da espécie *Pimephales promelas* (minnow), o PBT2 apresentou alta toxicidade ($\log CL_{50} < -0,3$), enquanto o PZQ exibiu baixa toxicidade ($\log CL_{50} > -0,3$).

Ademais, o ADMET possui caráter preditivo e não determinante, sendo utilizado como etapa de triagem inicial. Dessa forma, o avanço do composto para ensaios

biológicos permite a confirmação experimental de sua atividade e segurança,

O PBT2 também foi analisado por meio do gráfico de Radar de Biodisponibilidade (**Figura 17**), gerado pela plataforma SwissADME, o qual correlaciona seis propriedades: tamanho da molécula, flexibilidade, solubilidade, lipofilicidade, saturação e polaridade. A área em rosa delimita as condições ideais de biodisponibilidade para a administração oral de um fármaco (Daina; Michielin; Zoete, 2017).

Figura 17. Análise de biodisponibilidade: gráficos de radar para o derivado PBT2 (A) e PZQ (B), respectivamente.



LIPO (lipofilicidade) = XLOGP3; SIZE (tamanho da molécula); POLAR (polaridade) = TPSA; INSOLU (insolubilidade); INSATU (insaturação) = fração de carbonos em sp³; FLEX (flexibilidade).

De acordo com a **Figura 17**, PBT2 apresentou valores de insolubilidade e polaridade fora da área desejada (2 violações), indicando que o derivado tiazólico não possui um bom perfil de biodisponibilidade. O PZQ apresentou um bom perfil de biodisponibilidade oral. No estudo de Silva *et al.*, (2023), a Plumbagina foi considerada um potencial composto para uso oral, embora tenha obtido superestimação no valor de instauração. Portanto, baseado na avaliação dos parâmetros farmacocinéticos e biodisponibilidade oral, PBT2 é considerado elegível para prosseguimento de estudos *in vitro* e *in vivo*.

5.2 AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA CITOTOXICIDADE EM CÉLULAS DE MAMÍFEROS

O PBT2 apresentou valores de CL_{50} de $27,84 \pm 3,4$ e $32,85 \pm 3,8$ contra esquistossômulos e vermes jovens, respectivamente (**Tabela 2**). De acordo com os critérios estabelecidos por Layoun *et al.* (2015), PBT2 foi classificado como ativo ($CL_{50} < 50 \mu M$). Esses valores de CL_{50} foram inferiores aos relatados anteriormente por Silva *et al.*, (2023) que obtiveram valores de CL_{50} superiores aos observados contra casais de vermes adultos, indicando menor eficácia contra estágios imaturos. Nossos resultados corroboram com Pereira *et al.*, (2019) quanto à viabilidade de *S. mansoni* exposto a diferentes derivados tiazólicos. Compostos com parâmetros farmacocinéticos favoráveis garantem melhor acesso ao alvo; além disso, a interferência em mais de uma via biológica do parasita e a redução de sua capacidade de compensação metabólica resultam em um CL_{50} mais baixa (Layoun *et al.*, 2015). A identificação de ação em diferentes estágios do *S. mansoni* pode superar a limitação do PZQ contra formas imaturas e ampliar a eficácia da quimioterapia em áreas endêmicas (Houlder *et al.*, 2025).

Tabela 2. Citotoxicidade em células primárias murinas e viabilidade celular em esquistossômulos e vermes jovens de *S. mansoni*.

Compostos	Esplenócito CC50 (μM)	Macrófagos peritoneais CC50 (μM)	S. masoni ($CL_{50} \mu M$)	
			Esquistossômulo	Jovem
PBT2	$193,9 \pm 8,4$	$277,5 \pm 11,6$	$27,84 \pm 3,4$	$32,85 \pm 3,8$
PZQ	$3,2 \pm 0,8$	>400	>10	>10

Nota: Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Ensaio de citotoxicidade utilizando esplenócitos e macrófagos peritoneais murinos revelaram baixa toxicidade para PBT2, com valores de CC_{50} variando de 193,9 e 297,3 μM para esplenócitos e macrófagos peritoneais, respectivamente (**Tabela 2**). Em contraste, o PZQ exibiu citotoxicidade acentuada em esplenócitos ($CC_{50} = 3,2 \pm 0,8 \mu M$). O PBT2 atendeu aos critérios de citotoxicidade ($CC_{50} > 100 \mu M$), indicando um perfil de segurança favorável.

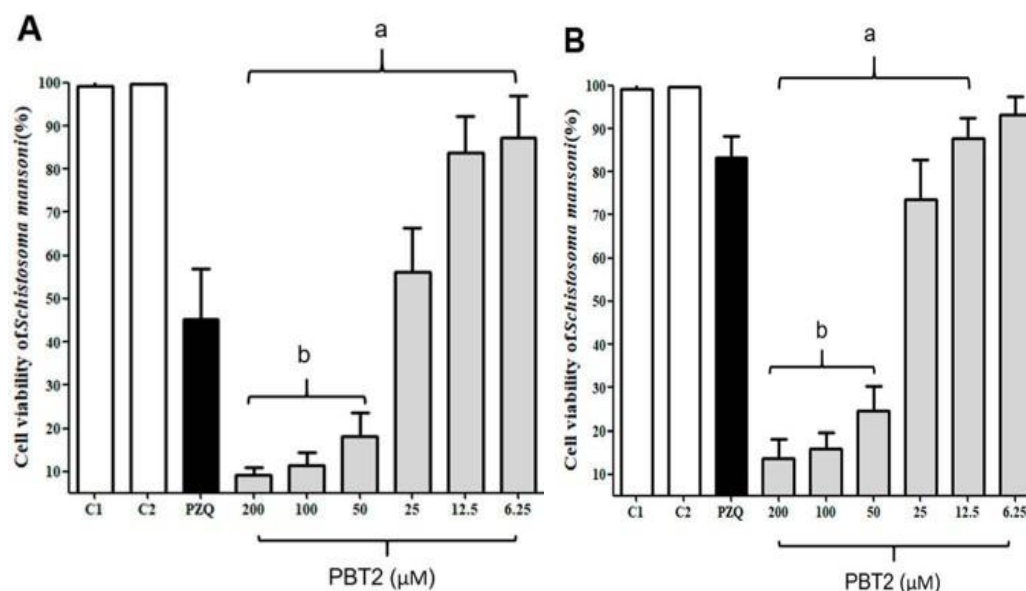
A ausência ou baixa citotoxicidade em células de mamíferos e a alta seletividade para o parasita são requisitos essenciais para candidatos esquistossomicidas (Houlder *et al.*, 2025; Silva *et al.*, 2023). Nos estudos de Silva *et*

al. (2023) com linhagens de células imortalizadas (RAW 264.7, fibroblastos, células Vero e células HepG2), o PBT2 também apresentou baixa citotoxicidade. Além disso, o derivado tiazólico não promoveu hemólise.

5.3 AVALIAÇÃO DA VIABILIDADE CELULAR *IN VITRO* DE PBT2 EM ESQUISTOSSÔMULOS E VERMES JOVENS

Os efeitos do PBT2 sobre a viabilidade celular do parasita estão apresentados na **Figura 18**. O derivado tiazólico induziu uma diminuição na viabilidade celular de forma dose-dependente, em ambos os estágios de desenvolvimento estudados (esquistossômulos e vermes jovens). Nos esquistossômulos, PBT2 diminuiu significativamente a viabilidade celular ($p < 0,001$). Nas concentrações de 200, 100 e 50 μM , a viabilidade foi reduzida em mais de 90% em comparação ao controle negativo (C2, $p < 0,001$; **Figura 18 A**). Na concentração de 25 μM , o PBT2 reduziu a viabilidade celular em 43,7%.

Figura 18: Efeito *in vitro* de PBT2 na viabilidade celular de esquistossômulos (A) e vermes jovens (B) de *Schistosoma mansoni*.



Controle 1 (C1): RPMI suplementado.

Controle 2 (C2): RPMI suplementado com 1,0% de DMSO

Os controles positivos foram tratados com praziquantel (PZQ, 10 μM).

A viabilidade foi expressa como média $\pm$ DP em porcentagem de viabilidade.

^a $p < 0,001$ em comparação com o controle negativo (C2).

^b $p < 0,001$ em comparação com o controle positivo PZQ.

Em vermes jovens, o PBT2 reduziu significativamente a viabilidade celular ($p <$

0,001) nas concentrações entre 12,5 e 200 μM , com reduções superiores a 80% nas concentrações de 50, 100 e 200 μM em comparação ao controle 2. Em concentrações mais baixas, o PBT2 diminuiu a viabilidade celular de maneira semelhante ao PZQ em esquistossômulos; efeito análogo foi observado em vermes jovens nas concentrações de 25 e 12,5 μM tratados com PBT2. Os parasitas expostos ao PZQ apresentaram valores de viabilidade de 45,2% em esquistossômulos e 83,2% em vermes jovens, o que está de acordo com sua atividade limitada contra estágios imaturos (**Figura 18**). Esses resultados são consistentes com os estudos de Talaam *et al.*, (2022), que destacam a ineficiência do PZQ na viabilidade celular de esquistossômulos e vermes jovens do *S. mansoni*. Contra pares de vermes adultos, Silva *et al.*, (2023) relataram que o PBT2 promoveu uma redução semelhante à do PZQ, nas concentrações de 200 e 100 μM após 120 h, de forma estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Os derivados tiazólicos têm características diversificadas com base nos seus diferentes radicais, interagindo de forma diferente com diferentes células em diferentes alvos. O tegumento do *S. mansoni* é rico em mitocôndrias e desempenha papel central no metabolismo energético, na proliferação celular, no reparo tecidual e na captação seletiva de fármacos pelo parasita; assim, perturbar essa função mitocondrial constitui um alvo promissor para compostos esquistossomicidas (Talaam *et al.*, 2022). A acentuada redução na viabilidade parasitária observada neste estudo sugere que o PBT2 induz disfunção mitocondrial, superando o PZQ nas condições avaliadas. Nossos resultados indicam que essa disfunção mitocondrial induzida pelo PBT2 decorre de sua interação com organelas ricas em ácidos nucleicos, desencadeando efeitos citotóxicos nos vermes, mecanismo já descrito anteriormente para outros candidatos esquistossomicidas (Amorim *et al.*, 2020; Pereira *et al.*, 2019; Rocha *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2023; Talaam *et al.*, 2022; Vajedpour *et al.*, 2024).

Tabela 3: Índice de seletividade de PBT2 e PZQ em células de esplenócitos e macrófagos peritoneais murinos.

Compostos	Esplenócitos (IS)		Macrófagos peritoneais (IS)	
	Esquistossômulo	Jovem	Esquistossômulo	Jovem
PBT2	6,96	5,9	9,96	8,44
PZQ	<0,32	<0,32	>40	>40

Nota: Resultados expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Os valores do índice de seletividade (IS) nos esplenócitos foram de 6,96 e 5,9 contra esquistossômulos e vermes jovens, respectivamente e de 9,96 e 8,44 em macrófagos peritoneais, respectivamente, ilustrado na **Tabela 3**. IS elevados sugerem um perfil de segurança favorável e de ampla janela terapêutica, reforçando o potencial do PBT2 como candidato promissor a fármaco esquistossomicida, corroborando com Silva *et al.* (2023), mas contra casais de vermes adultos. Nos estudos de Amorim *et al.* (2020), seu derivado tiazólico apresentou CL₅₀ de 29,44 µM contra vermes adultos e CC₅₀ de 179,44 µM em células Vero, resultando em IS de 6,09. Os ftalimido-tiazóis mostraram baixa citotoxicidade em macrófagos J774 (CC₅₀ de 125,6 a 1582,9 µM) (Barbosa *et al.*, 2019). A diversidade desses resultados evidencia a diversidade dos derivados tiazólicos, cujas variações estruturais modulam a atividade esquistossomicida e demonstram seu potencial como plataforma promissora para o desenvolvimento de alternativas farmacêuticas contra a infecção por *S. mansoni*.

A seleção da dose terapêutica é fundamental, pois, para os compostos tiazólicos, é necessário equilibrar o efeito biológico desejado com a tolerância toxicológica do organismo (Filho *et al.*, 2020). Diferentes cepas de *S. mansoni*, vias de administração e dosagens de um mesmo fármaco podem causar a respostas distintas (Filho *et al.*, 2020; Oliveira *et al.*, 2020). Os ensaios realizados por Silva *et al.*, (2023) destacam a segurança toxicológica e a seletividade de PBT2 sobre casais de vermes adultos de *S. mansoni* e nossos resultados complementam esses achados destacando o potencial do PBT2 contra vermes em estágios imaturos. Em seus estudos, a concentração capaz de promover citotoxicidade sobre diversas células de mamíferos esteve entre 2,73 até 10,20 vezes maior que a concentração inibitória para 50% (IC₅₀) de PBT2 (39,21 ± 1,0 µM), ademais PBT2 não exibiu atividade hemolítica *in vitro*.

5.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ESQUISTOSSOMICIDA *IN VITRO* DE PBT2 EM ESQUISTOSSÔMULOS DE PELE E VERMES JOVENS DE *SCHISTOSOMA MANSONI*.

De acordo com a **Tabela 4**, os esquistossômulos de pele do grupo controle negativo 1 e 2, *in vitro*, apresentaram nos tempos de 3, 6, 12 e 24 h, padrões normais de motilidade, caracterizados por movimentos coordenados ao longo do corpo, peristaltismo dos órgãos internos, adesão das ventosas à superfície da placa de

cultura, além da preservação da coloração e da integridade tegumentar, correspondente à pontuação 3. Esses achados estão em consonância com os descritos anteriormente em estudos que avaliaram a triagem *in vitro* de outros compostos com atividade esquistossomicida (Aires *et al.*, 2014; Silva *et al.*, 2023).

O PBT2 induziu efeitos esquistossomicidas significativos. Observou-se mortalidade total (escore 0) dos esquistossômulos após 3 h de exposição nas concentrações de 200 e 100 μM , caracterizada por ausência de motilidade corporal e de peristaltismo dos órgãos internos. Após 6 h, o PBT2 na concentração de 50 μM promoveu mortalidade de 82,9% dos esquistossômulos. Com 12 h de exposição, a mesma concentração (50 μM) resultou em mortalidade completa. Em 24 h, o PBT2 induziu 100% de mortalidade na concentração de 25 μM , enquanto na concentração de 12,5 μM causou efeitos subletais, reduzindo a motilidade para o escore 1,5. Em contraste, o PZQ na concentração de 50 mg/kg não induziu mortalidade nos esquistossômulos e promoveu apenas escores de 1,5.

Tabela 4: Índices de motilidade de esquistossômulos tratados com praziquantel (PZQ) e PBT2 após 3, 6, 12 e 24 h de incubação.

Grupos experimentais	Média ± Desvio Padrão e Percentagem (%) de Vermes Jovens nos Escores de Motilidade Após a Incubação											
	3 h			6 h			12 h			24 h		
	0	1,5	3	0	1,5	3	0	1,5	3	0	1,5	3
Controle 1			70 ± 0,0 (100 %)			70 ± 0,0 (100 %)			70 ± 0,0 (100 %)			70 ± 0,0 (100 %)
Controle 2			70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)
PZQ												
10 µM		70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)	
PBT2												
200 µM	70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)		
100 µM	70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)		
50 µM		70 ± 0,0 (100%)		56 ± 8,0 (82.9%)	14 ± 3,0 (17.1%)		70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)		
25 µM			70 ± 0,0 (100%)		33 ± 3,5 (47.2%)	37 ± 2,0 (52.8%)		70 ± 0,0 (100%)		70 ± 0,0 (100%)		
12.5 µM			70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)		50 ± 0,0 (71.4%)	
6.25 µM			70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)			70 ± 0,0 (100%)

Controle 1: Esquistossômulos incubados apenas em RPMI suplementado.

Controle 2: Esquistossômulos incubados em RPMI suplementado com 1,0% de DMSO.

Pontuação 3: Movimentos típicos ao longo do corpo; peristaltismo dos órgãos internos e ventosas aderidas às laterais e ao fundo da placa de cultura.

Pontuação 1,5: Movimento apenas nas extremidades (posterior e/ou anterior).

Pontuação 0: Ausência completa de movimentos e tegumento com ou sem alteração de cor.

A suscetibilidade *in vitro* de vermes jovens de *S. mansoni* ao PBT2 encontra-se na **Tabela 5**. Em todos os intervalos de tempo avaliados (3, 6, 12 e 24 h), os vermes jovens dos grupos controle 1 e 2 apresentaram padrões típicos de motilidade, correspondente à pontuação 3. Essas observações estão de acordo com as descritas anteriormente em estudos que avaliaram a triagem *in vitro* de compostos com atividade esquistossomicida (Silva *et al.*, 2023).

O PBT2 induziu efeito esquistossomicida sobre vermes jovens de *S. mansoni*. Observou-se escore 0 já às 3 h de exposição nas concentrações de 200 e 100 μM , caracterizada por ausência de motilidade corporal e de peristaltismo dos órgãos internos. Na concentração de 50 μM , o PBT2 reduziu a motilidade dos vermes jovens para o escore 1 em 100% dos parasitas após 12 h, com mortalidade total observada em 24 h. Em contraste, o PZQ não induziu mortalidade nos vermes jovens e promoveu apenas escores 1 de motilidade.

Como demonstrado em estudos anteriores, PZQ se mostrou ineficaz frente aos estágios imaturos do *S. mansoni*, tendo sua atividade restrita aos vermes adultos e ovos (Abd El Wahab *et al.*, 2021; Niu *et al.*, 2023). Essa limitação acende um alerta devido à pressão seletiva causada pelo fármaco e pelos mecanismos de adaptação e sobrevivência realizado pelo parasito no seu desenvolvimento até a fase adulta, perpetuando a patogenicidade e seu ciclo biológico, demonstrando, assim, a capacidade de causar doença e de dar continuidade ao seu ciclo biológico (Filho *et al.*, 2020).

Estudos anteriores conduzidos por Silva *et al.* (2023), avaliando também a atividade esquistossomicida, porém em vermes adultos, demonstraram que o PBT2 exibiu atividade esquistossomicida em *S. mansoni*, embora fora necessário concentrações mais altas e tempos de exposição mais longos em comparação com os observados no presente estudo. Nessa investigação, o PBT2 causou 100% de mortalidade a 200 μM em 3 h e a 100 μM em 6 h. No presente estudo, o derivado tiazólico exibiu atividade contra as fases imaturas de *S. mansoni* nas concentrações de 200 e 100 μM , alcançando mortalidade em 3 h, efeito também observado na concentração de 50 μM após 24 h. Adicionalmente, registrou-se uma redução acentuada da motilidade na concentração de 25 μM em 24 h, indicando efeito subletal e sugerindo pressão antiparasitária sustentada mesmo em baixas concentrações.

Tabela 5. Índices de motilidade de vermes jovens tratados com PZQ e PBT2 após 3, 6, 12 e 24 h de incubação.

Grupos experimentais	Média ± Desvio Padrão (DP) e porcentagem (%) de vermes jovens nos escores de motilidade após a incubação.															
	3 h				6 h				12 h				24 h			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Controle 1				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)
Controle 2				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)
PZQ																
10 µM		30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)		
PBT2																
200 µM	30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)			
100 µM	30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)			
50 µM		18 ± 4,0 (60%)	12 ± 3,0 (40%)			27 ± 2,5 (90%)	3 ± 0,0 (10%)			30 ± 0,0 (100%)			30 ± 0,0 (100%)			
25 µM				30 ± 0,0 (100%)			21 ± 2,0 (70%)	9 ± 2,0 (30%)			30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)	
12,5 µM				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)
6,25 µM				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)				30 ± 0,0 (100%)

Controle 1: Vermes jovens incubados apenas em RPMI suplementado.

Controle 2: Vermes jovens incubados em RPMI suplementado com 1,0% de DMSO.

Pontuação 3: Movimentos típicos ao longo do corpo; peristaltismo dos órgãos internos e ventosas aderidas às laterais e ao fundo da placa de cultura.

Pontuação 2: Movimentos reduzidos ao longo do corpo e peristaltismo reduzido.

Pontuação 1: Movimento apenas nas extremidades (posterior e/ou anterior).

Pontuação 0: Ausência completa de movimentos e tegumento com ou sem alteração de cor.

Estudos *in vitro* com outros derivados tiazólicos contra estágios imaturos do *S. mansoni* ainda são limitados. Rocha *et al.*, (2022) avaliaram tiossemicarbazona e tiazolidinona na concentração de 200 μ M, as quais promoveram 100% de mortalidade contra vermes jovens após 48 h. PBT2 obteve os mesmos 100% de mortalidade em 3 h na mesma concentração (200 μ M). Os aril-tiazóis a 50 μ M, estudados por Pereira *et al.*, (2019), causaram entre 50% e 75% de mortalidade contra esquistossômulos dentro de 120 h após a exposição. PBT2 obteve os mesmos 100% de mortalidade em 3h, porém nas concentrações de 200 e 100 μ M. Em comparação com outros derivados tiazólicos, o PBT2 exibiu potência superior, induzindo letalidade rápida em concentrações menores e períodos de incubação mais curtos. Esses achados destacam o PBT2 como candidato promissor e relevante em relação à terapêutica da esquistossomose em diferentes estágios de desenvolvimento do parasita.

5.5 AVALIAÇÃO *IN VIVO* DA CARGA DE OVOS DE *S. MANSONI* POR GRAMA DE FEZES

Os resultados pré-tratamento, através da quantificação de ovos eliminados nas fezes, destacam que não houve diferença estatística entre os grupos experimentais; com variação de 338,4 até 357,33 ovos por grama de fezes, evidenciando que a infecção ocorreu de forma homogênea entre os grupos experimentais. Por outro lado, a **tabela 6** mostra o efeito do PBT2 e PZQ sobre o número de ovos nas fezes e os resultados mostram redução de ovos eliminados nas fezes pós-tratamento. Os grupos tratados com PBT2 quando comparados ao grupo controle exibiram diferenças estatísticas ($p < 0,001$); a redução foi de 75,55%, 60,91% e 56,98% quando o tratamento foi realizado com as doses de 200 mg/kg, 100 mg/kg e 50 mg/kg, respectivamente. PBT2 na dose de 200 mg/kg exibiu redução dose-dependente ($p < 0,01$) quando comparada a dose de 50 mg/kg. Já o tratamento com 50 mg/kg de PZQ foi capaz de reduzir em 95,1% o número de ovos eliminados nas fezes.

Tabela 6. Efeitos do PBT2 e Praziquantel (PZQ) sobre a carga de ovos de *S. mansoni* eliminados nas fezes, eutanasiados 55 dias após infecção.

Grupos	Ovos por grama de fezes após tratamento	
	Média	Redução (%)
Controle	544,0 ± 83,14 ^{***}	-
PZQ		
50 mg/kg	26,67 ± 25,30	95,1
PBT2		
200 mg/kg	133,3 ± 34,18*	75,55
100 mg/kg	212,6 ± 46,84	60,91
50 mg/kg	234,0 ± 57,01	56,98

Os valores são expressos como a média de 10 camundongos ± desvio padrão.

^{***} $p < 0,001$, diferença significativa em comparação com os grupos tratados com PBT2.

* $p < 0,01$, diferença significativa em comparação com o grupo tratados com 50 mg/kg de PBT2.

Nossos achados indicam que PBT2 reduziu significativamente a carga de ovos eliminados nas fezes. Este resultado foi obtido através do método de Kato-Katz, uma técnica amplamente empregada para estimar a carga parasitária do hospedeiro definitivo, o efeito de compostos sobre a eliminação de ovos nas fezes, efeito ovicida, ou mesmo alterações fisiológicas sobre o sistema reprodutor de vermes machos e/ou fêmeas (McManus *et al.*, 2018). Ademais, é desejado que drogas esquistossomicidas reduzam ovos eliminados nas fezes.

Em nosso estudo, o tratamento resultou em uma redução da liberação de ovos nas fezes, o que é crucial para limitar a contaminação hídrica ambiental, a infecção por caramujos vetores e a posterior eliminação de cercárias e, consequentemente, interromper o ciclo biológico do *S. mansoni*, como propõe também, Silva *et al.* (2023). Este é o primeiro estudo *in vivo* que explora o efeito do PBT2 sobre o *S. mansoni*.

5.6 AVALIAÇÃO *IN VIVO* DA CARGA TOTAL DE VERMES MACHO E FÊMEA DE *S. MANSONI*

PBT2 promoveu redução dose-dependente na carga total de vermes e de vermes fêmeas (Tabela 7). O tratamento com PBT2 nas doses de 200 mg/kg, 100 mg/kg e 50 mg/kg promoveu uma redução significativa ($p < 0,001$) na carga total de vermes de 62,31%, 45,44% e 39,65% e na carga de vermes fêmeas de 57,49%, 45,62% e 42,18%, respectivamente. Apesar da elevada redução, não houve diferença estatística entre a carga total de vermes e vermes fêmeas quando o tratamento foi realizado com a mesma dose; sugerindo que PBT2 nas doses avaliadas exibem efeito

semelhante sobre vermes machos e fêmeas. Na comparação entre 100 mg/kg e 50mg/kg de PBT2 não exibiram diferença estatística na redução da carga total de vermes e de vermes fêmeas. Porém, quando comparadas as doses de 200 mg/kg e 50 mg/kg, houve diferença estatística significativa ($p < 0,01$) considerando a carga total de vermes (**Tabela 7**). Já o tratamento com PZQ reduziu em 99,08% e 98,42% a carga de vermes total e fêmea, respectivamente.

Tabela 7. Efeitos do PBT2 e Praziquantel (PZQ) na carga de vermes adultos (total e fêmeas), em camundongos portadores de *S. mansoni*, eutanasiados 55 dias após a infecção.

Grupos	Carga média de vermes			
	Total	Redução (%)	Fêmeas	Redução (%)
Controle 1	59,89 ± 6,9	-	27,9 ± 3,9	-
PZQ				
50 mg/kg	0,55 ± 0,73***	99,08	0,44 ± 0,53	98,42
PBT2				
200 mg/kg	22,57 ± 6,92***,a	62,31	11,86 ± 2,41***	57,49
100 mg/kg	32,67 ± 11,81***	45,44	15,17 ± 6,05***	45,62
50 mg/kg	36,14 ± 5,52***	39,65	16,13 ± 2,75***	42,18

Os valores são expressos como a média de 10 camundongos ± desvio padrão.

Controle 1 = grupos de animais infectados que receberam apenas solução salina estéril (300 µL)

*** $p < 0,001$: diferença significativa em comparação com o grupo controle 1.

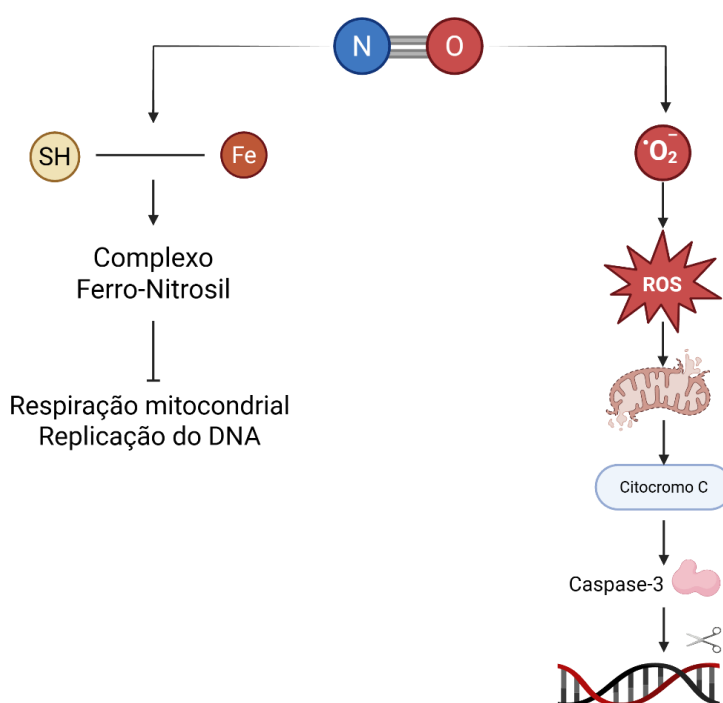
^a $p < 0,01$: diferença significativa em comparação com PBT2 a 50 mg/kg.

Embora PZQ seja o tratamento de escolha desde os anos 1970, seu mecanismo de ação exato ainda gera debate. No entanto, sabe-se que PZQ altera a homeostase de cálcio (Ca^{2+}) nos canais da subunidade beta de vermes adultos, o que provoca contrações musculares espasmódicas, paralisia e, por fim, a morte do parasita, seguida de danos graves ao tegumento (Silva *et al.*, 2023).

Até o momento ainda não se conhece o exato mecanismo que compostos tiazóis apresentam sobre o *S. mansoni*. No entanto, com base nos achados de Omar e Abdelal (2022), uma das hipóteses sobre o mecanismo de ação do PBT2 contra o *S. mansoni* pode está diretamente ligada à sua estrutura. A **Figura 19** ilustra o mecanismo de ação molecular do NO, resumidamente os radicais NO_2 atuam como subprodutos importantes do óxido nítrico (NO, espécies reativas de nitrogênio), uma molécula sintetizada durante infecções parasitárias com efeito sobre o estresse oxidativo, reduzindo sua reserva antioxidante.

O efeito microbicida do NO ocorre, de acordo com os autores, por meio de sua reação com grupos de ferro ou tiol presentes em proteínas. Essa interação resulta na formação de complexos ferro-nitrosila que inativam enzimas essenciais para a respiração mitocondrial e a replicação do DNA do parasita. Além disso, o NO pode reagir com o radical superóxido para gerar oxidantes reativos, capazes de causar danos celulares. Esse mecanismo foi sugerido *in vitro* para PBT2, onde nas concentrações de 200 μM e 100 μM , causou 100% e 87,5% de mortalidade de casais de vermes, respectivamente logo após 3 h de incubação (Silva *et al.*, 2023). Neste mesmo estudo, PBT2 reduziu a viabilidade mitocondrial, através do ensaio de MTT, sobre casais de vermes adultos, sem diferença estatística com os vermes incubados com PZQ, sugerindo afetar o funcionamento mitocondrial por meio da oxidação mediada pelo ciclo redox, induzindo a fragmentação internucleossômica do DNA, a liberação de citocromo C e a ativação da caspase-3, conforme reportado por Alves *et al.* (2021). Este mesmo mecanismo pode ser atribuído contra esquistossômulos e vermes jovens, desde que houve a mortalidade e a redução da viabilidade celular dos vermes.

Figura 19. Mecanismo de ação molecular do óxido nítrico

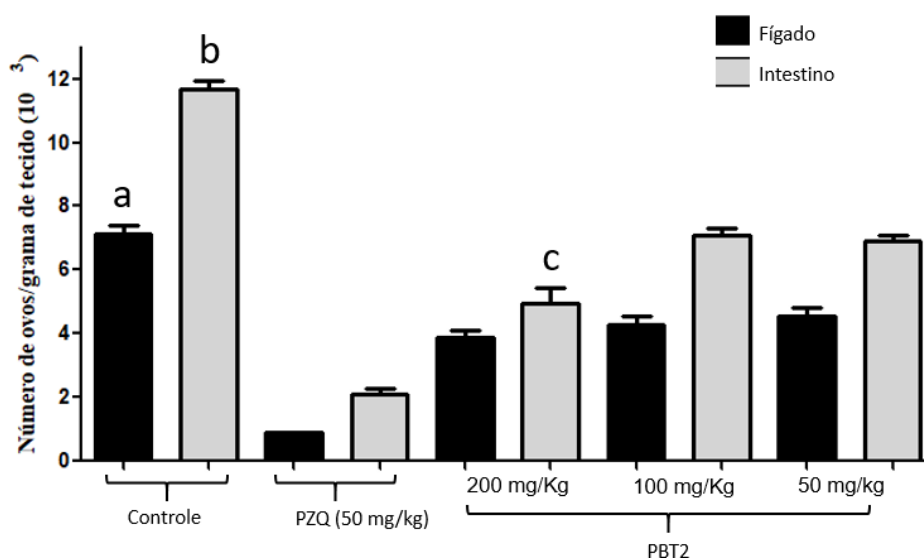


Fonte: O Autor (2026).

5.7 AVALIAÇÃO *IN VIVO* DA CARGA DE OVOS DE *S. MANSONI* EM TECIDO HEPÁTICO E INTESTINAL

Com relação a carga de ovos no tecido hepático, os grupos tratados com PBT2 exibiram redução estatisticamente significativa ($p < 0,001$) quando comparados ao grupo controle; por outro lado não houve diferença entre às diferentes doses de PBT2; redução que variou entre 45,79% e 36,38% (**Figura 20**). Já para o tecido intestinal, o tratamento com PBT2 foi capaz de reduzir a carga de ovos significativamente ($p < 0,001$), variando entre 57,68% e 38,60% quando comparados ao controle. Na comparação entre as doses, 200 mg/kg de PBT2 apresentou diferença estatística ($p < 0,01$) na redução de ovos no tecido intestinal quando comparada com 100 mg/kg e 50 mg/kg (**Figura 20**).

Figura 20. Carga de ovos de *S. mansoni* em tecido hepático e intestinal tratados com PBT2 e PZQ, em camundongos eutanasiados 55 dias após infecção.



Os valores são expressos como a média de 10 camundongos $\pm$ desvio padrão.

^a $p < 0,001$: diferença significativa em comparação com as doses de PBT2 em tecido hepático.

^b $p < 0,001$: diferença significativa em comparação com as doses de PBT2 de tecido intestinal.

^c $p < 0,01$: diferença significativa em comparação com as doses de 100mg/kg e 50mg/kg de PBT2.

Os resultados obtidos estão em concordância com resultados obtidos por Aires *et al.* (2014), em que seu composto reduziu a carga de ovos no tecido hepático em 40,22% quando administrado uma dose de 50 mg/kg de β -Lapachone quando comparado ao grupo controle, e Silva *et al.* (2023), que obteve redução de 64,14% e 80,5% na dose de 32 mg/kg de Plumbagina para tecido hepático e intestinal, respectivamente. Uma hipótese da natureza desses resultados é a atividade contra

fêmeas de *S. mansoni* afetar diretamente sua oviposição e redução ou até a ausência completa de ovos nos tecidos, como argumentado por Aires *et al.* (2014).

5.8 AVALIAÇÃO *IN VIVO* DO PADRÃO DE OVIPOSIÇÃO DE *S. MANSONI*

O oograma é considerado alterado quando há ausência de um ou mais estádios evolutivos dos ovos, quando há apenas redução, considera-se um oograma modificado. No presente estudo, o grupo controle apresentou um padrão de oviposição semelhante ao observado em animais infectados e não tratados, em concordância com os achados previamente descritos por Barbosa *et al.* (2019) e Silva *et al.* (2023). Com relação aos grupos tratados com PBT2 é possível identificar na **tabela 8** que não houve alteração, mas modificação no padrão de oviposição, através da redução de ovos imaturos e aumento de ovos maduros e mortos de forma dose-dependente.

Tabela 8: Efeitos do PBT2 e Praziquantel (PZQ) no padrão de oviposição de camundongos infectados por *S. mansoni*, eutanasiados após 55 dias de infecção.

Grupos	% de ovos por estágio de desenvolvimento		
	Imaturos	Maduros	Mortos
Controle 1	53,2 ± 6,1	41,8 ± 5,35	5,0 ± 1,0
PZQ			
50 mg/kg	0,0 ± 0,0	5,7 ± 1,63	94,2 ± 1,54
PBT2			
200 mg/kg	26,57 ± 7,93 ^a	53,71 ± 7,43 ^a	19,71 ± 2,69 ^a
100 mg/kg	34,71 ± 6,42 ^a	50,43 ± 8,12 ^b	14,86 ± 2,61 ^c
50 mg/kg	46,14 ± 3,71	42,29 ± 4,71	9,71 ± 1,7

^ap < 0,001: diferença significativa em comparação com o grupo controle para o mesmo estágio.

^bp < 0,1: diferença significativa em comparação com o grupo controle para o mesmo estágio.

^cp < 0,01: diferença significativa em comparação com o grupo controle para o mesmo estágio.

É sugerido que PBT2 possa ter interrompido a postura de ovos imaturos, através de alterações sobre o aparelho reprodutor de vermes machos ou fêmeas ou impedindo o pareamento dos casais residuais, particularmente nas doses de 200 mg/kg e 100 mg/kg que causaram redução significativa ($p < 0,001$) de ovos imaturos. Já o aumento de ovos maduros pode ser atribuído a continuidade no desenvolvimento dos ovos já depositados no tecido intestinal por vermes fêmeas não sensibilizadas, ou por não sofrer a ação ovicida. Houve aumento de 53,71% ($p < 0,001$) e 50,43% ($p < 0,01$) de ovos maduros quando o tratamento foi realizado nas doses de 200 mg/kg e 100 mg/kg, respectivamente. Nas doses de 200 mg/kg, 100 mg/kg e 50 mg/kg, os percentuais de ovos mortos encontrados no tecido intestinal foram de 19,71% ($p < 0,001$), 14,86%

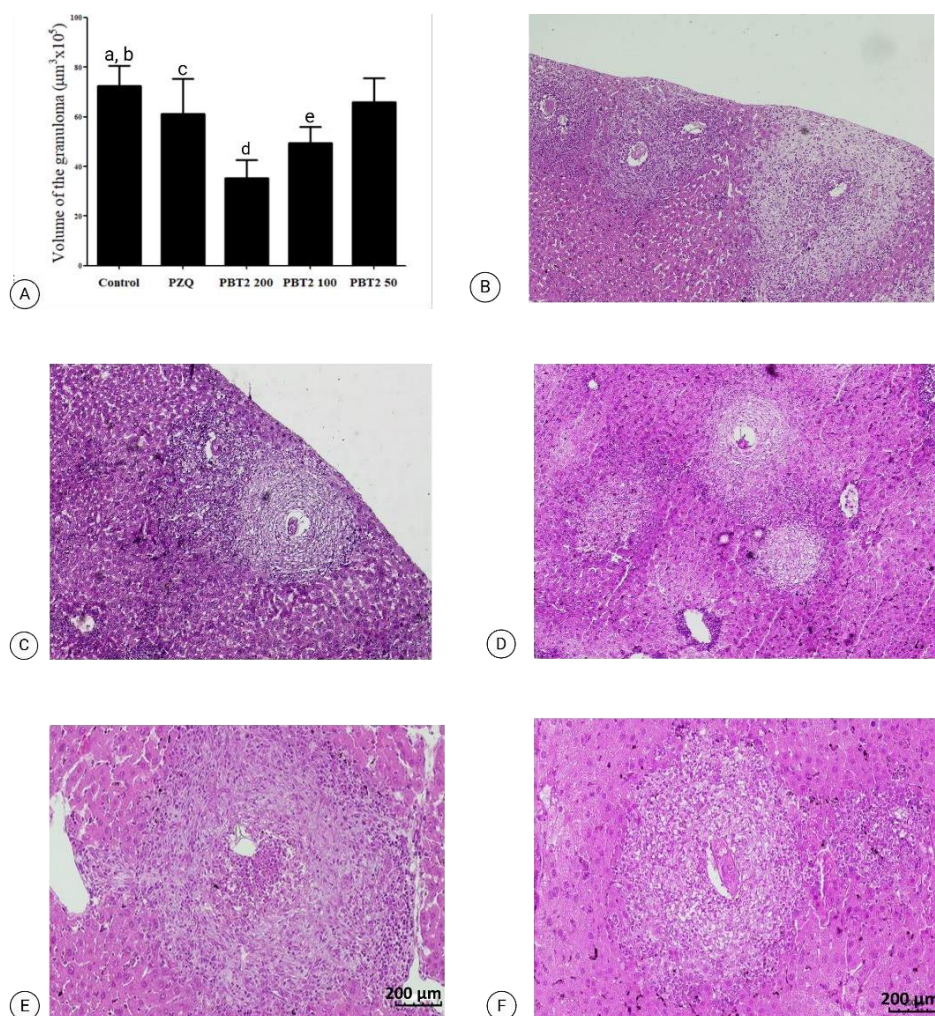
($p < 0,01\%$) e 9,71%, respectivamente. Estes resultados sugerem que PBT2 exibiu um leve efeito ovicida, causando mortalidade dose-dependente quando comparado aos resultados alcançados por PZQ que foi capaz de causar 94,2% de mortalidade dos ovos. Os resultados estão em concordância com os estudos de Silva *et al.* (2023), no qual PZQ obteve 97,63% de mortalidade dos ovos para a mesma dose.

Na infecção pelo *S. mansoni*, o desenvolvimento da patologia está intimamente ligado à deposição de ovos nos tecidos. Nesse contexto, estratégias terapêuticas que visam a redução do acúmulo de ovos no fígado e nos intestinos, ou que alteram o padrão de oviposição, são consideradas cruciais (Aires *et al.*, 2014). A diminuição da carga de ovos depositados tem um impacto direto no prognóstico da doença, uma vez que a menor carga ovipostural atenua a resposta inflamatória granulomatosa crônica, a hipertensão portal e o risco de fibrose irreversível, fenômenos que são os principais responsáveis pela morbidade e mortalidade (Buonfrate *et al.*, 2025; Vale *et al.*, 2017). O PBT2, por sua vez, apresentou promissor efeito no que tange a diminuição da carga de ovos nos tecidos hepático e intestinal, bem como exibiu característica ovicida leve e expressiva diminuição da carga de ovos imaturos no intestino.

5.9 AVALIAÇÃO HISTOLOGIA E HISTOMORFOMETRIA DE GRANULOMAS HEPÁTICOS MANSÔNICOS

O tratamento com PBT2 reduziu significativamente ($p < 0,001$) o volume dos granulomas hepáticos nas doses de 200 e 100 mg/kg quando comparados ao grupo controle infectado, de acordo com a **Figura 21 A**. O grupo tratado com PBT2 na dose de 200 mg/kg apresentou volume médio de granuloma hepático de $35,29 \mu\text{m} \times 10^5$, enquanto PBT2 na dose de 100 mg/kg teve média de $49,47 \mu\text{m} \times 10^5$, já PBT2 na dose de 50 mg/kg obteve volume de granuloma médio de $66,05 \mu\text{m} \times 10^5$, valor não estatisticamente significativo quando comparado ao controle, que por sua vez obteve média de $72,49 \mu\text{m} \times 10^5$.

Figura 21. Gráfico de volume médio de granulomas hepáticos (A) e imagens de histologia de granulomas hepáticos em camundongos tratados com PBT2 nas doses de 200 (B), 100 (C) e 50 (D) mg/kg, grupo controle negativo (E) PZQ (F), eutanasiados após 55 dias de infecção.



^a $p < 0,001$, diferença estatística comparado ao PBT2 nas doses de 200 e 100 mg/kg;

^b $p < 0,05$, diferença estatística comparado ao PZQ;

^c $p < 0,001$, diferença estatística comparado ao PBT2 na dose de 200 mg/kg;

^d $p < 0,01$, diferença estatística comparado ao PBT2 nas doses de 100 e 50 mg/kg;

^e $p < 0,05$, diferença estatística comparado ao PZQ e PBT2 na dose de 50 mg/kg.

PBT2 na dose de 200 mg/kg quando comparado às doses de 100 e 50 mg/kg obteve significância estatística de $p < 0,01$ e $p < 0,001$, respectivamente. Além disso, PBT2 na dose de 100 mg/kg também apresentou diferença estatística ($p < 0,05$) quando comparado a dose de 50 mg/kg do mesmo derivado. O tratamento com PZQ resultou em volume médio de granuloma hepático de $61,15 \mu\text{m} \times 10^5$, sinalizando diferença significativa quando comparado ao grupo controle ($p < 0,01$). Entretanto, PZQ quando

comparado aos grupos tratados com PBT2, o derivado tiazólico nas doses de 200 e 100 mg/kg apresentaram diferença estatisticamente significativa de $p < 0,001$ e $p < 0,01$, respectivamente e na dose de 50 mg/kg não obteve diferença significativa com PZQ.

A resposta granulomatosa ao redor dos ovos depositados no tecido hepático é a consequência mais preocupante na infecção por *S. mansoni* (Buonfrate *et al.*, 2025), portanto é desejável que um candidato a fármaco esquistossomicida atue na modulação de granulomas no curso da doença, seja diminuindo a quantidade de ovos depositados no tecido hepático, diminuindo o tamanho da inflamação dos granulomas formados e/ou atuando na resposta inflamatória presente no processo fibrótico, dessa forma oferecendo um efeito hepatoprotetor (Bakery *et al.*, 2022).

Silva *et al.* (2023) e Bakery *et al.* (2022) estudaram os efeitos da Plumbagina *in vivo* na modulação do granuloma hepático em camundongos infectados por *S. mansoni*, obtendo redução no tamanho dos granulomas de 49,56%, 57,63% e 71,21% quando tratados com doses de 8, 16 e 32 mg/kg, respectivamente, nos estudos de Silva *et al.* e de 62,23% nos estudos de Bakery *et al.* ($p < 0,001$). Em nosso estudo, PBT2 promoveu redução nos volumes médios de granuloma de 51,31% e de 31,75% nas doses de 200 e 100 mg/kg ($p < 0,001$), respectivamente. Bakery *et al.* (2022) ainda sugere que seu efeito protetor histológico seja decorrente da modulação de citocinas pró e anti-inflamatórias e redução de radicais livres, fundamentais na limitação do dano celular ao órgão e fibrose.

Da mesma forma, Soares *et al.* (2023) estudou o efeito da β -Lapachona: M β CD, outra molécula semi-sintética, no granuloma esquistossomal, obtendo uma redução significativa 38.68% e 37.12% no tamanho dos granulomas na dose de 100 mg/kg e 50 mg/kg, respectivamente, quando comparado ao grupo controle. Assim como sugeriu Soares *et al.* (2023), PBT2 modulou a população celular do granuloma hepático ao redor do ovo, diminuindo a população linfocitária e de polimorfonucleares que secretam IL-4 e IL-13 estimulando paralelamente o aumento da migração de macrófagos, os quais secretam fatores de crescimento (TGF- β) que estimulam a proliferação e ativação de fibroblastos, que por sua vez secretam colágeno e outros componentes da matriz extracelular de forma circunscrita e na região mediana dos granulomas, como pode ser visto na **Figura 21 B e C**. Por outro lado, o grupo controle exibiu granulomas agudo do tipo exsudativo, caracterizado por intensa inflamação granulomatosa constituída por linfócitos e polimorfonucleares Figura 21 E. O tratamento com PZQ promoveu granulomas do tipo produtivo com redução da inflamação e depósito de colágeno ao

redor do granuloma. Figura 21 F.

Estudos com moléculas tiazólicas estruturalmente semelhante ao PBT2 são escassos, como solução, a integração com outros tipos de derivados tiazólicos reportados na literatura se faz necessário. Desta forma, Barbosa *et al.* (2019) estudou a atividade *in vivo* de derivados de ftalimido-tiazóis em camundongos Balb/c e dosou os níveis de hidroxiprolina para analisar o grau de fibrose do tecido hepático dos animais tratados com a molécula 2m, não obtendo resultados estatisticamente significantes entre o grupo controle e os grupos tratados com 2m e PZQ, embora tenha modulado outros critérios parasitológicos de forma satisfatória, como redução na carga de vermes. PBT2 além de diminuir a carga parasitária *in vivo* nos animais infectados também diminuiu o volume dos granulomas advindo dos ovos desses vermes adultos.

6 CONCLUSÕES

- PBT2 violou duas regras no gráfico de biodisponibilidade oral, mas apresentou bons parâmetros de predição das propriedades farmacocinéticas de ADMET, justificando a continuidade das investigações *in vitro* e *in vivo*.
- PBT2 não exibiu efeito citotóxico sobre células primárias murinas (macrófagos peritoneais e esplenócitos);
- *In vitro*, PBT2 reduziu de forma estatisticamente significativa a viabilidade celular dos vermes
- PBT2 exibiu índice de seletividade cerca de 7 vezes mais para vermes imaturos que células primárias murinas;
- *In vitro*, PBT2 apresentou atividade esquistossomicida contra esquistossômulo de pele e vermes jovens com mortalidade e alterações na motilidade de forma dose e tempo dependente.
- *In vivo*, PBT2 apresentou redução da carga parasitária (total e fêmeas), associada à diminuição da eliminação de ovos nas fezes e da deposição dos ovos nos tecidos hepático e intestinal. Além disso, promoveu modificação no padrão de oviposição de forma dose-dependente;
- PBT2 promoveu redução no volume médio e na inflamação dos granulomas hepáticos.

Tais achados reforçam o potencial do PBT2 como candidato promissor no desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas e o uso de tecnologias farmacêuticas para a produção de formulações com PBT2. Nesse sentido, o derivado tiazólico PBT2 se destaca como alvo para investigações adicionais, voltadas à elucidação de seu mecanismo de ação, à otimização de regimes de tratamento e à avaliação de sua segurança toxicológica em modelos pré-clínicos.

REFERÊNCIAS

1. ABD EL WAHAB, W. M. *et al.* Ginger (*Zingiber Officinale*)-derived nanoparticles in *Schistosoma mansoni* infected mice: Hepatoprotective and enhancer of etiological treatment. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 15, n. 5, p. e0009423, 2021.
2. AIRES, A. L. *et al.* β -Lapachone: a naphthoquinone with promising antischistosomal properties in mice. **Phytomedicine**, [S. l.], v. 21, p. 261-267, 2014.
3. ALMUTAIRI, T. *et al.* Exploring the antiparasitic activity of tris-1,3,4-thiadiazoles against *Toxoplasma gondii*-infected mice. **Molecules**, [S. l.], v. 27, n. 7, p. 2246, 2022.
4. ALQAHTANI, A. M.; BAYAZEED, A. A. Synthesis and antiproliferative activity studies of new functionalized pyridine linked thiazole derivatives. **Arabian Journal of Chemistry**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 102914, 2021.
5. ALVES, J. E. F. *et al.* Novel indole-thiazole and indole-thiazolidinone derivatives as DNA groove binders. **International Journal of Biological Macromolecules**, [S. l.], v. 170, p. 622-635, 2021.
6. AMORIM, C. R. *et al.* Schiff bases of 4-Phenyl-2-Aminothiazoles as hits to new antischistosomal: Synthesis, *in vitro*, *in vivo* and *in silico* studies. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 150, p. 105371, 2020.
7. ARAÚJO, N. L. N. *et al.* Thiophene-thiosemicarbazone derivative (L10) exerts antifungal activity mediated by oxidative stress and apoptosis in *C. albicans*. **Chemico-Biological Interactions**, [S. l.], v. 320, p. 109028, 2020.
8. ARSHAD, M. F. *et al.* Thiazole: A Versatile Standalone Moiety Contributing to the Development of Various Drugs and Biologically Active Agents. **Molecules**, [S. l.], v. 27, n. 13, p. 3994, jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules27133994>. Acesso em: 28 abr. 2026.
9. BARBOSA, C. S. *et al.* Insalubrious touristic environments and schistosomiasis transmission in Pernambuco, Brazil. **Revista Ambiente & Água**, Taubaté, v. 13, n. 3, p. 1-9, 2018.
10. BAKERY, H. H. *et al.* Anti-inflammatory, antioxidant, anti-fibrotic and schistosomicidal properties of plumbagin in murine schistosomiasis. **Parasite**

- Immunology**, [S. I.], v. 44, n. 11, p. e12945, nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/pim.12945>. Acesso em: 9 jun. 2026.
11. BARBOSA, M. O. *et al.* Schistosomicidal and prophylactic activities of phthalimido-thiazoles derivatives on schistosomula and adult worms. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. I.], v. 133, p. 15-27, 2019.
 12. BERGER, D. J. *et al.* Extensive transmission and variation in a functional receptor for praziquantel resistance in endemic *Schistosoma mansoni*. **bioRxiv [Preprint]**, 2024. DOI: 10.1101/2024.08.29.610291.
 13. BRASIL. Ministério da Saúde. **Esquistossomose**. Brasília: Ministério da Saúde, [2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/esquistossomose>. Acesso em: 7 abr. 2026.
 14. BUONFRATE, D. *et al.* Human schistosomiasis. **The Lancet**, [S. I.], v. 405, n. 10479, p. 658-670, 2025.
 15. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Schistosomiasis**. Georgia: CDC, 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/schistosomiasis/index.html>. Acesso em: 7 abr. 2026.
 16. CHEEVER, A. W. Conditions affecting the accuracy of potassium hydroxide digestion techniques for counting *Schistosoma mansoni* eggs in tissues. **Bulletin of the World Health Organization**, Genebra, v. 39, p. 328-331, 1968.
 17. CIOLI, D. *et al.* Schistosomiasis control: praziquantel forever? **Molecular and Biochemical Parasitology**, [S. I.], v. 195, n. 1, p. 23-29, 2014.
 18. CRELLEN, T. C. *et al.* Reduced Efficacy of Praziquantel Against *Schistosoma mansoni* Is Associated With Multiple Rounds of Mass Drug Administration. **The Journal of Infectious Diseases**, [S. I.], v. 223, n. 4, p. 642-652, 2021.
 19. CRISTOVAO-SILVA, A. C. *et al.* *Trypanosoma cruzi* killing and immune response boosting by novel phenoxyhydrazine-thiazole against Chagas disease. **Experimental Parasitology**, [S. I.], v. 261, p. 108749, 2024.
 20. DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, [S. I.], v. 7, p. 42717, mar. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep42717>. Acesso em: 3 maio 2026.
 21. DÍAZ, A. V. *et al.* Reaching the World Health Organization elimination targets for schistosomiasis: the importance of a One Health perspective. **Philosophical**

- Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, [S. I.], v. 378, n. 1887, p. 20220274, 2023.
22. EASTHAM, G. *et al.* Praziquantel resistance in schistosomes: a brief report. **Frontiers in Parasitology**, [S. I.], v. 3, p. 1471451, 2024.
 23. FACCHINI, L. A. *et al.* Assessment of a Brazilian public policy intervention to address schistosomiasis in Pernambuco state: The SANAR program, 2011-2014. **BMC Public Health**, [S. I.], v. 18, n. 1, p. 111, 2018.
 24. FERRAZ, L. R. M. *et al.* Drug associations as alternative and complementary therapy for neglected tropical diseases. **Acta Tropica**, [S. I.], v. 225, p. 106210, 2022.
 25. FILHO, C. A. L. M. *et al.* In vitro and in vivo activities of multi-target phthalimido-thiazoles on *Schistosomiasis mansoni*. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. I.], v. 146, p. 105236, 2020.
 26. GOMES, E. C. S. *et al.* Malacological, socio-environmental evaluation, and evidence of local transmission and maintenance of schistosomiasis in an urban area of Northeast Brazil. **Acta Tropica**, [S. I.], v. 252, p. 107145, 2024.
 27. GOMHA, S. M. *et al.* Thiazole-Based Thiosemicarbazones: Synthesis, Cytotoxicity Evaluation and Molecular Docking Study. **Drug Design, Development and Therapy**, [S. I.], v. 15, p. 659-677, fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S291579>. Acesso em: 28 abr. 2026.
 28. HOFFMAN, W. A. The sedimentation-concentration method in schistosomiasis mansoni. **Puerto Rico Health Sciences Journal**, San Juan, v. 9, p. 281-298, 1934.
 29. HOULDER, E. L. *et al.* Pre-clinical studies of *Schistosoma mansoni* vaccines: A scoping review. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [S. I.], v. 19, n. 6, p. e0012956, 2025.
 30. KALITA, T. *et al.* A Review on Synthetic Thiazole Derivatives as an Antimalarial Agent. **Current Drug Discovery Technologies**, [S. I.], v. 21, n. 5, p. e240124226141, 2024.
 31. KATZ, N.; CHAVES, A.; PELLEGRINO, J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in *Schistosomiasis mansoni*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [S. I.], v. 14, n. 6, p. 397-400, 1972.
 32. KUMAR, A.; DEBNATH, U.; ROY, K. Thiazole Scaffold-based Anti-Tubercular Agents: A Review on Synthesis and Structural Modifications. **Synlett**, [S. I.], v.

- 36, n. 4, p. 288-297, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/a-2637-7462>. Acesso em: 5 maio 2026.
33. JACOB, T. T. *et al.* Anti-inflammatory activity of novel thiosemicarbazone compounds indole-based as COX inhibitors. **Pharmacological Reports**, [S. l.], v. 73, n. 3, p. 907-925, 2021.
34. LAMBERTON, P. H. *et al.* Praziquantel decreases fecundity in *Schistosoma mansoni* adult worms that survive treatment. **Infectious Diseases of Poverty**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 110, 2017.
35. LAYOUN, A. *et al.* Isolation of murine peritoneal macrophages to carry out gene expression analysis upon Toll-like receptors stimulation. **Journal of Visualized Experiments**, [S. l.], n. 98, p. e52749, 2015.
36. MALLAPPA, C. *et al.* Recent advances in the synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds via multicomponent reaction and their emerging biological applications: a review. **Journal of the Iranian Chemical Society**, [S. l.], v. 22, p. 1-33, 2025.
37. MARC, G. *et al.* Phenolic Thiazoles with Antioxidant and Antiradical Activity. **Antioxidants**, [S. l.], v. 10, n. 11, p. 1707, 2021.
38. MCMANUS, D. P. *et al.* Schistosomiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 13, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0013-8>. Acesso em: 11 mar. 2026.
39. MENDONÇA, A. M. B. *et al.* The susceptibility of recent isolates of *Schistosoma mansoni* to Praziquantel. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 58, n. 7, p. 1-6, 2016.
40. NASCIMENTO, G. L. *et al.* The cost of a disease targeted for elimination in Brazil: the case of schistosomiasis mansoni. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 114, p. e180347, 2019.
41. NIU, Z. X. *et al.* Application and synthesis of thiazole ring in clinically approved drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 250, p. 115172, 2023.
42. NORIEGA, S. *et al.* The Diverse Biological Activity of Recently Synthesized Nitro Compounds. **Pharmaceuticals**, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 717, 2022.
43. OLIVEIRA, F. G. B. *et al.* Structural design, synthesis and pharmacological evaluation of thiazoles against *Trypanosoma cruzi*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 141, p. 346-361, 2017.

44. OLIVEIRA, J. F. *et al.* Synthesis of thiophene-thiosemicarbazone derivatives and evaluation of their in vitro and in vivo antitumor activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 104, p. 148-156, 2015.
45. OLIVEIRA, V. V. G. *et al.* Study of in vitro biological activity of thiazoles on *Leishmania (Leishmania) infantum*. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, [S. l.], v. 22, p. 414-421, 2020.
46. OLIVIER, L.; STIREWALT, M. A. An Efficient Method for Exposure of Mice to Cercariae of *Schistosoma mansoni*. **The Journal of Parasitology**, [S. l.], v. 38, n. 1, p. 19-23, 1952.
47. OMAR, M.; ABDELAL, H. O. Nitric oxide in parasitic infections: a friend or foe? **Journal of Parasitic Diseases**, [S. l.], v. 46, n. 4, p. 1147-1163, 2022.
48. OUF, S. A. *et al.* Synthesis, Characterization, and Antifungal Activity Evaluation of Some Novel Arylazothiazoles. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, [S. l.], v. 55, n. 1, p. 258-264, 2017.
49. PELLEGRINO, J. *et al.* New approach to the screening of drugs in experimental Schistosomiasis mansoni in mice. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S. l.], v. 11, p. 201-215, 1962.
50. PELLEGRINO, J.; SIQUEIRA, A. F. Técnica de perfusão para colheita de *Schistosoma mansoni* em cobaias experimentalmente infestadas. **Revista Brasileira de Malariologia e Doenças Tropicais**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 4, p. 589-597, 1956.
51. PEREIRA, A. S. A. *et al.* In vitro activity of aryl-thiazole derivatives against *Schistosoma mansoni* schistosomula and adult worms. **PLoS One**, [S. l.], v. 14, n. 11, p. e0225425, 2019.
52. PEREIRA, P. S. *et al.* Thiazolidinedione and thiazole derivatives potentiate norfloxacin activity against NorA efflux pump. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 27, p. 3797-3804, 2019.
53. PERNAMBUCO. Secretaria de Saúde. **Pernambuco destaca ações de enfrentamento às Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs)**. Recife, [2025]. Disponível em: <https://portal.saude.pe.gov.br/>. Acesso em: 19 set. 2025.
54. PETROU, A.; FESATIDOU, M.; GERONIKAKI, A. Thiazole Ring-A Biologically Active Scaffold. **Molecules**, [S. l.], v. 26, n. 13, p. 3166, maio 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26113166>. Acesso em: 28 abr. 2026.

55. PICA-MATTOCCIA, L.; CIOLI, D. Sex - and stage-related sensitivity of *Schistosoma mansoni* to *in vivo* and *in vitro* praziquantel treatment. **International Journal for Parasitology**, [S. l.], v. 34, n. 4, p. 527-533, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2003.12.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020751903003643>. Acesso em: 21 jan. 2026.
56. PIRES, D. E.; BLUNDELL, T. L.; ASCHER, D. B. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. **Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 58, n. 9, p. 4066-4072, maio 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>. Acesso em: 3 maio 2026.
57. RAMALHO-PINTO, F. J. *et al.* Defined conditions for the transformation of *Schistosoma mansoni* cercariae into schistosomula *in vitro*. **Experimental Parasitology**, [S. l.], v. 36, n. 3, p. 360-372, 1974.
58. ROCHA, J. V. R. d. *et al.* Thiazole as a Promising Scaffold for the Treatment of Schistosomiasis: *In Vitro* and *In Vivo* Activity Against Different Developmental Stages of *Schistosoma mansoni*. **Pharmaceuticals**, [S. l.], v. 19, n. 420, p. 1-15, 2026. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph19030420>. Acesso em: 5 mar. 2026.
59. ROCHA, R. E. T. *et al.* Synthesis, *in vitro* schistosomicidal activity and ultrastructural alterations caused by thiosemicarbazones and thiazolidinones against juvenile and adult *Schistosoma mansoni* worms. **Molecular and Biochemical Parasitology**, [S. l.], v. 252, p. 111520, 2022.
60. ROSADA, B. *et al.* Benzo[b]thiophene-thiazoles as potent anti-*Toxoplasma gondii* agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 184, p. 111765, 2019.
61. SAINI, H. *et al.* Thiazole derivatives in cancer therapy: mechanistic insights, bioactivity, and future perspective. **Future Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 17, n. 16, p. 2021-2042, 2025.
62. SCARIM, C.; CHUNG, M. The use of heterocyclic-based azo compounds [...] for the treatment of neglected tropical disease caused by *Schistosoma mansoni*. **European Journal of Medicinal Chemistry Reports**, [S. l.], v. 1, p. 100001, 2021.

63. SHARMA, H. *et al.* Synthesis And Pharmacological Evaluation Of Novel Thiazole Derivatives. **Journal of Neonatal Surgery**, [S. I.], v. 14, p. 132-139, 2025.
64. SILVA, B. M. *et al.* Persistence of Schistosomiasis-Related Morbidity in Northeast Brazil: An Integrated Spatio-Temporal Analysis. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, [S. I.], v. 6, n. 4, p. 193, 2021.
65. SILVA JUNIOR, F. P. *et al.* Novel 1H-1,2,3-Triazole Derivatives of Praziquantel with TRPMPZQ Modulatory Activity. **ACS Infectious Diseases**, [S. I.], 2024. DOI: 10.1021/acsinfecdis.5c00914.
66. SILVA, D. V. S. P. D. *et al.* *In vitro* activity, ultrastructural analysis and *in silico* pharmacokinetic properties (ADMET) of thiazole compounds against adult worms of *Schistosoma mansoni*. **Acta Tropica**, [S. I.], v. 245, p. 106965, set. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2023.106965>. Acesso em: 12 mar. 2026.
67. SILVA, L. M. N. *et al.* Plumbagin: A Promising In Vivo Antiparasitic Candidate against *Schistosoma mansoni*. **Biomedicines**, [S. I.], v. 11, n. 9, p. 2340, 2023.
68. SILVA, M. S. M. *et al.* Sanguinarine: an alkaloid with promising *in vitro* and *in vivo* antiparasitic activity against different developmental stages of *Schistosoma mansoni* and *in silico* pharmacokinetic properties (ADMET). **Parasitology Research**, [S. I.], v. 123, n. 2, p. 143, fev. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00436-024-08153-w>. Acesso em: 12 mar. 2026.
69. SILVA, V. G. M. *et al.* New series of 3-pyridyl-1,3-thiazoles: *In vitro* and *in vivo* anti-Trypanosomatidae profile. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S. I.], v. 284, p. 117191, 2025.
70. SMITHERS, S. R.; TERRY, R. J. The infection of laboratory hosts with cercariae of *Schistosoma mansoni* and the recovery of the adult worms. **Parasitology**, [S. I.], v. 55, n. 4, p. 695-700, nov. 1965. DOI: 10.1017/s0031182000086248. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4957633/>. Acesso em: 16 jan. 2026.
71. SOARES, R. N. *et al.* Evaluation of β -lapachone-methyl- β -cyclodextrin inclusion complex prepared by spray drying and its application against different developmental stages of *Schistosoma mansoni* in murine model. **Chemico-Biological Interactions**, [S. I.], v. 373, p. 110374, mar. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110374>. Acesso em: 9 jun. 2026.

72. SUMMERS, S. *et al.* A review of the genetic determinants of praziquantel resistance in *Schistosoma mansoni*: Is praziquantel and intestinal schistosomiasis a perfect match? **Frontiers in Tropical Diseases**, [S. l.], v. 3, p. 933097, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fitd.2022.933097>. Acesso em: 9 mar. 2026.
73. TALAAM, K. K. *et al.* Mitochondria as a Potential Target for the Development of Prophylactic and Therapeutic Drugs contra *Schistosoma mansoni* Infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 65, n. 10, p. e0041821, 2021.
74. TAVARES, N. C.; MOURÃO, M. M. Parasitemia Evaluation in Mice Infected with *Schistosoma mansoni*. **Bio-Protocol**, [S. l.], v. 11, n. 10, p. e4017, 2021.
75. VALE, N. *et al.* Praziquantel for schistosomiasis: single-drug metabolism revisited, mode of action, and resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 61, p. e02582-16, 2017.
76. VAJEDPOUR, M. *et al.* Structural perspective into thiazoles and other azole derivatives as anthelmintic agents. **Acta Tropica**, [S. l.], v. 260, p. 107463, 2024.
77. WANDERLEY, F. S. O. *et al.* Effectiveness of mass treatment of *Schistosoma mansoni* infection in socially vulnerable areas of a state in northeastern Brazil, 2011-2014. [S. l.: s. n.], 2018.
78. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030**. Geneva: WHO, 2022.
79. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Schistosomiasis**. [S. l.]: WHO, 2026. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/>. Acesso em: 6 abr. 2026.
80. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Guidelines for the control of schistosomiasis**. Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240041639>. Acesso em: 21 jan. 2026.
81. ZHONG, Y. *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of thiazolyl-halogenated pyrroles or pyrazoles as novel antibacterial and antibiofilm agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 268, p. 116221, 2024.

ANEXO A — CÓPIA DO PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UFPE



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências
Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
Fones: 2126 8642
ceua@ufpe.br

Recife, 29 de dezembro de 2022

Ofício nº 117/22

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE

Para: Prof. Andre de Lima Aires

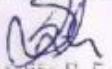
Departamento de Medicina Tropical/CCS

Processo nº0085/2022

Certificamos que a proposta intitulada **“Elucidação do mecanismo de ação, análise ultraestrutural e avaliação da atividade esquistossomícida in vitro e in vivo de compostos tiossemicarbazonas e heterocíclicos pentagonais.** Registrado como nº0085/2022 sob a responsabilidade da **Prof. Andre de Lima Aires** Que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo *Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 06/12/2022

Finalidade	() Ensino (x) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	05/02/2023 a 30/06/2025
Espécie/linhagem/raça	Camundongos <i>mus musculus</i> , linhagem Swiss
Nº de animais	170 animais
Peso/Idade	28 ± 2g/ 30 dias
Sexo	Macho (170)
Origem: Biotério de Criação	Biotério do LIKA /UFPE
Destino: Biotério de Experimentação	Setor de Experimentação do Biotério do Departamento de Nutrição

Atenciosamente


 Prof. Sebastião R. F. Silva
 Presidente CEUA/UFPE
 SIAPE 2345651

