



**Derivados de niclosamida como candidatos terapêuticos contra vermes
adultos de *Schistosoma mansoni***

Rayssa A. Cajas, Monique C. Amaro, Lucas Fukui Silva, João Paulo dos S. Fernandes, Josué
de Moares.

Orientador: Prof. Dr. Josué de Moraes

Guarulhos

2025

Derivados de niclosamida como candidatos terapêuticos contra vermes adultos de *Schistosoma mansoni*

RESUMO

A esquistossomose, causada por *Schistosoma mansoni*, permanece como uma importante doença tropical negligenciada, cujo tratamento ainda depende exclusivamente do praziquantel. O uso contínuo desse fármaco levanta preocupações quanto ao risco de resistência, reforçando a necessidade de novas alternativas terapêuticas. A niclosamida, tradicionalmente utilizada contra tênias, apresenta baixa eficácia frente aos esquistossomos, mas modificações estruturais em sua molécula podem ampliar sua atividade. Neste estudo, setenta derivados de niclosamida foram avaliados in vitro contra vermes adultos de *S. mansoni*, incluindo análises de motilidade, integridade tegumentar, oviposição, citotoxicidade em células Vero, toxicidade em *Caenorhabditis elegans* e predições in silico (SwissADME). Entre os compostos testados, o ST-2029 apresentou o melhor desempenho, reduzindo a viabilidade dos parasitos a partir de 3,12 μ M, com baixa citotoxicidade, toxicidade moderada em *C. elegans* e parâmetros ADME favoráveis. Esses resultados indicam que o ST-2029 é um candidato promissor para estudos pré-clínicos e reforçam o potencial de derivados de niclosamida como alternativas inovadoras ao praziquantel no tratamento da esquistossomose.

Palavras-chave: *Schistosoma mansoni*; Niclosamida; Atividade anti-helmíntica.

Niclosamide derivatives as therapeutic candidates against adult *Schistosoma mansoni*

ABSTRACT

Schistosomiasis, caused by *Schistosoma mansoni*, remains a major neglected tropical disease, and praziquantel is still the only available treatment. However, its exclusive use raises concerns regarding resistance and highlights the need for new therapies. Niclosamide, an old anti-tapeworm drug, has limited activity against blood flukes, but chemical modifications of its structure may enhance its efficacy. In this study, seventy niclosamide derivatives were evaluated in vitro against adult worms of *S. mansoni*. The analyses included parasite motility, tegument integrity, oviposition, cytotoxicity in Vero cells, toxicity in *Caenorhabditis elegans*, and in silico predictions using SwissADME. Among the compounds tested, ST-2029 showed the most potent effect, reducing parasite viability at concentrations as low as 3.12 μ M. It exhibited low cytotoxicity, moderate toxicity in *C. elegans*, and favorable ADME parameters. These findings suggest that ST-2029 is a promising candidate for preclinical development and reinforce the potential of niclosamide derivatives as innovative alternatives to praziquantel in the treatment of schistosomiasis.

Keywords: *Schistosoma mansoni*; Niclosamide; Anthelmintic activity.

1. INTRODUÇÃO

A esquistossomose figura entre as doenças parasitárias de maior impacto global, afetando cerca de 250 milhões de pessoas em 78 países, com predominância em regiões tropicais e subtropicais. Nessas áreas, a precariedade do saneamento básico contribui para a manutenção do ciclo de transmissão, perpetuando desigualdades sociais e comprometendo o desenvolvimento socioeconômico (Lo et al., 2022; McManus et al., 2018). Classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença tropical negligenciada, a esquistossomose impõe elevada carga de morbidade e mortalidade, representando um desafio significativo para a saúde pública (WHO, 2024). A principal espécie envolvida na esquistossomose humana é *Schistosoma mansoni*, um helminto que parasita o sistema vascular (Bounfrate et al., 2025). Os vermes adultos localizam-se predominantemente nos vasos sanguíneos mesentéricos, onde induzem processos inflamatórios crônicos e fibrose hepática, resultando em manifestações clínicas graves, como hepatoesplenomegalia e fibrose de Symmers (Cajas et al., 2024).

Embora o praziquantel (PZQ) continue sendo o fármaco de escolha para o tratamento da esquistossomose, apresenta limitações relevantes, especialmente quanto à sua eficácia reduzida frente às formas imaturas do parasita e à preocupação crescente com a possível seleção de cepas resistentes (Deol et al., 2019; Assaré et al., 2020). A estratégia adotada pela OMS para o controle da doença baseia-se predominantemente na quimioterapia preventiva em larga escala, voltada às populações de risco (WHO, 2021). Nesse contexto, torna-se evidente a urgência no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e estratégias integradas de controle, capazes de promover um manejo mais eficaz e sustentável da esquistossomose (Lago et al., 2018; Mengarda et al., 2022).

Nesse cenário, a niclosamida (NCM), tradicionalmente utilizada no tratamento de infecções por cestóides (Luedeker., 2016), como as tênias, tem emergido como uma promissora candidata no enfrentamento da esquistossomose, em razão de sua eficácia contra moluscos hospedeiros intermediários do ciclo biológico de *Schistosoma mansoni* (D'Abbrunzo et al., 2023; Coelho & Caldeira, 2016). Recentemente, também demonstrou atividade anti-helmíntica contra o trematódeo *Gyrodactylus kobayashii* em peixes (Tan et al., 2023). Seu mecanismo de ação está associado à ruptura da integridade das membranas celulares e à inibição do metabolismo energético do parasita, resultando em sua morte (Hang et al., 2022). Embora classicamente empregada em infecções intestinais, evidências recentes demonstram que a

niclosamida também reduz de forma significativa a viabilidade do parasita e atenua os processos inflamatórios desencadeados pela infecção (Jiang et al., 2022).

Nesse contexto, a investigação de derivados da niclosamida, com vistas a aprimorar sua eficácia antiparasitária e mitigar possíveis efeitos adversos, surge como uma abordagem promissora diante da urgente demanda por novos agentes terapêuticos (Chen, 2018). Diante desse panorama, o presente estudo tem como objetivo avaliar os derivados da niclosamida como potenciais agentes terapêuticos frente a *Schistosoma mansoni*, explorando sua eficácia no combate à esquistossomose e comparando-os aos tratamentos atualmente disponíveis.

2. OBJETIVO

Avaliar a atividade anti-helmíntica de derivados de niclosamida contra vermes adultos de *Schistosoma mansoni* e investigar seu potencial como candidatos a novos fármacos para o tratamento da esquistossomose, utilizando ensaios *in vitro*, testes de citotoxicidade e análises computacionais.

3. METODOLOGIA

3.1 Compostos

A niclosamida e seus derivados utilizadas neste estudo foram gentilmente cedidas pelo Prof. Dr. João Paulo dos Santos Fernandes, da Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, Brasil.

3.2 Análise *In Silico*

Os parâmetros *in silico* foram avaliados por meio da plataforma SwissADME, desenvolvida e mantida pelo *Swiss Institute of Bioinformatics*, Lausanne, Suíça (Daina, 2017). As estruturas bidimensionais (2D) dos compostos foram desenhadas utilizando o editor molecular Marvin JS (ChemAxon) disponível na interface da plataforma e, em seguida, convertidas para o formato SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*) com o objetivo de prever propriedades físico-químicas e farmacocinéticas. Foram analisados diversos parâmetros relacionados ao perfil ADME (*Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção*), incluindo solubilidade, permeabilidade e interação com enzimas metabolizadoras. A avaliação da similaridade com fármacos foi conduzida com base nos filtros de Lipinski (Pfizer, Hong

Kong), Veber (GlaxoSmithKline, Hong Kong) e Muegge (Bayer, Leverkusen, Alemanha) (Lipinski, 2000). Adicionalmente, foi realizada a triagem de alertas de interferência pan-assay (PAINS) visando identificar estruturas potencialmente promíscuas em ensaios biológicos (Baell, 2010).

3.3 Animais, Parasitas e Células

O ciclo de vida de *S. mansoni* (cepa BH) é mantido por meio de passagens rotineiras em caramujos *Biomphalaria glabrata* e camundongos Swiss na Universidade de Guarulhos (UNG, Guarulhos, SP, Brasil). Tanto os roedores quanto os caramujos foram mantidos a 25 °C e 50% de umidade, sob um ciclo artificial de luz e escuro de 12 h/12 h, com acesso livre a água e alimento (*ad libitum*). Camundongos com quatro semanas de idade foram infectados por via subcutânea com cercárias de *S. mansoni*, coletadas a partir de caramujos previamente infectados com o parasita (de Moraes, 2013; Scarpignato, 1995).

Células Vero (células epiteliais de rim de macaco) foram obtidas da American Type Culture Collection (ATCC CCL-81; Manassas, VA, EUA). As células foram cultivadas em meio DMEM contendo 2 mM de l-glutamina, antibióticos (100 U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina) e 10% de soro fetal bovino inativado pelo calor, sendo mantidas a 37 °C em atmosfera umidificada com 5% de CO₂. As células foram mantidas em frascos de cultivo de 25 cm² (Corning, Tewksbury, MA) e coletadas utilizando tripsina a 0,25% em solução de EDTA 0,2 g/L (Brito, 2022).

3.4 Ensaio *in vitro* com vermes adultos de *S. mansoni*

Vermes adultos de *S. mansoni* foram coletados de camundongos por dissecação aos 42 dias após a infecção e mantidos em meio de cultura RPMI 1640 suplementado com 5% de soro fetal bovino, 100 U/mL de penicilina e 100 µg/mL de estreptomicina, a 37 °C e 5% de CO₂. Os compostos foram diluídos a 50 µM em meio RPMI suplementado em placas de 24 poços (Corning, New York, NY), nas quais foi adicionado um verme de cada sexo por poço (de Moraes, 2015; de Almeida, 2016). Cada concentração foi testada, no mínimo, em triplicata, e os experimentos foram repetidos três vezes. Parasitas incubados com DMSO isento de fármaco (0,5%) foram utilizados como controle.

A oviposição e a viabilidade dos esquistossomos adultos foram avaliadas por observação microscópica em 1, 24, 48 e 72 horas (Bergquist, 2018), utilizando um microscópio invertido Motic AE2000 (Vancouver, Canadá), equipado com uma câmera Motic de ultradefinição

(UHD) e sistema de monitor 4K-UHD de 48 polegadas (LG Electronics, Taubaté, SP, Brasil) (Roquini, 2022). A morte dos esquistossomos adultos foi definida como a ausência total de movimento durante pelo menos 1 a 2 minutos de observação, enquanto vermes com qualquer movimento corporal foram considerados viáveis (Brito, 2022 – REF 24). A porcentagem de parasitas viáveis foi calculada com base na comparação entre os vermes expostos aos compostos e os vermes do grupo controle.

3.5 Ensaio de toxicidade letal em *C. elegans*

A cepa Bristol N2 de *Caenorhabditis elegans* foi cultivada em placas de meio de crescimento para nematódeos (NGM) inoculadas com *Escherichia coli* OP5047. As larvas de estágio L4 foram sincronizadas e transferidas para placas de 96 poços contendo meio M9, com 60 larvas por poço (Cirino, 2025). Os compostos e a ivermectina foram testados em concentrações iniciando a partir de 1.000 μ M, com 1% de DMSO como controle negativo. A viabilidade foi avaliada após 24 horas de incubação a 21 °C, observando-se o movimento (Mengarda, 2021). A toxicidade letal foi definida como 60% ou mais das larvas exibindo imobilidade completa (Fukui-Silva, 2025).

3.6 Ensaio de citotoxicidade em células vero

O ensaio de MTT foi utilizado para avaliar a atividade citotóxica, conforme descrito previamente (Sessa, 2020). Em resumo, as células foram semeadas em placas de 96 poços a uma densidade de 2×10^3 células/poço, na presença de NFZ em diferentes concentrações (iniciando em 500 μ M, com diluições sucessivas em série de razão 1:3), por 72 horas a 37 °C e 5% de CO₂. Após a adição da solução de MTT, as células foram mantidas a 37 °C por 4 horas. A absorbância foi medida a 595 nm em um espectrofotômetro (Epoch, BioTek Instruments, Winooski, VT), e a porcentagem de células viáveis foi determinada em relação aos poços-controle. Para cada composto testado, foram realizados pelo menos dois experimentos independentes, em triplicata. Os índices de seletividade (IS) foram calculados dividindo-se a concentração citotóxica capaz de reduzir 50% da viabilidade celular (CC₅₀) pelos valores de concentração efetiva capaz de reduzir 50% da viabilidade dos esquistossomos (EC₅₀) (Silva, 2022; Amorim, 2020).

3.7 Análise de Dados

As análises estatísticas foram conduzidas utilizando o software GraphPad Prism 8.0 (San Diego, CA, EUA) (Jesudoss, 2018). Os valores de EC₅₀ e CC₅₀ foram calculados a partir de curvas sigmóides de resposta à dose. Comparações da carga parasitária e contagem de ovos entre grupos controle e tratados foram realizadas utilizando o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Um valor de $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo (Xavier, 2022; Lago, 2019).

4. DESENVOLVIMENTO

Foi realizada uma triagem *in vitro* com 71 amostras, incluindo a niclosamida e 70 derivados estruturais da mesma, conforme apresentado na Figura 1.

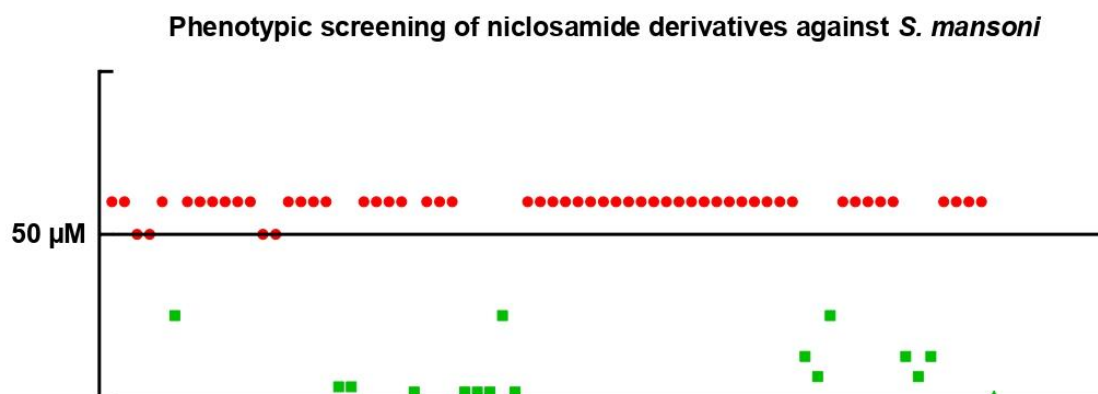


Figura 1. Avaliação fenotípica da atividade de derivados de niclosamida.

4.1 Atividade antiparasitária *in vitro* contra *S. mansoni*

O ensaio foi realizado com vermes adultos de *S. mansoni*, avaliando-se a viabilidade parasitária no intervalo de 0 a 72 horas após o tratamento. As análises foram conduzidas em microscópio invertido (MOTIC AE2000), onde ao longo do período de incubação, foram monitorados parâmetros fenotípicos relevantes, incluindo motilidade, integridade do tegumento e capacidade reprodutiva dos parasitas.

Concentração (µM)	Amostras Ativas
50	ST-2011, ST-2012, ST-2021, ST-2022
25	ST-2014, ST-2052, ST-2082
12,5	ST-2079, ST-2153, ST-2168
6,25	ST-2080, ST-2154
3,12	ST-2029, ST-2030,
1,56	ST-2045, ST-2049, ST-2050, ST-2051, ST-2053,
0,78	-

Tabela 1. Atividade *in vitro* de derivados de niclosamida contra vermes adultos de *S. mansoni*

4.2 Toxicidade e Índice de Seletividade

A avaliação de toxicidade foi conduzida em *Caenorhabditis elegans* e células Vero, permitindo estimar a segurança dos derivados de niclosamida. Entre os compostos testados.

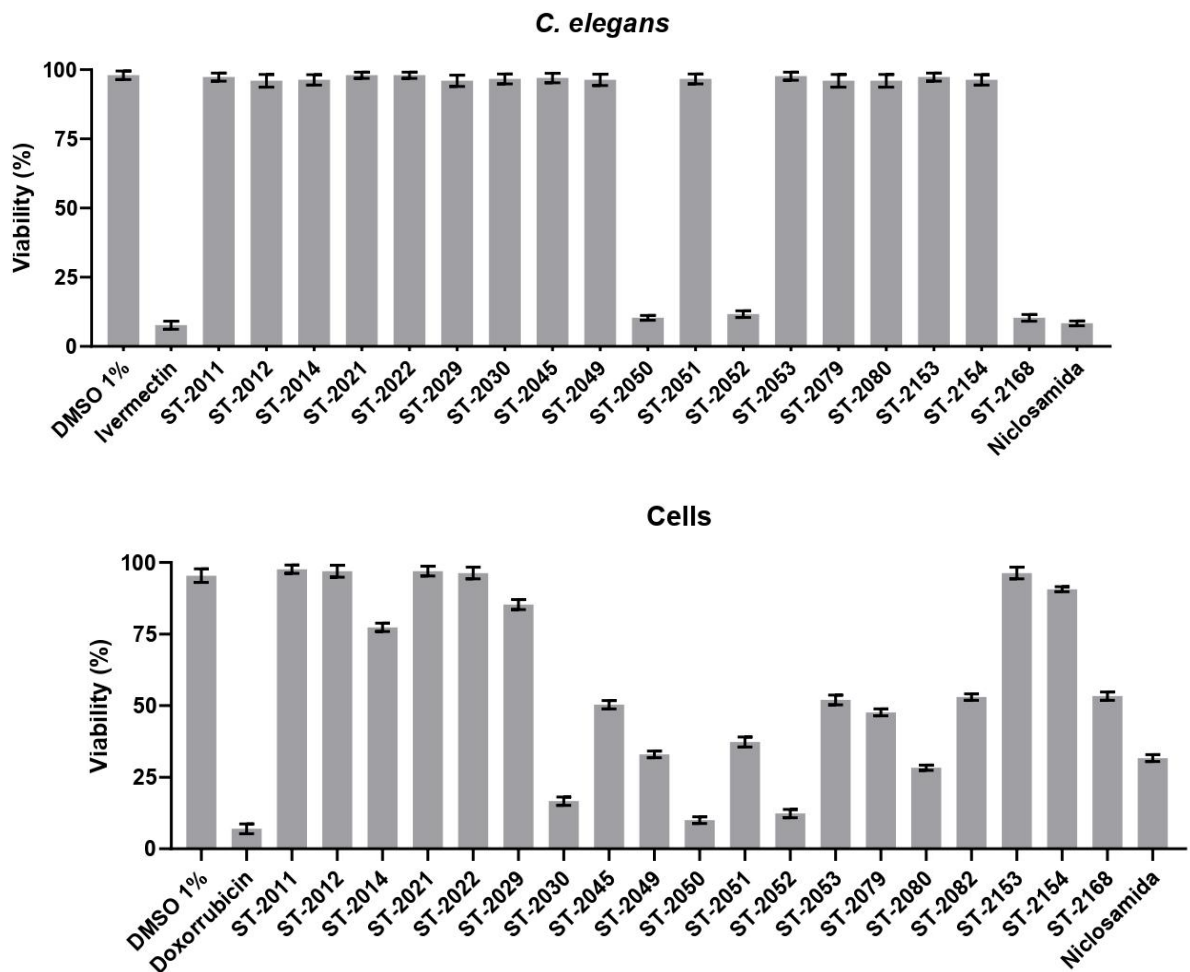


Fig. 2. Toxicidade dos derivados de niclosamida em células Vero e *Caenorhabditis elegans*.

Doxorrubicina (10 μ M) e ivermectina (15 μ M) foram utilizadas como fármacos de referência, enquanto células tratadas com DMSO a 1% ou *C. elegans* serviram como controles. Cada concentração foi testada em triplicata, com viabilidade monitorada ao longo de 72 h. Os dados representam a média $\pm$ desvio padrão (DP) de pelo menos três experimentos independentes realizados em triplicata.

O ST-2029 destacou-se por apresentar atividade esquistossomicida em concentrações inferiores a 10 μ M ($EC_{50} = 1.9 \pm 0.3 \mu$ M), sem sinais de toxicidade nos modelos avaliados. Em células Vero, o composto apresentou CC_{50} de 280.8 μ M, enquanto em *C. elegans* não foram observados efeitos letais significativos nas concentrações testadas. O índice de seletividade (IS

= CC_{50}/EC_{50}) calculado para o ST-2029 foi superior a 147, indicando alta seletividade para o parasita em relação às células hospedeiras.

4.3 Predições *In silico*

Com base nos resultados *in vitro*, apenas o derivado ST-2029 foi selecionado para análise *in silico*, uma vez que apresentou atividade esquistossomicida em concentrações inferiores a 10 μ M, sem indícios de toxicidade.

Tabela 2. Perfil farmacocinético comparativo de derivado estrutural de niclosamida

Parameters	ST-2029	Niclosamide
ClogP	1.91	2.95
TPSA ($\text{\AA}^2$)	104.38 $\text{\AA}^2$	95.15 $\text{\AA}^2$
GI Absorption	High	High
BBB	No	No

Tabela 3. Conformidade de propriedades drug-likeness com critérios farmacêuticos estabelecidos

Parameters	ST-2029	Niclosamide
Lipinski	0 violation	0 violation
Veber	0 violation	0 violation
Egan	0 violation	0 violation
Muegge	0 violation	1 violation
Ghose	0 violation	0 violation
PAINS	0 alert	0 alert
Brenk	2 alerts	2 alerts
Leadlikeness	Yes	1 alert
BAS value	0,55	0,55
S.A	2.32	2.01

O ST-2029 apresentou um perfil farmacocinético consistente, com lipofilicidade moderada (ClogP = 1,91), polaridade adequada (TPSA = 104,38 $\text{\AA}^2$) e elevada absorção gastrointestinal, sem violações dos principais critérios de drug-likeness. De forma geral, o derivado, juntamente com a niclosamida, destacaram-se por suas características biofarmacêuticas favoráveis e conformidade com os critérios de drug-likeness. Como diferencial, a niclosamida e seu derivado apresenta acessibilidade sintética superior à do praziquantel (2,90), reforçando a viabilidade de seu desenvolvimento como novas alternativas terapêuticas para a esquistossomose.

5. CONCLUSÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que derivados de niclosamida são promissores no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos contra a esquistossomose. Entre os setenta compostos avaliados, o ST-2029 destacou-se pela potente atividade esquistossomicida *in vitro* (3,12 μ M), baixa citotoxicidade ($CC_{50} > 100 \mu$ M), perfil farmacocinético favorável e índice de seletividade superior a 30, indicando alta especificidade para o parasita. O composto atendeu aos principais critérios de *drug-likeness* (Lipinski, Veber e outros), sugerindo boa biodisponibilidade oral e viabilidade de desenvolvimento farmacêutico.

As modificações estruturais na niclosamida mostraram-se eficazes em ampliar a atividade anti-helmíntica, superando limitações do fármaco original e evidenciando o potencial de derivados sintéticos como alternativas ao praziquantel. Apesar dos resultados encorajadores, são necessários estudos *in vivo* em modelos murinos para confirmar eficácia, biodisponibilidade, metabolismo e segurança, além de avaliações toxicológicas mais abrangentes.

Em síntese, o ST-2029 reúne características que o qualificam como candidato promissor a novo fármaco esquistossomicida, oferecendo uma alternativa relevante frente à necessidade urgente de novas opções terapêuticas contra a esquistossomose.

6. REFERÊNCIAS

- 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**, v. 150, p. 105371, 1 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105371>
- ASSARÉ, R. K. et al. Characteristics of persistent hotspots of *Schistosoma mansoni* in western Côte d'Ivoire. **Parasites & Vectors**, v. 13, n. 1, 2 jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04188-x>
- BAELL, J. B.; HOLLOWAY, G. A. New Substructure Filters for Removal of Pan Assay Interference Compounds (PAINS) from Screening Libraries and for Their Exclusion in Bioassays. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 7, p. 2719–2740, 8 abr. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jm901137j>
- BERGQUIST, R.; ELMORSHEDY, H. Artemether and Praziquantel: Origin, Mode of Action, Impact, and Suggested Application for Effective Control of Human Schistosomiasis. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 3, n. 4, p. 125, 19 dez. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed3040125>
- BRITO, J. R. et al. Neolignans isolated from *Saururus cernuus* L. (Saururaceae) exhibit efficacy against *Schistosoma mansoni*. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, 11 nov. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23110-2>
- BUONFRATE, D. et al. Human schistosomiasis. **The Lancet**, v. 405, n. 10479, p. 658–670, 20 fev. 2025. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)02814-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)02814-9)
- CAJAS, R. A. et al. *In vitro* and *in vivo* efficacy of the amiodarone and praziquantel combination against the blood fluke *Schistosoma mansoni*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 68, n. 7, 9 jul. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.00114-24>
- CHEN, W. et al. Niclosamide: Beyond an antihelminthic drug. **Cellular Signalling**, v. 41, p. 89–96, 1 jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2017.04.001>
- CIRINO, M. E. et al. Anthelmintic activity of 1,10-phenanthroline-5,6-dione-based metallodrugs. **Scientific reports**, v. 15, n. 1, p. 4699, ago. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-88484-5>
- COELHO, P.; CALDEIRA, R. Critical analysis of molluscicide application in schistosomiasis control programs in Brazil. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 5, n. 1, 4 jul. 2016.
- 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**, v. 7, n. 1, p. 1–13, 3 mar. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- DE ALMEIDA, L. M. S. et al. Flavonoids and Sesquiterpene Lactones from *Artemisia absinthium* and *Tanacetum parthenium* against *Schistosoma mansoni* Worms. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, p. 1–9, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2016/9521349>
- DE MORAES, J. et al. In Vitro Synergistic Interaction Between Amide Piplartine and Antimicrobial Peptide Dermaseptin Against *Schistosoma mansoni* Schistosomula and

Adult Worms. **Current Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 2, p. 301–309, 1 jan. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/092986713804806694>

DEOL, A. K. et al. Schistosomiasis — Assessing Progress toward the 2020 and 2025 Global Goals. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 26, p. 2519–2528, 26 dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1812165>

FUKUI-SILVA, L. et al. Piplartine, a Bioactive Amide from *Piper truncatum*, Displays Potent Anthelmintic Activity Against the Zoonotic Nematode *Angiostrongylus cantonensis*. **Chemistry**, ago. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/chemistry7040105>

HANG, J. et al. Antitumor effect and metabonomics of niclosamide micelles. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 26, n. 18, p. 4814–4824, 3 ago. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcmm.17509>

ILENIA D'ABBRUNZO et al. Praziquantel meets Niclosamide: A dual-drug Antiparasitic Cocrystal. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 644, p. 123315–123315, 12 ago. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123315>

JESUDOSS CHELLADURAI, J. et al. Praziquantel Resistance in the Zoonotic Cestode *Dipylidium caninum*. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 99, n. 5, p. 1201–1205, 7 nov. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0533>

JIANG, N. et al. The identification of alternative oxidase in intermediate host snails of *Schistosoma* and its potential role in protecting *Oncomelania hupensis* against niclosamide-induced stress. **Parasites & Vectors**, v. 15, n. 1, 21 mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05227-5>

LAGO, E. M. et al. Antischistosomal agents: state of art and perspectives. **Future Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 89–120, 1 jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0112>

LAGO, E. M. et al. Phenotypic screening of nonsteroidal anti-inflammatory drugs identified mefenamic acid as a drug for the treatment of schistosomiasis. **EBioMedicine**, v. 43, p. 370–379, maio 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.04.029>

LIPINSKI, C. A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**, v. 44, n. 1, p. 235–249, jul. 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1056-8719\(00\)00107-6](https://doi.org/10.1016/S1056-8719(00)00107-6)

LO, N. C. et al. Review of 2022 WHO guidelines on the control and elimination of schistosomiasis. **The Lancet. Infectious Diseases**, v. 22, n. 11, p. e327–e335, 1 nov. 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(22\)00221-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00221-3)

LUEDEKER, D. et al. Crystal Engineering of Pharmaceutical Co-crystals: “NMR Crystallography” of Niclosamide Co-crystals. **Crystal Growth & Design**, v. 16, n. 6, p. 3087–3100, 26 abr. 2016.

MCMANUS, D. P. et al. Schistosomiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, 9 ago. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0013-8>

MENGARDA, A. C. et al. Licarin A, a neolignan isolated from *Nectandra oppositifolia* Nees & Mart. (Lauraceae), exhibited moderate preclinical efficacy

against *Schistosoma mansoni* infection. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 9, p. 5154–5162, 5 jun. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.7184>

MENGARDA, A. C. et al. Recent trends in praziquantel nanoformulations for helminthiasis treatment. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 19, n. 4, p. 383–393, 14 mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17425247.2022.2051477>

MORAES, J. DE et al. Antischistosomal Activity of Oxindolimine-Metal Complexes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 10, p. 6648–6652, 4 ago. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.01371-15>

ROQUINI, D. B. et al. Susceptibility of *Angiostrongylus cantonensis* Larvae to Anthelmintic Drugs. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 21 jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.901459>

SCARPIGNATO, C.; RAMPAL, P. Prevention and Treatment of Traveler's Diarrhea: A Clinical Pharmacological Approach (Part 1 of 2). **Chemotherapy**, v. 41, n. 1, p. 48–62, 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000239397>

SESSA, D. P. et al. 15 β -Senecieryl-oxy-*ent*-kaur-16-en-19-oic Acid, a Diterpene Isolated from *Baccharis lateralis*, as Promising Oral Compound for the Treatment of Schistosomiasis. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 12, p. 3744–3750, 25 nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c01050>

SILVA, T. C. et al. *N*-(4-Methoxyphenyl)Pentanamide, a Simplified Derivative of Albendazole, Displays Anthelmintic Properties against the Nematode *Toxocara canis*. **Microbiology spectrum**, v. 10, n. 4, 31 ago. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/spectrum.01807-22>

TAN, X. et al. Target epidermal damage of *Gyrodactylus kobayashii* to obtain the effective anthelmintic compound glacial acetic acid. **Aquaculture**, v. 577, p. 739993–739993, 15 ago. 2023.

VARMA, M. V.; PERUMAL, O. P.; PANCHAGNULA, R. Functional role of P-glycoprotein in limiting peroral drug absorption: optimizing drug delivery. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 10, n. 4, p. 367–373, ago. 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2006.06.015>

World Health Organization. 2021. A road map for neglected tropical diseases 2021-2030. World Health Organization, Geneva. Switzerland.

World Health Organization. 2024. *Schistosomiasis*. World Health Organization Geneva. Switzerland. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/facts-sheets/detail/schistosomiasis>

XAVIER, E. S. et al. Therapeutic Efficacy of Carvacrol-Loaded Nanoemulsion in a Mouse Model of Schistosomiasis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 17 jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.917363>

Declaração de Originalidade

Declaro, para os devidos fins, que este trabalho é original e que todas as fontes utilizadas foram devidamente referenciadas.