

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Mestrado

RAYSSA MARIA MARQUES PINTO

**POTENCIAL MOLUSCICIDA DE EXTRATOS E ÓLEOS
ESSENCIAIS DE ESPÉCIES VEGETAIS PARA CONTROLE
DA TRANSMISSÃO DA ESQUISTOSSOMOSE**

São Luís - MA
2025

RAYSSA MARIA MARQUES PINTO

**POTENCIAL MOLUSCICIDA DE EXTRATOS E ÓLEOS
ESSENCIAIS DE ESPÉCIES VEGETAIS PARA CONTROLE
DA TRANSMISSÃO DA ESQUISTOSSOMOSE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador (a): Profª Drª Flavia Maria Mendonça do Amaral

Coorientador (a): Profª Drª Luciana Patrícia Lima Alves Pereira

São Luís – MA
2025

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Marques Pinto, Rayssa Maria.

POTENCIAL MOLUSCICIDA DE EXTRATOS E ÓLEOS ESPÉCIES
VEGETAIS PARA O CONTROLE DA TRANSMISSÃO DA ESQUISTOSSOMOSE
/ Rayssa Maria Marques Pinto. - 2025.
170 f.

Coorientador(a) 1: Luciana Patricia Lima Alves Pereira.

Orientador(a): Flavia Maria Mendonça do Amaral.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2025.

1. Doença Negligenciada. 2. Azadirachta Indica A.
Juss. 3. Pterodon Emarginatus Vogel. 4. Schistosoma
Mansoni. 5. Cartilha. I. Maria Mendonça do Amaral,
Flavia. II. Patricia Lima Alves Pereira, Luciana. III.
Título.

RAYSSA MARIA MARQUES PINTO

**POTENCIAL MOLUSCICIDA DE EXTRATOS E ÓLEOS ESSENCIAIS DE
ESPÉCIES VEGETAIS PARA CONTROLE DA TRANSMISSÃO DA
ESQUISTOSSOMOSE**

BANCA EXAMINADORA

Aprovado em:

Prof^a.Dr^a Denise Fernandes Coutinho
(UFMA)

Prof.Dr. Wellyson da Cunha Araújo Firmo
(UEMASUL)

Prof^a.Dr^a Irla Correia Lima Licá Fonseca
(UFMA)

Prof^a.Dr^a Luciana Patrícia Lima Alves Pereira
(Coorientadora)

Prof^a.Dr^a Flavia Maria Mendonça do Amaral
(Orientadora)

"Não fui eu que lhe ordenei? Seja forte e corajoso! Não te apavores nem desanimes, pois o Senhor, o Teu Deus, estará contigo por onde quer que andares."

Josué 1:9

Aos meus pais por sempre me
incentivarem e por todo o
investimento nos meus estudos.

Agradecimentos

A **Deus** pelo dom da vida, sem Ele nada disso seria possível, por nunca me abandonar e permitir que eu tivesse saúde e me ajudar a enfrentar todos os obstáculos encontrados.

Aos meus **pais**, Lhudson e Cintya que sempre acreditam nos meus sonhos e incentivam, obrigada pelos investimentos nos estudos, obrigada por todo apoio, compreensão, carinho e amor, vocês são fundamentais em todas minhas conquistas.

À minha orientadora **Flávia do Amaral**, por acreditar em mim desde a primeiro contato, mesmo sem me conhecer aceitou ser minha orientadora, obrigada pela paciência, pelos ensinamentos, pelo respeito e cuidado comigo, obrigada e por ter sido mais que uma orientadora pra mim, espero que possamos continuar com nossa parceira por muito tempo. Obrigada por ter acreditado e aceitado no desenvolvimento desse trabalho.

À minha coorientadora, **Luciana Pereira**, por ter aceitado a me ajudar no desenvolvimento desse trabalho, você pra mim foi um presente de Deus, quando estava perdida, você apareceu e me ajudou a encontrar o caminho certo, obrigada Lu por todas as trocas que tivemos, obrigada pelo carinho e pelos ensinamentos, vamos desenvolver muitas coisas juntas. Muito obrigada.

À minha **irmã** Camilla por sempre me ouvir, apoiar e me distrair nos momentos de desespero, pelo incentivo e pelo amor e cumplicidade, espero ser sempre uma inspiração boa para você.

Ao meu namorado **Carlos Suamy**, por todo amor, carinho, paciência e compreensão e por me ajudar sempre que preciso, conte sempre comigo.

À minha amiga **Alicia**, pelas ajudas no laboratório, pelos momentos de descontração, por ser essa parceria desde a graduação, muito obrigada por toda ajuda e incentivo

À professora **Selma Patrícia** que sempre incentivou o ingresso ao mestrado e sempre demonstrou ajuda nas coletas, nos procedimentos de laboratório e tirou todas minhas dúvidas em relação a malacologia. Obrigada por todos nossos momentos na Karolicias e por toda ajuda.

Ao professor **Nêuton Silva-Souza**, meu querido orientador na época da graduação, obrigada por todo o incentivo e por ter me ajudado na elaboração de um projeto de mestrado, obrigada pelos ensinamentos compartilhados, por todo apoio, confiança e por ter aberto as portas do Laboratório de Parasitologia Humana para o desenvolvimento deste trabalho. Muito obrigada.

A minha amiga **Jessyca Wan Lume**, por me ajudar no processo seletivo do mestrado, pela indicação da professora Flávia, por me ajudar e me ensinar sempre com muita disposição e paciência os procedimentos realizados no laboratório. Obrigada por toda ajuda, você foi essencial no desenvolvimento deste trabalho, conte comigo sempre.

Aos meus amigos que o mestrado me deu de presente, **Ana Jéssica, Vinícios e Renata** obrigada por todas as ajudas nos trabalhos realizados nas disciplinas, pelos nossos momentos de descontração, por ouvirem e compartilharem os desesperos quando algo não estava dando certo e por me ajudarem no meu trabalho de alguma forma, obrigada pelo amor, amizade e carinho de vocês, isso foi essencial para minha jornada dentro do mestrado. Espero que nossa amizade e companheirismo continue ao longo da vida, desejo sucesso na vida de vocês.

Aos meus amigos do IFMA, **Lucas, Carla, Mirla, Ellen e Joyce**. Obrigada por me ajudarem nos procedimentos de extração de óleo e nos testes de toxicidade. Obrigada por toda disposição que tiveram pra me ajudar até mesmo nos finais de semana, obrigada por nossos momentos de distração na sala do NEA. Serei eternamente grata por tudo que vocês fizeram e fazem por mim, contem comigo pra tudo.

À professora **Clenilma** por permitir e me ajudar com os procedimentos de extração e testes de toxicidades fossem realizados no Laboratório de microbiologia do IFMA, obrigada professora por todo amor, cuidado, paciência e pelos ensinamentos e ideias compartilhados comigo.

Ao professor **Thiago Rocha**, por ter aceitado abrir as portas do Laboratório de Biotecnologia Ambiental e Ecotoxicologia e permitir que eu desenvolvesse e apreendesse com sua equipe novos testes, obrigada por ser esse professor atencioso, compreensivo e amigo. Que você seja sempre essa inspiração para muitos, como eu. Muito obrigada!

À **Cyntia Harayashiki**, por me ajudar nos experimentos realizados no LABAE, por toda sua paciência, cuidado e carinho. Muito obrigada por me ajudar durante esse

período e por sempre se mostrar disposta em ensinar e ajudar, obrigada pelos momentos fora do laboratório também. Conte sempre comigo!

À minha amiga **Geovana Lima**, que mesmo sem me conhecer me aceitou em sua casa em Goiânia para que eu ficasse hospedada durante o período dos experimentos. Obrigada Geovana por me ajudar durante esse período, por compartilhar bons momentos em Goiânia, por me ajudar nos experimentos de domingo a domingo e fazer companhia durante esses 45 dias, foi muito bom ter você comigo. Serei eternamente grata, Obrigada!

À minha amiga **Bianca Carnib** que me ajudou em Goiânia, fazendo com que os dias fossem mais leves, obrigada pelas saídas para descontrações, pelos cafés após o almoço, obrigada pela companhia e pelo cuidado.

A toda equipe do **LABAE** que sempre demonstraram disposição em me ajudar, tirar dúvidas e ensinar, vocês são incríveis, obrigada por toda ajuda e aprendizados, vocês são demais.

A todos os docentes do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde por todos os ensinamentos, ajudas, ideias para os projetos e pelas disciplinas ministradas que contribuíram significativamente para meu projeto.

Obrigada a Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão pela bolsa de mestrado.

Enfim, obrigada a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a construção desse trabalho, sem vocês nada disso seria possível.

Muito obrigada!

RESUMO

A esquistossomose mansônica é uma doença negligenciada, com alta prevalência, tem como agente causador o trematódeo do gênero *Schistosoma* e como hospedeiro intermediário caramujos do gênero *Biomphalaria*. Dentre as medidas profiláticas é destacado uso de moluscidas, para combate ao caramujo transmissor; sendo reconhecido, pela Organização Mundial de Saúde, niclosamida como droga padrão, dada eficiência no controle dos caramujos, porém apresenta desvantagens, tais como: custo elevado, aumento de resistência e alta toxicidade a organismos aquáticos; tornando, assim, necessário a Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) de novos produtos, especialmente a partir de espécies vegetais, dada a complexidade de composição química e possibilidade de diversificação de mecanismos de ação. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar o potencial dos extratos das folhas de *Azadirachta indica* A. Juss (nim) e dos óleos essenciais de *Pterodon emarginatus* Vogel (sucupira) e *Psidium guineense* Swartz (araçá) no controle da transmissão da esquistossomose; bem como contribuir na validação de espécies vegetais no combate ao caramujo com estudo de revisão e nas ações de extensão na temática. A metodologia contempla: a) revisão sistemática dos estudos de avaliação da atividade moluscida com espécies vegetais coletadas no Brasil; b) investigação da atividade moluscida em *Biomphalaria glabrata* (embriões, recém-eclodidos e adultos), caracterização da composição química e avaliação de toxicidade (bioensaio com *Artemia salina*); c) confecção de cartilha para ações educativas no controle da esquistossomose. O capítulo 1 apresenta o estudo de revisão sistemática, usando como descritores “atividade moluscida” e “*Biomphalaria*”, abrangendo período de 2000 a 2024; com resultados indicando espécies nativas, de amplo uso popular e/ou de grande ocorrência nacional. O capítulo 2 contempla a avaliação da atividade moluscida em *Biomphalaria glabrata* (embriões, recém-eclodidos e adultos), caracterização química de *Azadirachta indica*, *Pterodon emarginatus* e *Psidium guineense*, e, ainda, a investigação de parâmetros de toxicidade (*Artemia salina*); realizados com extrato das folhas de *Azadirachta indica*, obtido por maceração por ultrassom, com emprego de etanol a 70% (hidromódulo 1:4); e com óleos essenciais obtidos das folhas de *Pterodon emarginatus* e *Psidium guineense* por hidrodestilação em aparelho Clevenger; resultados indicam que todas as espécies vegetais apresentaram potencial para emprego no controle de *Biomphalaria*, quer como moluscida em caramujos adultos, recém-eclodidos e/ou embriões, quer interferindo na capacidade alimentar; e embora com constatação de toxicidade frente *Artemia salina*, tal resultado não inviabiliza uso como moluscida, considerando que podem ser utilizados em criadouros artificiais. O Spathulenol, (-)-Caryophyllene oxide, Germacrene-D, α -pineno, Copaene e/ou Limonene são compostos majoritários nos óleos essenciais de *Pterodon emarginatus* e/ou *Psidium guineenses*, passíveis de emprego como marcadores de qualidade. O capítulo 3 apresenta ações educativas de extensão com a elaboração da cartilha intitulada “Xistose, barriga d'água, doença do caramujo e esquistossomose. Você conhece essa parasitose?”. Em conjunto, o estudo deve estimular a continuidade da P&D de novos bioprodutos a partir da associação das espécies selecionadas, suas substâncias isoladas e formulações de nanoemulsões; bem como incentive para novas ações extensionistas como contribuição efetiva para a construção de um futuro com maior equidade em saúde.

Palavras-chave: *Azadirachta indica* A. Juss; doença negligenciada, *Pterodon emarginatus* Vogel, *Psidium guineense*; Swartz, *Schistosoma mansoni*, cartilha

ABSTRACT

Schistosomiasis mansoni is a neglected disease with a high prevalence. Its causative agent is the trematode of the genus *Shistosoma* and its intermediate host is the snail of the genus *Biomphalaria*. Among the prophylactic measures is the use of molluscicides to combat the transmitting snail; the World Health Organization has recognized niclosamide as the standard drug, given its efficiency in controlling snails, but it has disadvantages, such as: high cost, increased resistance and high toxicity to aquatic organisms; thus making it necessary to research and develop new products, especially from plant species, given the complexity of their chemical composition and the possibility of diversifying their mechanisms of action. In this context, the aim of this study was to evaluate the potential of extracts from the leaves of *Azadirachta indica* A. Juss (neem) and the essential oils of *Pterodon emarginatus* Vogel (sucupira) and *Psidium guineense* Swartz (araçá) in controlling the transmission of schistosomiasis; as well as contributing to the validation of plant species in the fight against snails with a review study and extension actions on the subject. The methodology includes: a) a systematic review of studies evaluating molluscicidal activity with plant species collected in Brazil; b) investigation of molluscicidal activity in *Biomphalaria glabrata* (embryos, newly hatched and adults), characterization of the chemical composition and evaluation of toxicity (*Artemia salina*); c) preparation of a booklet for educational actions to control schistosomiasis. Chapter 1 presents the systematic review study, using the descriptors “molluscicidal activity” and “*Biomphalaria*”, covering the period from 2000 to 2024; with results indicating native species, of wide popular use and/or of great national occurrence. Chapter 2 evaluates the molluscicidal activity of *Biomphalaria glabrata* (embryos, newly hatched and adults), the chemical characterization of *Azadirachta indica*, *Pterodon emarginatus* and *Psidium guineense*, as well as the investigation of ecotoxicity parameters (*Artemia salina*); carried out with extracts of the dried and crushed leaves of *Azadirachta indica*, subjected to ultrasound maceration using 70% ethanol (hydromodule 1: 4); and with essential oils obtained from the leaves of *Pterodon emarginatus* and *Psidium guineense* by hydrodistillation in a Clevenger apparatus; with results indicating that all the plant species showed potential for use in the control of *Biomphalaria*, either as a molluscicide on adult snails, newly hatched snails and/or embryos, or by interfering with their feeding capacity; and although it was found to be toxic to *Artemia salina*, this result does not preclude its use as a molluscicide, considering that it can be used in artificial breeding sites; as well as its feasible use as nanoemulsions; Spathulenol, (-)-Caryophyllene oxide, Germacrene-D, α -pinene, Copaene and/or Limonene are the majority compounds in *Pterodon emarginatus* and/or *Psidium guineense*s, which can be used as quality markers. Chapter 3 presents educational extension actions with the preparation of a booklet entitled “Schistosomiasis, water belly, snail disease and schistosomiasis. Do you know this parasitosis?”. Taken together, the study should stimulate the continuation of R&D into new bioproducts based on the association of the selected species, their isolated substances and nanoemulsion formulations; as well as encouraging new extension actions as an effective contribution to building a future with greater equity in health.

Keywords: *Azadirachta indica* A. Juss; neglected disease; *Pterodon emarginatus* Vogel, *Psidium guineense* Swartz, educational booklet; *Schistosoma mansoni*.

LISTA DE ABREVEATURAS/SIGLA

BET- Teste de embriotoxicidade

CG/MS - Cromatografia Gasosa acoplada a Espectometria de massa

CL₅₀- Concentração letal capaz de provocar a morte em 50% dos indivíduos testados

CL₉₀- Concentração letal capaz de provocar a morte em 90% dos indivíduos testados

DMSO- Dimetilsulfóxido

EHAz - Extrato hidroalcoólico de *Azadirachta indica*

CuSO₄ – Sulfato de cobre

OE- Óleo essencial

OEPE- Óleo essencial de *Pterodon emarginatus*

OEPG- Óleo essencial de *Psidium guineense*

OMS- Organização Mundial de Saúde

P&D – Pesquisa & Desenvolvimento

PZQ - Praziquantel

WHO- World Health Organization

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fases da Pesquisa e Desenvolvimento (P & D) de medicamentos a partir de espécies vegetais.	19
Figura 2 Distribuição da esquistossomose segundo a média do percentual de positividade por município. Brasil, 2009-2019.	23
Figura 3 Ciclo biológico do <i>Schistosoma mansoni</i>	28
Figura 4. Caramujos do gênero <i>Biomphalaria</i> encontrados em valas de esgoto em área ende-êmica de São Luís, estado Maranhão.	29
Figura 5 Conchas das espécies de caramujos transmissores de esquistossomose <i>mansoni</i> no Brasil: A. Morfologia da concha da <i>Biomphalaria tenagophila</i> . B. Morfologia da concha de <i>Biomphalaria straminea</i> . C. Morfologia da concha de <i>Biomphalaria glabrata</i>	30
Figura 6 Distribuição de <i>Biomphalaria glabrata</i> no Brasil	31
Figura 7 Estágio de desenvolvimento de <i>Biomphalaria glabrata</i> . A - Blástula, B - gástrula, C - trocófora, D - véliger, E - hipoestádio e F- recém- eclodido. Escala= 200 µm.	33
Figura 8 Ensaio moluscicida de acordo com a OMS (1983).....	37
Figura 9 Delineamento experimental usado para o teste de embriotoxicidade de <i>Biomphalaria</i> (BET).	38
Figura 10 Partes aéreas de <i>Azadirachta indica</i> A. Juss (nome vernacular: nim).....	41
Figura 11 Espécie <i>Pterodon emarginatus</i> Vogel.	42
Figura 12 Espécie <i>Psidium guineense</i>	44
Figura 13 Fluxograma de busca e seleção da literatura dos estudos de espécies vegetais coletadas no Brasil, com investigação de atividade moluscicida	51
Figura 14 Mapa de distribuição das espécies coletadas em cada região do Brasil, com investigação de atividade moluscicida.	52
Figura 15 Estágio de desenvolvimento de <i>Biomphalaria glabrata</i> . A - Blástula, B- gástrula, C - trocófora, D - véliger, E - hipoestádio e F - recém- eclodido. Escala= 200 µm.	90
Figura 16 Cromatograma do óleo essencial das folhas de <i>Pterodon emarginatus</i> ...95	
Figura 17 Cromatograma do óleo essencial das folhas de <i>Psidium guineense</i>97	
Figura 18 Mortalidade de caramujos recém-eclodidos expostos ao extrato hidroetanólico das folhas de <i>Azadirachta indica</i>98	
Figura 19 Mortalidade de embriões de <i>Biomphalaria glabrata</i> expostos ao extrato hidroetanólico das folhas de <i>Azadirachta indica</i>99	
Figura 20 A) Taxa de eclosão de embriões de <i>Biomphalaria glabrata</i> expostos ao extrato hidroetanólico das folhas de <i>Azadirachta indica</i> . B) Frequência cardíaca de embriões de <i>Biomphalaria glabrata</i> expostos ao extrato hidroetanólico das folhas de <i>Azadirachta indica</i> . Letras diferentes indicam diferenças significativas entre os tratamentos	100
Figura 21 Desenvolvimento embrionário de <i>Biomphalaria glabrata</i> expostos ao extrato hidroetanólico das folhas de <i>Azadirachta indica</i>	101
Figura 22 Mortalidade de caramujos adultos de <i>Biomphalaria glabrata</i> expostos ao óleo essencial de <i>Pterodon emarginatus</i> , em 24 horas. Todas as concentrações diferem estatisticamente $p < 0.05$	102

Figura 23 Capacidade alimentar de caramujos adultos de <i>Biomphalaria glabrata</i> expostos ao óleo essencial de <i>Pterodon emarginatus</i>	103
Figura 24 Mortalidade de caramujos recém-eclodidos expostos ao óleo essencial de <i>Pterodon emarginatus</i>	104
Figura 25 Mortalidade de embriões de <i>Biomphalaria glabrata</i> expostos ao óleo essencial de <i>Pterodon emarginatus</i>	104
Figura 26 A) Eclosão (%) de <i>Biomphalaria glabrata</i> após exposição ao óleo de <i>Pterodon emarginatus</i> por 196 horas. B) Frequência cardíaca após exposição ao óleo de <i>Pterodon emarginatus</i> por 120horas. Letras diferentes indicam diferenças significativas entre os tratamentos	105
Figura 27 A) Eclosão (%) de <i>Biomphalaria glabrata</i> após exposição ao óleo de <i>Pterodon emarginatus</i> por 196 horas. B) Frequência cardíaca após exposição ao óleo de <i>Pterodon emarginatus</i> por 120horas. Letras diferentes indicam diferenças significativas entre os tratamentos	106
Figura 28 Mortalidade de <i>Biomphalaria glabrata</i> adultos exposto ao óleo essencial de <i>Psidium guineense</i> por 24 horas. ($p<0,05$).....	107
Figura 29 Capacidade alimentar de caramujos adultos expostos ao óleo essencial de <i>Psidium guineense</i>	108
Figura 30 Mortalidade de embriões de <i>Biomphalaria glabrata</i> expostos ao óleo essencial de <i>Psidium guineense</i>	108
Figura 31. A) Eclosão (%) de <i>Biomphalaria glabrata</i> após exposição ao óleo de <i>Psidium guineense</i> por 192 horas. B) Frequência cardíaca após exposição ao óleo de <i>Psidium guineense</i> em 120horas. ($p<0,05$).....	109
Figura 32 Desenvolvimento embrionário de <i>Biomphalaria glabrata</i> expostos ao óleo de <i>Psidium guineense</i>	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Número de pessoas examinadas, número de casos e percentual de positividade para esquistossomose no Brasil de 2009 a 2019.....	21
--	----

Capítulo 1:

Tabela 1. Estudos de espécies vegetais coletadas no Brasil, com investigação de atividade moluscicida em caramujos adultos do gênero <i>Biomphalaria</i>	55
---	----

Tabela 2. Estudos de espécies vegetais coletadas no Brasil, com investigação de atividade moluscicida em embriões de caramujos do gênero <i>Biomphalaria</i>	67
---	----

Capítulo 2:

Tabela 1. Principais constituintes químicos identificados nos óleos essenciais das folhas de <i>Pterodon emarginatus</i> com dados de tempo, fórmula molecular, percentagem (%), classe e referências de estudos de caracterização dos constituintes na espécie, gênero e/ou família.....	92
--	----

Tabela 2. Principais constituintes químicos identificados nos óleos essenciais das folhas de <i>Psidium guineense</i> com dados de tempo, fórmula molecular, percentagem (%), classe e referências de estudos de caracterização dos constituintes na espécie, gênero e/ou família.....	95
---	----

Tabela 3. Valores de concentração letal 50 (CL ₅₀) e 90 (CL ₉₀) dos OEs Araçá e Sucupira contra microcrustáceos de <i>A. salina</i> em 48h.....	110
--	-----

Tabela 4. Percentual de Mortalidade dos OEs Araçá e Sucupira frente microcrustáceos de <i>A. salina</i> em 48h.....	111
--	-----

Sumário

1	Introdução	16
2	REFERENCIAL TEÓRICO	18
	2.1 Estudos de validação de espécies vegetais frente as doenças negligenciadas	18
	2.2 Esquistossomose	22
	2.2.1 <i>Schistosoma mansoni</i> Sambon (1907)	25
	2.2.2 Caramujos hospedeiros intermediários de <i>Schistosoma mansoni</i> no Brasil	28
	2.2.3 Reprodução do caramujo <i>Biomphalaria glabrata</i>	32
	2.2.4 Diagnóstico, tratamento e profilaxia	33
	2.2.5 Modelos de avaliação de atividade moluscicida e cercaricida	36
	2.2.5.1 Ensaio de investigação de atividade moluscicida	36
	2.2.5.2 Ensaio de investigação de atividade cercaricida	39
	2.3 Espécies vegetais selecionadas para estudo	40
	2.3.1 <i>Azadirachta indica</i> A.juss	40
	2.3.2 <i>Pterodon emarginatus</i> Vogel	42
	2.3.3 <i>Psidium guineense</i> Swartz	44
3	OBJETIVOS	46
	3.1 Objetivo geral	46
4	Resultados	47
	4.1 Capítulo 1	47
	4.2 Capítulo 2	84
	4.3 Capítulo 3	118
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	149
	Referências	151

1 INTRODUÇÃO

As doenças negligenciadas são um grupo de enfermidades tropicais que prevalecem em áreas de vulnerabilidade socioeconômica, especialmente na África, Ásia e América Latina. Apesar de seu impacto significativo, essas doenças apresentam indicadores inaceitáveis e investimentos reduzidos em pesquisas, produção de medicamentos e em seu controle. Por conseguinte, elas são responsáveis por até 1 milhão de óbitos anuais, evidenciando a urgência de ações globais para combater essa crise de saúde pública (FIOCRUZ, 2013; OPAS, 2022).

A esquistossomose é uma das parasitoses que compõe o grupo das doenças negligenciadas sendo uma das mais disseminadas no mundo. De acordo com a Organização mundial de Saúde (OMS), ocupa o segundo lugar após da malária, por sua importância e repercussão socioeconômica. Atualmente entre as doenças transmitidas pela água, destaca-se como a de maior prevalência, afetando 200 milhões de pessoas e 600 milhões de indivíduos que vivem em áreas de risco (Brasil, 2024).

Dentre as medidas de contenção é destacado o controle dos hospedeiros intermediários, pela aplicação de produtos moluscicidas. Atualmente, a niclosamida é o moluscicida sintético padrão recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para o controle do hospedeiro invertebrado. Possui alta eficiência em todos os estágios de vida do molusco, porém apresenta algumas desvantagens, tais como: toxicidade em organismos não-alvo, alto custo e baixa duração no ambiente, o que faz com que sejam necessárias reaplicações frequentes (Andrews; Thyssen; Lorke, 1982; Barnish *et al.*, 1982; Coelho, Pmz; Caldeira, 2016).

Desse modo, é notório a necessidade do investimento em Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) de novos moluscicidas e cercaricidas que sejam facilmente biodegradáveis e com baixa toxicidade para o combate aos vetores (Famakinde, 2018);

Na P&D de novos produtos, reconhecidamente as espécies vegetais representam importante fonte na descoberta de compostos ou produtos com ação cercaricida e moluscicida, por apresentarem diversidade de composição química com atividades biológicas importantes, com possibilidade de maior segurança, fácil biodegradação, ação por diferentes mecanismo e facilidade de obtenção (Cantanhede *et al.*, 2010; Leite, 2019; Albuquerque *et al.*, 2020).

Neste contexto, estudos de revisão indicam espécies vegetais com perfil para obtenção de bioprodutos moluscicidas, com potencialidade para bioprospecção dada a riqueza de metabólitos secundários, tais como terpenos, alcaloides e compostos fenólicos, com destaque aos flavonoides (Cantanhede *et al.*, 2010; Pereira, 2022).

Entre as espécies com potencial para avançar nos estudos de investigação do potencial moluscicida, com base em estudos de revisão, destaca-se *Azadirachta indica* A. Juss (Meliaceae), *Pterodon emarginatus* Vogel (Fabaceae) e *Psidium guineense* Swartz (Myrtaceae); sendo, assim, selecionadas para o desenvolvimento deste estudo.

Diante deste contexto, este estudo visa avaliar o potencial dos extratos das folhas de *Azadirachta indica* e dos óleos essenciais de *Pterodon emarginatus* e *Psidium guineense* no controle da esquistossomose, com avaliação da atividade moluscicida (embriões; recém-eclodidos e adultos), investigação da composição química e análise de parâmetros de toxicidade; com realização de revisão da literatura sistemática.

Os resultados do estudo são apresentados em 03 (três) capítulos, sendo previsto um artigo de revisão dos produtos naturais de origem vegetal com estudos no controle da esquistossomose e um capítulo referente aos dados experimentais de atividade biológica (moluscicida e ecotoxicidade) e caracterização química das espécies vegetais; bem como forma desenvolvidas e implantadas ações educativas extensionistas para promoção da assistência à saúde na prevenção e controle da esquistossomose.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Estudos de validação de espécies vegetais frente as doenças negligenciadas

As doenças negligenciadas, bem como as doenças tropicais negligenciadas (DTNs), são causadas por diferentes agentes infecciosos, sendo consideradas endêmicas em áreas que apresentam meios precários de estrutura sanitária, condição de moradia, alimentação inadequada e dificuldades de acesso aos serviços de saúde. De acordo com definição da OMS, são 17 as doenças consideradas negligenciadas. Entre elas, pode-se destacar: dengue, doença de Chagas, esquistossomose, hanseníase, leishmaniose, malária, tuberculose (Vasconcelos; Kovaleski; Junior; 2015).

As DTNs são endêmicas em regiões geográficas de grande relevância, especialmente em áreas com baixo desenvolvimento econômico, impactando milhões de indivíduos e contribuindo para as altas taxas de morbidade e mortalidade, uma vez que aproximadamente 15 milhões de pessoas morrem a cada ano. O tratamento dessas enfermidades enfrenta desafios significativos, já que as opções terapêuticas disponíveis apresentam diversos problemas, como eficácia limitada, custos elevados e efeitos colaterais. Desse modo, esses fatores dificultam a adesão dos pacientes ao tratamento e agravam o cenário de saúde pública (Dias *et al.*, 2009; Guido e Oliva, 2009; Morais e Feres, 2024).

Diante dos desafios enfrentados no tratamento das doenças negligenciadas, a busca por novas alternativas terapêuticas torna-se urgente. Nesse contexto, os produtos naturais, especialmente os derivados de plantas, emergem como uma fonte promissora para o desenvolvimento de medicamentos que podem apresentar uma boa eficácia, custos mais baixos e relativa segurança. Além disso, abrem uma janela de oportunidade para a Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) de produtos com diversas indicações terapêuticas. Isso se deve ao elevado potencial para inovações tanto radicais quanto incrementais, bem como à capacidade de gerar riqueza (Bolzani, 2016; Hasenclever *et al.*, 2017).

Desde a pré-história, os recursos naturais são utilizados para vários fins, como alimentação, confecção de roupas, ferramentas, construções de abrigo, defesa entre outros. Nesse período, as plantas também já eram utilizadas para fins medicinais, bem como em rituais religiosos que buscavam aproximar o ser humano do divino, almejando à cura as inúmeras moléstias. Mas, historicamente, a utilização das plantas

tem sido baseada em uma perspectiva mágico-simbólica, sem evidências científicas de eficácia e segurança (Cruz, 2014; Rocha *et al.*, 2021).

Mas o uso empírico de espécies vegetais, sem estudos de validação, pode representar riscos, dados aos eventos adversos com ênfase a toxicidade e interações; bem como os aspectos relacionados a inefetividade terapêutica. Assim, faz-se necessário a realização de estudos para comprovação de segurança e eficácia, visando a utilização racional de plantas; bem como o exercício qualificado na Farmacovigilância em Fitoterapia (Amaral *et al.*, 2021 Silva *et al.*, 2021).

Os estudos de validação visam a transformação da planta em bioprodutos, com diversas etapas operacionais, iniciadas com seleção criteriosa do material vegetal, seguida de investigação química, farmacológica e tecnológica; possibilitando investigar cientificamente as propriedades atribuídas às plantas, especialmente as de uso popular (Simões *et al.*, 2017).

Assim, a planta para chegar ao *status* de bioproduto eficaz e seguro, deve ser alvo de interação interdisciplinar e multidisciplinar, envolvendo estudos etnodirigidos, botânicos, agrônômicos, químicos, biológicos (farmacologia e toxicologia pré-clínica e clínica) e de tecnologia farmacêutica (desenvolvimento de metodologia analítica de controle de qualidade e produção) (Simões *et al.*, 2017; Amaral *et al.*, 2021).

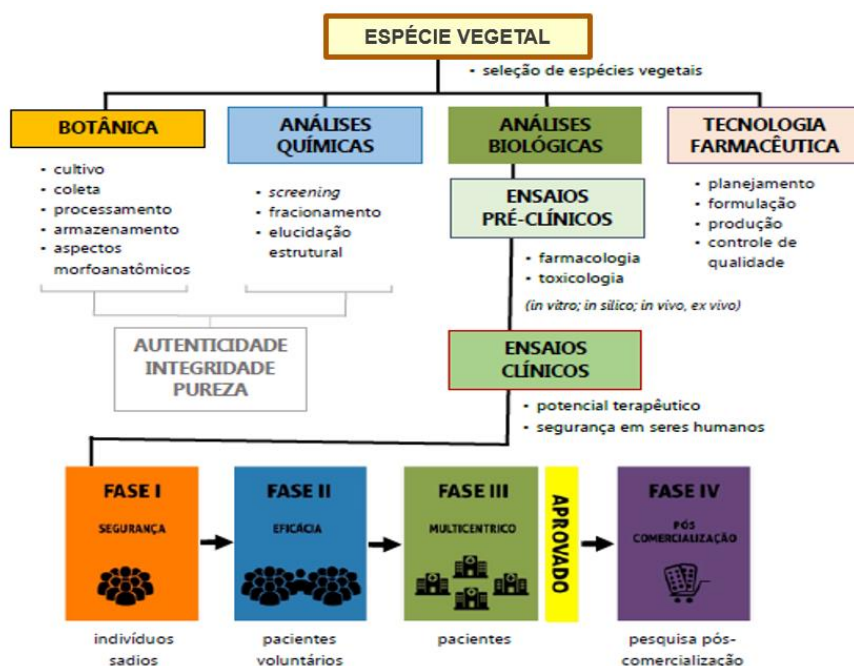


Figura 1. Fases da Pesquisa e Desenvolvimento (P & D) de medicamentos a partir de espécies vegetais. **Fonte:** Amaral *et al.* (2021)

Estudos de revisão recentes têm evidenciado pesquisas que avaliaram espécies vegetais como fontes promissoras de compostos bioativos com potencial para o controle de doenças negligenciadas, como: Doença de Chagas, leishmaniose, esquistossomose, dengue, tuberculose, malária e outras (Dutra *et al.*, 2024).

Em relação a doença de Chagas, já foram identificadas mais de 400 espécies pertencentes a mais de 100 famílias com ação anti- *Trypanosoma cruzi*. Dessas espécies, o extrato hidrometanólico das folhas de *Plinia cauliflora* (Mart.) Kausel., apresentou potencial antiparasitário, podendo ser utilizado no desenvolvimento de alternativas terapêuticas mais acessíveis e seletivas para a doença de Chagas (Galvão *et al.*, 2022).

No contexto da leishmaniose, o extrato *Piper cabralanum* C.DC. se destaca por apresentar atividade promissora contra *Leishmania amazonensis*. Ademais, estudos fitoquímicos dos óleos essenciais e de extratos de espécies do gênero *Piper* identificaram composição diversificada, com perfil de baixa toxicidade quando comparado aos fármacos tradicionais, demonstrando segurança para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas (Amorim *et al.*, 2020).

O extrato hexânico obtido da planta *Myroxylon balsamum* (L.) Harms demonstrou atividade larvicida frente ao organismo transmissor da dengue (Simas *et al.*, 2004). Em relação a dengue, destaca-se também estudo com os extratos das folhas de *Norantea brasiliensis* Choisy evidenciando efeitos antivirais (dengue-2), com uma fração isolada apresentando também efeito imunomodulador em citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias (Fialho *et al.* 2017).

A tuberculose é considerada uma das principais doenças infectocontagiosas do mundo. Dados globais indicam que apenas em 2021, 10,6 milhões de pessoas foram diagnosticadas com tuberculose e as mortes por tuberculose chegaram a 1,6 milhões (WHO, 2022). Desse modo, a procura por espécies vegetais que auxiliam em seu tratamento inclui as composições moleculares das ervas que inibem a ação do *Mycobacterium tuberculosis* e os efeitos que essas plantas têm no sistema respiratório (Lupepsa *et al.*, 2022). Com isso, destaca-se os óleos essenciais das das folhas de *Tetradenia riparia* (Hochst) Codd junto a rifampicina demonstraram a ação sinérgica sobre o *Mycobacterium tuberculosis* (cepa H37RV) e isolados clínicos suscetíveis e resistentes (Baldin *et al.*, 2018; Gonçalves *et al.* 2019; Takeshiro, 2019)

Na P&D de produtos de origem vegetal para controle da esquistossomose, desde 1930 existe o interesse em moluscidas de origem vegetal, visto que nessa

época, no continente africano foram realizados os primeiros experimentos com *Balanites aegyptiaca* (L.) Delil (1812), uma árvore típica de regiões áridas, com constatação que os frutos que caíram nas margens dos rios do Sudão diminuíram a densidade populacional de caramujos transmissores da esquistossomose; mas ao realizar os experimentos laboratoriais e no campo, observou toxicidade dessa espécie frente aos organismos não alvos, como peixes e girinos; inviabilizando o uso dada a ecotoxicidade (Archibald, 1993).

No Brasil, as primeiras pesquisas com o uso de vegetal como moluscicida, foram realizadas por Pinto; Almeida (1944) e Barbosa (1952), em que utilizaram extratos aquosos do caule de *Sejania* sp. (cipó-timbó) e *Sapindus saponaria* L. (saboneteira) em *Biomphalaria glabrata* (Pinto; Almeida, 1944).

A OMS, em 1965, estabeleceu a padronização dos estudos com produtos vegetais por meio do guia com metodologias para o desenvolvimento da técnica em nível laboratorial. Esse guia estabelece que um bom moluscicida é aquele que causa morte em 90% a 100% dos moluscos adultos em concentração menor ou igual a 100 mg/L (WHO, 1965). Além disso, recomenda que o produto responsável pela toxicidade esteja presente em partes de fácil regeneração da planta em estudo como folhas, flores, frutos e sementes (WHO, 1983).

Mas, nos estudos de validação de espécies vegetais, na P&D de bioprodutos moluscicidas, a exemplo dessa pesquisa, há de se considerar que o processo é complexo, longo e de alto custo; lidando com o questionamento inicial sobre o que vale ser pesquisado, especialmente em um país de rica biodiversidade e diversidade cultural como o Brasil. Neste sentido, os estudos etnodirigidos (etnobotânicos e etnofarmacológicos), bem como os estudos de revisão da literatura, representam estratégias robustas para definição de critérios para seleção de espécies vegetais a serem alvos de investigação (Amaral *et al.*, 2021).

Neste contexto, constituindo etapa metodológica dessa pesquisa, foi realizado uma revisão sistemática dos estudos de investigação da atividade moluscicida já desenvolvidos com espécies vegetais, abrangendo as publicações de 2000 a 2024; com análise de dados, tais como: espécie vegetal, farmacógeno, origem do material vegetal, procedimento extrativo, método de avaliação da atividade biológica, composição química, substâncias isoladas, ecotoxicidade, limitações do estudo.

Assim, os dados da revisão da literatura contemplam uma seção da dissertação, possibilitaram subsídios para a seleção de espécies para

desenvolvimento da parte experimental da pesquisa; bem como avaliação das limitações dos estudos já realizados que possibilitam direcionamento das linhas de pesquisa na área.

2.2 Esquistossomose

A esquistossomose é uma doença tropical negligenciada, típica das Américas, Ásia e África; relacionada principalmente com a pobreza e falta de saneamento básico; com estimativa de ocorrência em 200 milhões de pessoas em 74 países (Dubeux *et al.*, 2019).

Sua origem ocorreu nas bacias dos rios Nilo, na África, e do Yangtze, na Ásia; com registros arqueológicos comprovando ovos de *Schistosoma* em vísceras de múmias. No Brasil, foi introduzida por meio do tráfico de escravos originários da África, inicialmente pelo Nordeste, espalhando para outras regiões por encontrar condições favoráveis à transmissão (Katz; Almeida, 2003; Ribeiro *et al.*, 2004). Atualmente, a esquistossomose apresenta-se como uma das doenças tropicais negligenciadas e de maior relevância no cenário geral da saúde pública do país (Brasil, 2022).

De acordo com a OMS (2023), é uma doença tropical negligenciada (DTN), que afeta muitos brasileiros, tendo como agente causador o trematódeo *Schistosoma mansoni*, como hospedeiro definitivo os vertebrados, incluindo o homem e pequenos roedores, e os caramujos da água doce do gênero *Biomphalaria* como hospedeiro intermediário. A transmissão ocorre pelo contato da água contaminada por dejetos humanos e sua prevalência está associada a condições sanitárias precárias e de saúde (Santos *et al.*, 2013). No Brasil, a doença é conhecida popularmente por barriga d'água, xistose ou doença do caramujo.

No Brasil, a doença tem distribuição mais predominante sobre uma faixa de terras contínuas e contíguas, ao longo de quase toda costa litorânea, seguindo o trajeto de importantes bacias hidrográficas. Atualmente, o Ministério da Saúde recomenda a identificação oportuna dessas condições, sendo elas: área geográfica de distribuição dos caramujos; movimentos migratórios de pessoas oriundas de áreas endêmicas; deficiência de saneamento domiciliar e ambiental; e deficiência de educação em saúde (Brasil, 2022).

De acordo com os dados do Ministério da Saúde, 19 unidades federadas apresentam de forma mais intensificada a esquistossomose, com destaque as regiões

Sudeste e Nordeste (Figura 2). No período de 2009 a 2019, segundo dados do Sistema de Informação do Programa de Controle da Esquistossomose (SISPCE), o percentual de positividade para *Schistosoma mansoni*, nas áreas endêmicas, apresentou variações de positividade de 5,20% em 2009 e 3,22% em 2019. Neste período foram realizados na rotina em torno de 9.867.120 exames e detectados 423.117 casos e um percentual médio de positividade de 4,29% (Tabela 1) (Brasil, 2021).

Todos os estados da região nordeste brasileira apresentam áreas endêmicas para esquistossomose, a predominância nessa região é devida as condições ambientais e socioeconômicas, como por exemplo, a presença de rios e o clima favorável para a reprodução do hospedeiro intermediário e o saneamento básico precário em alguns estados (Brasil, 2022).

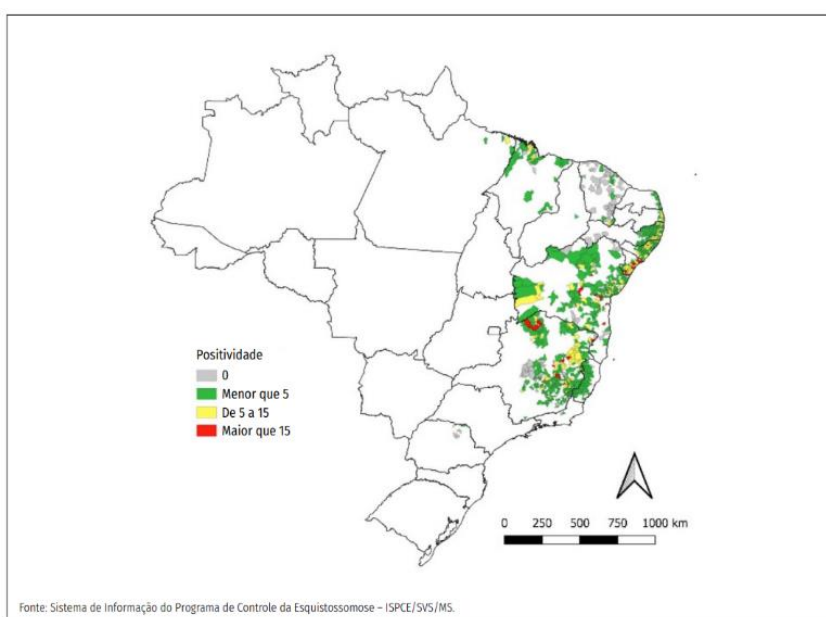


Figura 2 Distribuição da esquistossomose segundo a média do percentual de positividade por município. Brasil, 2009-2019.

Fonte: Sistema de Informação do Programa de Controle da Esquistossomose - ISPCE/SVS/MS.

Tabela 1. Número de pessoas examinadas, número de casos e percentual de positividade para esquistossomose no Brasil de 2009 a 2019.

Ano	Número de pessoas examinadas	Número de casos	Percentual de positividade (%)
2009	1.475.659	76.719	5,20
2010	1.385.929	69.418	5,01
2011	1.270.559	59.940	4,72
2012	895.532	38.823	4,34
2013	951.832	40.752	4,28
2014	928.619	37.729	4,06
2015	882.384	30.525	3,46
2016	540.022	18.900	3,50
2017	604.128	21.962	3,64
2018	520.384	15.076	2,90
2019	412.072	13.273	3,22
Total	9.867.120	423.117	4,29

Fonte: Sistema de Informação do Programa de Controle da Esquistossomose – SISPCE/SVS/MS

No Maranhão, a esquistossomose mansônica foi introduzida no século XVI com a chegada dos escravos do continente africano, para o trabalho no cultivo de algodão, mandioca, em fazendas do litoral e da Baixada Maranhense (Cutrim; Coura, 1992 *apud* Mendonça, 2019). Em 1920, foram detectados os primeiros casos da doença nos municípios maranhenses de Cururupu e São Luís (Ferreira *et al.*, 1998).

Atualmente, cerca de 26 municípios do Maranhão são afetados pela esquistossomose, incluindo a capital, São Luís, com registros de casos em vários bairros. Durante o período de 1998 a 2004, os bairros do Coroadinho e Barreto apresentaram o maior número de casos, com 428 e 287 casos, respectivamente. Segundo Araújo (2005), o elevado número de casos nesses bairros é justificado pelo processo de ocupação irregular, com ocorrência de migrações de indivíduos oriundos, em sua maioria, da região da Baixada Ocidental Maranhense (Cantanhede, 2015; Leite *et al.*, 2021).

A região da Baixada Ocidental Maranhense é considerada endêmica, devido sua vegetação, que é composta por áreas com grandes campos alagados, representando ambientes favoráveis para a reprodução e manutenção de moluscos transmissores, especialmente os das espécies *Biomphalaria glabrata* e *Biomphalaria straminea*, ambos encontrados em abundância na localidade. Além de ser um ambiente propício para essas espécies, é também favorável para as atividades de

pesca, caça, agricultura de subsistência e a criação de animais, fazendo com que os indivíduos tenham bastante contato com água contaminadas (Lira *et al.*, 2016).

Há evidências que na Baixada Ocidental Maranhense, também ocorra a esquistossomose silvestre, uma doença provocada pela contaminação do homem pelo verme *Schistosoma mansoni* por meio do rato-do-alagado, roedor original da Baixada Maranhense, que por sua vez, contrai o verme através do caramujo da espécie *Biomphalaria glabrata*. Segundo Silva-Souza (2019), o homem é contaminado com as fezes do rato presente nos campos alagados, contrai a doença e morre rapidamente; sendo alertado para necessidade de estudos para esclarecer como o rato entra nesse processo e também para descobrir uma proteína que possa estimular o indivíduo a produzir anticorpos e criar, posteriormente, uma vacina; exigindo, assim, investimentos e incentivo nas pesquisas para que seja solucionado esse grave problema de saúde.

É notório observar que a grande dificuldade para o controle da esquistossomose está diretamente relacionada à falta de saneamento básico e educação sanitária. Tendo como fator primordial para o elevado números de casos no Brasil o fato de 47% da população brasileira não ter acesso ao tratamento de esgoto (Brasil, 2017). Além do saneamento básico é necessário o tratamento de pessoas infectadas com o intuito que possa evitar a forma grave da doença e minimizar a produção e eliminação de ovos como forma de prevenção primária da doença (Vittorino *et al.*, 2012; Brasil 2014; Leite Junior, 2019).

2.2.1 *Schistosoma mansoni* Sambon (1907)

A esquistossomose é uma doença parasitária causada pelo trematódeo do gênero *Schistosoma*, e no Brasil a espécie que provoca a doença é *Schistosoma mansoni*; tendo como hospedeiro intermediário o caramujo do gênero *Biomphalaria* (Barbosa *et al.*, 2014).

O japonês Fuji, foi o primeiro a descrever os aspectos clínicos da doença, em 1847. Com a descrição de Theodor Bilharz, em 1852, o parasito tornou-se conhecido, com isso em alguns países utilizam a denominação bilharziose. Cerca de quarenta anos depois, o médico inglês Patrick Manson levantou a hipótese da existência de duas espécies de *Schistosoma* parasitos do homem (Almeida; Katz, 2003).

Após muitos estudos e pesquisas é reconhecido que existem muitas espécies de *Schistosoma* pelo mundo, tais como: *Schistosoma japonicum* Katsurada, 1904;

Schistosoma haematobium (Bilharz, 1852), esquistossomose hematóbia, vesical ou urinária; *Schistosoma intercalatum* Fisher, 1934 (esquistossomose intestinal, típica de países da África Central), *Schistosoma mekongie*, Brickner e Bruce, 1978 (esquistossomose intestinal, comum no vale do rio Mekongi, no Laos e Camboja), *Schistosoma bovis*, *Schistosoma mattheei* e *Schistosoma rodhaini* (esquistossomoses de animais que, eventualmente, parasitam o homem na África) e *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907 (esquistossomose mansoni, única espécie de interesse médico para a saúde pública brasileira) (Neves, 2016; Rey, 2017).

A espécie existente no Brasil, *Schistosoma mansoni*, foi descrita, em 1907, pelo inglês Sambon, que deu esse nome em homenagem a Manson. Em 1913, Miyaki e Sazuki, descreveram o hospedeiro intermediário: moluscos do gênero *Biomphalaria* (caramujos) com concha espiral plana, que podem medir de 10 a 40 mm. Além disso, os autores demonstraram também que a cercaria (larva do *Schistosoma*) participa do ciclo biológico da doença (Almeida; Katz, 2003).

O trematódeo do gênero *Schistosoma* apresenta dimorfismo sexual, com um complexo ciclo de vida heteróximo (necessitam de um ou mais hospedeiros); com reprodução assexuada ocorrendo no hospedeiro intermediário (molusco) e a reprodução sexuada no definitivo (homem) (Lewis; Tucker, 2014).

Alguns estudos já comprovaram a infecção natural por *Schistosoma mansoni*, em alguns animais, como *Oxymycterus angularis* (rato-porco), *Rattus norvegicus* (rato de esgoto), marsupiais (gambá) e ruminantes (boi). Além disso, alguns roedores (*Holochilus brasiliensis* Thomas, 1987; *Holochilus scireus*; *Nectomys squamipes* e *Nectomys rattus*) também estão desempenhando papel importante no ciclo de transmissão de *Schistosoma mansoni* (Miranda *et al*, 2015; Silva-Souza, 2019).

Schistosoma mansoni ao atingir a fase adulta de seu ciclo biológico (Figura 3) no sistema vascular do homem e de outros mamíferos, alcança as veias mesentéricas, preferencialmente a veia mesentérica inferior, migrando contra a corrente circulatória. As fêmeas põem cerca de 150 a 300 ovos por dia, iniciando de 4 a 6 semanas após a infecção e continua por toda a vida do verme, que pode durar cerca de cinco anos que é a vida média do verme, embora alguns casais podem viver mais de 30 anos (Neves, 2016).

Após atravessarem a mucosa intestinal, alguns ovos são eliminados pelas fezes e o restante são carregados pela circulação portal e ficam retidos nos diversos

tecidos do hospedeiro, podendo causar hepatoesplenomegalia, granulomas hepáticos e intestinais e fibrose periportal (Neves, 2016).

A maioria dos ovos encontrados nas fezes contém a presença de miracídios que são embriões maduros; que quando expulsos com as fezes, os ovos vão necessitar do contato com a água para continuar seu desenvolvimento. Caso as fezes permaneçam úmidas e protegidas da luz solar, os ovos podem permanecer viáveis vários dias (Brasil, 2010).

O ciclo de transmissão da doença só começa quando os ovos viáveis do parasita são eliminados pelas fezes pelo hospedeiro definitivo e tem contato com a água. Os ovos rompem e liberam o miracídio que penetra o hospedeiro intermediário (caramujo), no interior dos caramujos, os miracídios transformam-se em esporocistos I (esporocisto mãe), que por poliembrionia produzem aproximadamente 150 a 200 esporocistos II (esporocisto filho) (Nelwan, 2019).

Os esporocistos filhos migram para as glândulas digestivas do molusco e têm potencial para originar diversas cercárias, após aproximadamente 30 dias pós-infecção. Essas larvas são eliminadas após estimulação com luz e calor e nadam ativamente para infectar o hospedeiro vertebrado através da penetração da pele e do muco do homem, posteriormente perdem a cauda e transformam em esquistossômulos que através da corrente sanguínea migram para os vasos mesentéricos dos hospedeiros, como já foi descrito. O início da doença ocorre cerca de dois meses, sendo febre, diarreia, náusea, astenia e tosse os primeiros sintomas (Neves, 2016; Rey, 2017).

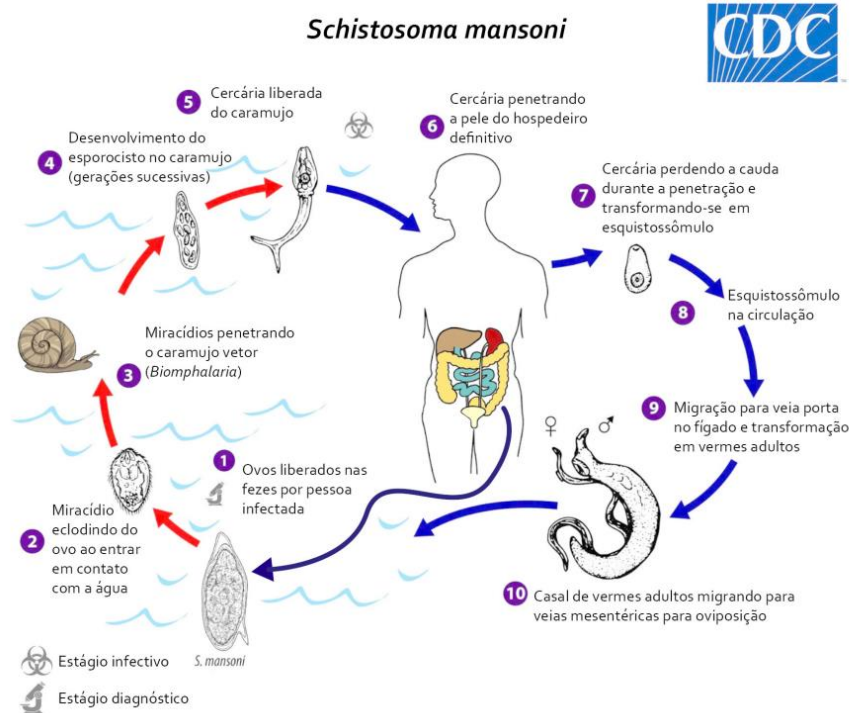


Figura 3 Ciclo biológico do *Schistosoma mansoni*. **Fonte:** Centers for Disease Control and Prevention (CDC) com adaptações (2024).

2.2.2 Caramujos hospedeiros intermediários de *Schistosoma mansoni* no Brasil

Atualmente o Brasil possui o registro da ocorrência de onze espécies e uma subespécie do gênero *Biomphalaria*, sendo elas: *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818); *Biomphalaria tenagophila* (Orbigny, 1835); *Biomphalaria straminea* (Dunker, 1948); *Biomphalaria peregrina* (Orbigny, 1835); *Biomphalaria schrammi* (Crosse 1864); *Biomphalaria kuhniana* (Clessin, 1883); *Biomphalaria intermedia* (Paraense & Deslandes 1962); *Biomphalaria amazonica* Paraense, 1966; *Biomphalaria cousini* (Paraense, 1966); *Biomphalaria oligoza* Paraense, 1974; *Biomphalaria occidentalis* Paraense, 1981 e *Biomphalaria tenagophila guaibensis* Paraense, 1984. Sendo as três primeiras espécies mais suscetíveis a infecção natural por *Schistosoma mansoni* (Neves, 2016; Carvalho et al., 2018). As espécies *Biomphalaria amazônica* e *Biomphalaria peregrina* são considerados hospedeiros intermediários potenciais, uma vez que só são infectados em condições laboratoriais. Não há registro da infecção das outras espécies (Thiengo, 2007; Amaral, 2008; Gomes et al., 2019).

Os caramujos do gênero *Biomphalaria* estão classificados no filo Mollusca, classe Gastropoda, subclasse Pulmonata, ordem Basommatophora e família Planorbidae. Possui como característica morfológica uma concha planispiral não

operculado, com orientação sinistrógira. A cor natural é castanha podendo variar para o marrom ao negro devido as condições ambientais (Paraense, 2008).

Esses caramujos podem ser encontrados em vários tipos de coleções hídricas, como em água doce naturais ou artificiais e temporários, do tipo lântico ou lótico, ao nível do mar ou em grandes altitudes. São capazes de sobreviver a condições adversas como em valas de esgotos a céu aberto (Figura 4), poças de água e terrenos alagados. Para sobreviverem a essas condições esses animais utilizam a estratégia de se retrai para o interior de sua concha, atingindo um estado caracterizado diapausa e anidrobiose (Jurberg, 1991; Pieri; Favre, 2008; Tuan, 2009).



Figura 4. Caramujos do gênero *Biomphalaria* encontrados em valas de esgoto em área ende-êmica de São Luís, estado Maranhão. **Fonte:** Pinto (2024).

O controle desses caramujos se torna difícil, uma vez que essas espécies possuem habilidades e adaptações importantes que facilitam a sua sobrevivência em ambientes não favoráveis, como a estratégia de dessecação, em que o molusco consegue sobreviver fora da água por um certo período. As espécies *Biomphalaria glabrata*, *Biomphalaria straminea* e *Biomphalaria tenagophila* possuem, em graus diferentes, a capacidade de resistir à dessecação (Brasil, 1998; Teles; Carvalho, 2008; Tuan, 2009).

Em relação à distribuição das três espécies de caramujos hospedeiros intermediários da esquistossomose é importante destacar que a ocorrência de *Biomphalaria glabrata* e *Biomphalaria straminea* é predominantemente observada no nordeste brasileiro e no estado de Minas Gerais; já a espécie *Biomphalaria tenagophila* é encontrada principalmente nas regiões sul e sudeste (Carvalho; Caldeira, 2004).

As espécies apresentam diferenças entre si, como demonstra na figura 5. O planorbídeo *Biomphalaria tenagophila* apresenta concha grande, apresentando uma “quilha” em ambos lados, apresentando 7 a 8 giros e 35 mm de diâmetro e 11 mm de largura quando adulto. O perfil possui uma abertura oval ou arredondada, com diâmetro aproximadamente 6 mm (Lima, 1995; Carvalho, 2005). No estado de São Paulo é considerado o principal transmissor de *Schistosoma mansoni* e é responsável pelos focos da esquistossomose no estado de Santa Catarina. Mas sua distribuição ocorre desde o sul da Bahia até o Rio Grande do Sul (Muniz, 2007; Brasil, 2014).



Figura 5 Conchas das espécies de caramujos transmissores de esquistossomose mansoni no Brasil: A. Morfologia da concha da *Biomphalaria tenagophila*. B. Morfologia da concha de *Biomphalaria straminea*. C. Morfologia da concha de *Biomphalaria glabrata*. **Fonte:** Brasil (2008).

A espécie *Biomphalaria straminea* apresenta a concha pequena com 10 mm a 16 mm de diâmetro e 3 mm a 4 mm de largura com cerca de 5 giros (Thiengo; Fernandez, 2008). É a espécie mais bem adaptada às variações climáticas, sendo encontrada em quase todas as bacias hidrográficas do Brasil, apresenta uma suscetibilidade à infecção por *Schistosoma mansoni* menor que *Biomphalaria glabrata*, porém essa espécie apresenta uma ampla distribuição, sendo responsável pela manutenção de infecção humana superiores a 50% em águas localidade do Nordeste. Sua presença já foi registrada por 24 estados brasileiros (Acre, Alagoas, Amazonas, Bahia, Ceará, Espírito Santo, Goiás, Maranhão, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Pará, Paraíba, Paraná, Pernambuco, Piauí, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, São Paulo, Sergipe,

Tocantins e Roraima) (Carvalho; Caldeira, 2004). É responsável pela manutenção e transmissão da esquistossomose no estado do Ceará; Fordlândia no Pará e Goiânia no Goiás (Neves, 2016)

Biomphalaria glabrata é considerado o caramujo com maior concha, podendo medir até 40 mm de diâmetro e 11 mm de largura (quando adulto), com seis a sete giros (Neves, 2016). Essa espécie apresenta uma exclusividade que é a presença de uma crista renal, utilizada para sua identificação. Em relação a sua reprodução é uma espécie hermafrodita, mas possui preferência pela reprodução cruzada (Paraense, 1955).

É a espécie hospedeira intermediária do *Schistosoma mansoni* mais importante no Brasil, por apresentar alta suscetibilidade, ampla plasticidade e ampla distribuição geográfica, já foi notificado em 16 estados brasileiros (Figura 6), além do Distrito Federal; com predominância de ocorrência no nordeste, principalmente nos estados da Bahia e Maranhão (Carvalho; Caldeira, 2004). No Maranhão, são encontradas várias populações pelo interior e litoral; já na capital São Luís, essa espécie é encontrada em bairros que não apresentam infraestrutura sanitária adequada e com grande concentração populacional (Miranda *et al.*, 2016; Rodrigues *et al.*, 2017).



Figura 6 Distribuição de *Biomphalaria glabrata* no Brasil
Fonte: Vigilância Malacológica para o controle da Esquistossomose (2024)

2.2.3 Reprodução do caramujo *Biomphalaria glabrata*

A espécie *Biomphalaria glabrata* é considerada hermafrodita, sendo assim é capaz de se reproduzir por auto fecundação, mas também realiza a fecundação cruzada, em que gera um número maior de descendentes (Rey, 2008). Os ovos são postos e envoltos por uma massa transparente gelatinosa chamada de desova ou massa de ovos; com a ovoposição geralmente ocorrendo no período noturno e as desovas são colocadas na parte inferior de folhas flutuantes, ou qualquer suporte sólido submerso como: plantas, rochas, madeira, pedaços de isopor e outros (Oliveira-Filho, 2003).

O número de ovos de uma desova pode variar de 1 a mais de 100 ovos por desova, a divisão embrionária começa cerca de duas horas após a postura e a eclosão ocorre entre sete a dez dias, e com cerca de 30 dias os caramujos podem alcançar a maturidade sexual e começar a desovar, um só caramujo pode produzir aproximadamente 10 milhões de descendentes (Souza; Lima 1990; Kawano *et al.*, 1992; Oliveira-Filho *et al.*, 1999a).

Em relação ao seu desenvolvimento embrionário, se dá a partir de sucessivas clivagens espirais, ocorrendo uma clivagem holoblástica e seu oócito é do tipo isolécito (Carvalho, 2008). As clivagens ocorrem até chegar no primeiro estágio embrionário, chamado de blástula (Figura 7 A), que acontece aproximadamente entre a 10^a a 23^a hora da primeira clivagem. Nesse estágio é observado apenas mitoses e não ocorre aumento do volume (Rapado, 2013).

O próximo estágio ocorre entre a 24^a e 39^a horas após a primeira clivagem, chamado de gástrula (Figura 7 B). Nesse estágio é observado um achatamento do embrião, uma direção animal vegetativa e ocorre o início da movimentação celular. Entre 40 e 80 horas após a primeira clivagem, ocorre o estágio de trocófora (Figura 7 C), em que ocorre a organogênese. O prototroco se forma a partir de uma dupla fileira anterior à boca, a principal características desse estágio é a movimentação do embrião que se dá por um cinturão de cílios (Rapado, 2013).

Entre 80 e 120 horas após a primeira clivagem, ocorre o estágio de véliger (Figura 7 D), em que ocorre a formação dos olhos, desenvolvimento da concha e do pé, aumento do tamanho dos tentáculos e inicia-se o enrolamento da concha cobrindo o corpo todo. O último estágio ocorre após 120 horas e é conhecido por hipostádio (Figura 7 E), em que se tem a formação completa do embrião e início da oviposição que ocorre cerca de 144 após a oviposição da massa ovígera (Rapado, 2013).

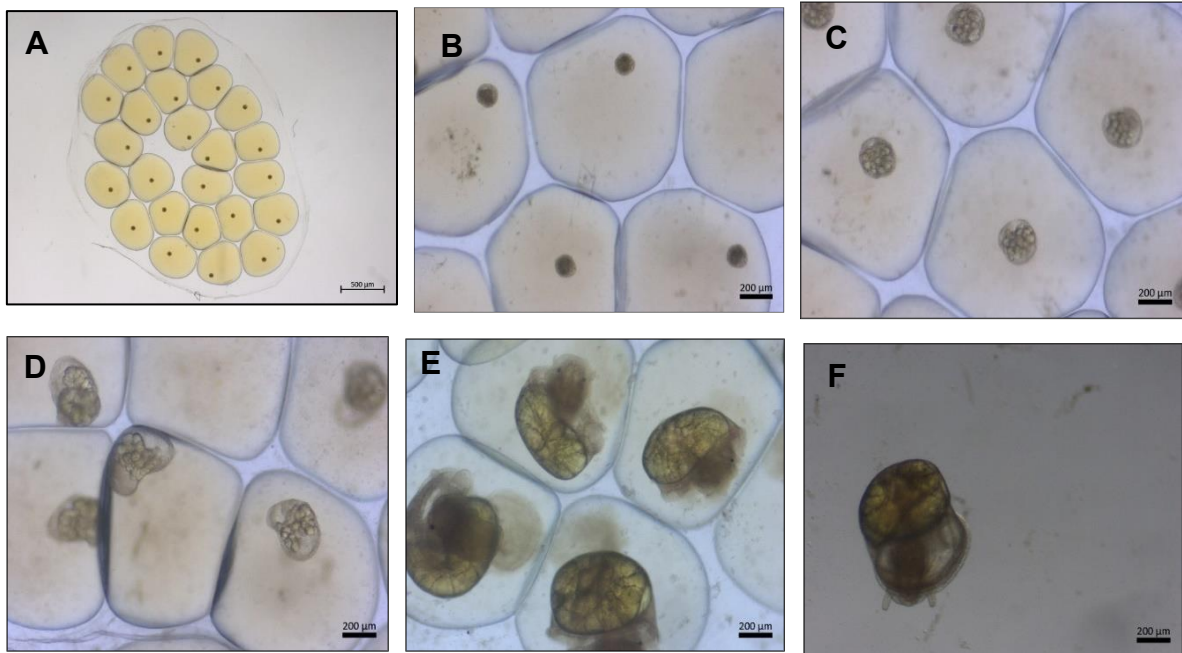


Figura 7 Estágio de desenvolvimento de *Biomphalaria glabrata*. A - Blástula, B - gástrula, C - trocófora, D - véliger, E - hipostádio e F- recém- eclodido. Escala= 200 µm. Fonte: Pinto (2024)

2.2.4 Diagnóstico, tratamento e profilaxia

Os sintomas da esquistossomose variam de acordo com seu estágio de evolução no homem (Povisnke; Prestes, 2012). A fase inicial ocorre logo após o contato com as cercarias, nessa fase ocorre as manifestações de alergias e nos indivíduos hipersensíveis e nas reinfecções são mais intensas (Brasil, 2014).

A doença possui a fase aguda e crônica. Na fase aguda, a maioria dos portadores são assintomáticos podendo ser confundida com outras doenças, geralmente só é diagnosticada nos exames laboratoriais de rotina em pessoas que procuram assistência médica por outro motivo. Já a sintomática, inicia em torno de duas a seis semanas após a infecção; entre os principais sintomas dessa fase, destaca-se: febre, dor de cabeça, fraqueza, diarreia, tosse, hepatoesplenomegalia e eosinofilia (Barbosa *et al.*, 2004; Maroni, 2006).

A doença pode evoluir para a fase crônica a partir de seis meses após a infecção, podendo evoluir por muitos anos. As manifestações clínicas variam, dependendo da localização e da intensidade da carga parasitária. As principais formas clínicas manifestadas, são: intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica (podendo ser compensada ou descompensada) (Valença, 2000; Pordeus, 2008; Brasil, 2023).

As pessoas que vivem em áreas endêmicas geralmente apresentam a forma hepatointestinal e podem evoluir para hepatoesplênica. Na forma hepatointestinal, pode ser assintomática ou apresentar sintomas variáveis e inespecíficos como:

indisposição, tonturas, cefaleia, diarreia e sintomas distônicos. Nesta fase é observada a sensibilidade ao toque dos cólons, fígado palpável entre dois e seis centímetros abaixo da borda costal direita, de consistência aumentada e, às vezes, com superfície irregular e hipertrofia do lobo esquerdo (Brasil, 2014).

A forma crônica hepatoesplênica, pode ser classificada como: compensada e descompensada. Na forma compensada, pode-se destacar entre os principais sinais clínicos, os seguintes: hepatoesplenomegalia (aumento do baço e do fígado), fibrose hepática, varizes no esôfago e hemorragia digestiva. Já descompensada, caracteriza-se por diminuição acentuada do estado funcional do fígado, ascite, anemia acentuada e desnutrição, hiperesplenismo. A descompensação é relacionada à ação de vários fatores, tais como os surtos de hemorragia digestiva e consequente isquemia hepática e fatores associados (hepatite viral, alcoolismo) (Castro, 2009; Brasil, 2014).

A esquistossomose pode evoluir para formas clínicas mais complicadas, como: vasculopulmonar, hipertensão pulmonar, glomerulopatia, neurológica (presença de ovos e granulomas no sistema nervoso central) (Souza *et al.*, 2011).

O diagnóstico da doença não é fácil, uma vez que os sintomas são semelhantes a outras parasitoses. Desse modo, o diagnóstico da esquistossomose é realizado através de exame parasitológico conhecido como método de Kato-Katz, em que confirma a presença de ovos de *Schistosoma mansoni* nas fezes (Martins *et al.*, 2019). O método Kato-Katz é recomendado pela OMS, devido ser um exame de rápido e fácil execução e por ser tanto qualitativo quanto quantitativamente (Katz; Almeida, 2003).

O tratamento da doença consiste em reduzir ou diminuir a carga parasitária do hospedeiro, impedir a evolução para as formas graves e também minimizar a carga a produção e a eliminação dos ovos de *Schistosoma mansoni* (Quintas, Siqueira-Batista; Corrêa, 1993; Gomes *et al.*, 2016). Utiliza-se dois fármacos para o tratamento da doença: o praziquantel e o oxaminiquine. (Silva *et al.*, 2012).

No Brasil, o praziquantel é o mais utilizado para tratar indivíduos infectados, devido apresentar um bom perfil de segurança, amplo espectro contra infecções por helmintos e apresentar um baixo custo, além de ser indicado para várias faixas etárias e apresenta um alto espectro- clínico podendo ser utilizado no tratamento de todas as espécies de esquistossomose (Siqueira *et al.*, 2017; Dantas, 2021).

O desenvolvimento deste medicamento na década de 1970 representou um dos maiores avanços na quimioterapia da doença, que mais tarde foi transferida para

ensaios clínicos e utilizada em larga escala durante a década de 1980 (Mutapi *et al.*, 2017). A desvantagem do medicamento é devido à ausência da eficácia nas formas juvenis do verme e resistência à droga em alguns pacientes; além disso o tratamento com praziquantel não previne a reinfecção (Siqueira *et al.*, 2017).

Em relação aos medicamentos para tratamento da esquistossomose deve ser enfatizado que, classificada como doença negligenciada, reconhecidamente recebem pouca atenção e baixo financiamento para a Pesquisa & Desenvolvimento & Inovação de novas fármacos por parte da indústria de medicamentos (Brasil, 2019; Mori, 2019).

Para o controle da esquistossomose são utilizadas algumas medidas profiláticas, como a educação em saúde em combinação ao tratamento de pessoas infectadas e o saneamento básico, bem como o combate ao hospedeiro intermediário; representando potencialmente as medidas mais eficazes para controle da esquistossomose (Murta *et al.*, 2014).

Para o controle da população dos caramujos transmissores, medida reconhecida como eficaz, é realizado uso de moluscidas; sendo reconhecida pela OMS, niclosamida como moluscida padrão devido sua eficiência. Porém, é um produto tóxico a flora e fauna dulcícola, tem pouca estabilidade quando exposto à luz solar e apresenta um alto custo (Famakinde, 2018)

A eliminação dos caramujos transmissores, em conjunto com outras medidas, é o método estratégico utilizado para a redução de casos da doença, uma vez que, a contaminação pela esquistossomose não confere imunidade ao paciente, com isso, observa-se que o foco para o combate da parasitose consiste na transmissão. Desse modo, a procura por substâncias facilmente biodegradáveis tem aumentado o interesse pelo uso de moluscidas de origem vegetal (Cantanhede *et al.*, 2010; Leite, 2019).

Assim, as limitações e restrições na terapêutica dos indivíduos infectados e a necessidade do controle dos caramujos transmissores exige esforços e recursos na Pesquisa & Desenvolvimento & Inovação de novas alternativas. Neste sentido, as espécies vegetais podem representar importante fonte de novas alternativas e/ou complementos terapêuticos para tratamento e/ou controle da esquistossomose; o que deve estimular os estudos na área (Pereira, 2021)

2.2.5 Modelos de avaliação de atividade moluscicida e cercaricida

2.2.5.1 Ensaios de investigação de atividade moluscicida

Sabe-se que a utilização de moluscicidas é uma das estratégias para o controle dos caramujos transmissores da esquistossomose. Devido as desvantagens do niclosamida é indispensável o desenvolvimento e investigação de novos moluscicidas que apresentem eficácia e segurança (Coelho e Candeira, 2016).

Para a validação de novos moluscicidas é necessário que estejam de acordo com o manual operacional da OMS, no qual visa facilitar a reintrodução de práticas e protocolos para o uso de moluscicidas no campo em programas de esquistossomose, além de ser contemplado por diretrizes para a testagem da eficácia de moluscicidas em laboratório (OMS, 2017).

O manual da OMS indica as condições ideais para o ensaio moluscicida em caramujo adulto, tais como: tamanho dos caramujos a serem utilizados, o tempo de exposição, o volume adequado da solução moluscicida e a relação entre o tempo e concentração. Em relação a avaliação de um produto natural moluscicida, a OMS considerava um produto natural ativo quando esse apresentava faixa de 70 -100% de mortalidade; parcialmente ativo quando há de 40 - 60% de mortalidade, e inativo se não causar mortalidade nos caramujos expostos ou causar mortalidade até 30% em 24 horas de exposição (OMS, 1965).

No entanto, em 1983 a OMS atualizou os critérios de classificação de plantas com potencial moluscicida; considerado como produto moluscicida, aquele que apresentava 90% de mortalidade em concentrações de 20 ppm em compostos isolados e 100% para extratos, dentro de 24 horas de exposição (OMS, 1983).

O critério de efetividade para validação de moluscicidas naturais preconizado pela OMS é o predominantemente adotado na P&D de novas opções, mas vale enfatizar que Hostettman *et al.* (1982) estabeleceram como critério de avaliação, para planta moluscicida quando apresenta 90% de mortalidade abaixo de 400 ppm. Comparando esses dois critérios, podemos inferir que os valores determinados pela OMS, sugerem um limite para garantir que os efeitos tóxicos causados pelos compostos presentes na planta sejam tão baixos que não afete os organismos não-alvos. Dessa forma, quanto menor for a concentração utilizada resulta em melhores condições para o uso no meio ambiente (Moreira *et al.*, 2010).

Para o teste moluscicida com caramujos adultos a OMS (1983) define que sejam empregados cerca de 10 caramujos saudáveis (sem infecção) por

aquário/concentração. Em relação ao número de concentrações testadas, podem ser adaptadas de acordo com necessidade, mas é recomendado que a utilização de 5 concentrações para que seja calculada a CL_{90} . O teste dura 96 horas, sendo que a cada 24 horas é necessário observar a mortalidade e os comportamentos dos caramujos expostos (Figura 8).

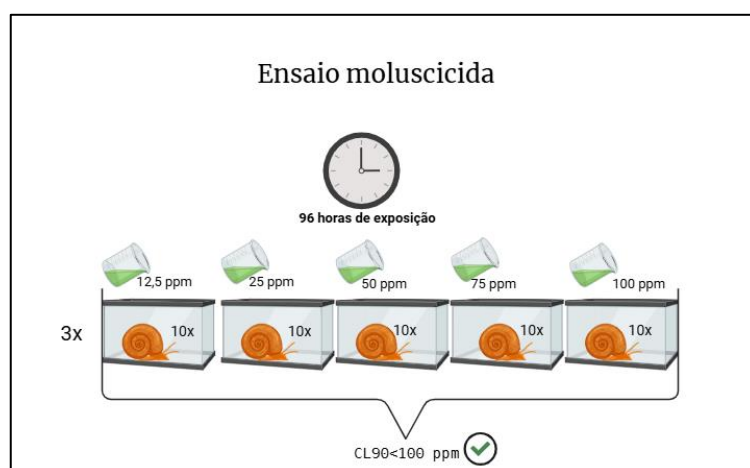


Figura 8 Ensaio moluscicida de acordo com a OMS (1983)

Fonte: Pinto (2024)

Na avaliação de atividade moluscicida, além do ensaio com caramujos adultos, são empregados ensaios com embriões e caramujos recém-eclodidos, possibilitando toxicidade em diferentes estágios de desenvolvimento do caramujo; ensaio esse de grande relevância dada a representatividade de avaliar a sensibilidade em distintas fases (Oliveira-Filho, 2010).

Mas, embora a OMS estabeleça protocolos de referência para testes moluscicidas em caramujos adultos, especificando métodos para avaliação da toxicidade, incluindo concentrações recomendadas e o tempo de exposição para medir a mortalidade; vale enfatizar que não existem diretrizes específicas para a realização desses testes em embriões e caramujos recém-eclodidos; bem como não são definidos escores de efetividade. Dessa forma, para a avaliação da toxicidade usualmente é empregada a metodologia de Oliveira-Filho e Paumgartten (2000), com adaptações.

A metodologia com embriões consiste em selecionar desovas com cerca de 20 ± 5 embriões viáveis, transferir cada desova em placas de 12 poços com 5 mL da concentração testada. O ensaio deve ser feito em triplicata, sendo 9 ovos por grupo experimental, como controle negativo é utilizada água isenta de cloro e como controle positivo o niclosamida, com análise dos embriões por um período de 168 horas por

meio de estereomicroscópio (Figura 9). Durante o período de exposição são avaliados: mortalidade, eclosão, estágio de desenvolvimento do embrião (blástula, gástrula, trocóforo, véliger, estágio hipopótamo e recém-eclodidos) (Rapado *et al.*, 2013; Melo *et al.*, 2019) e frequência de alteração morfológica (Oliveira-Filho *et al.*, 2010).

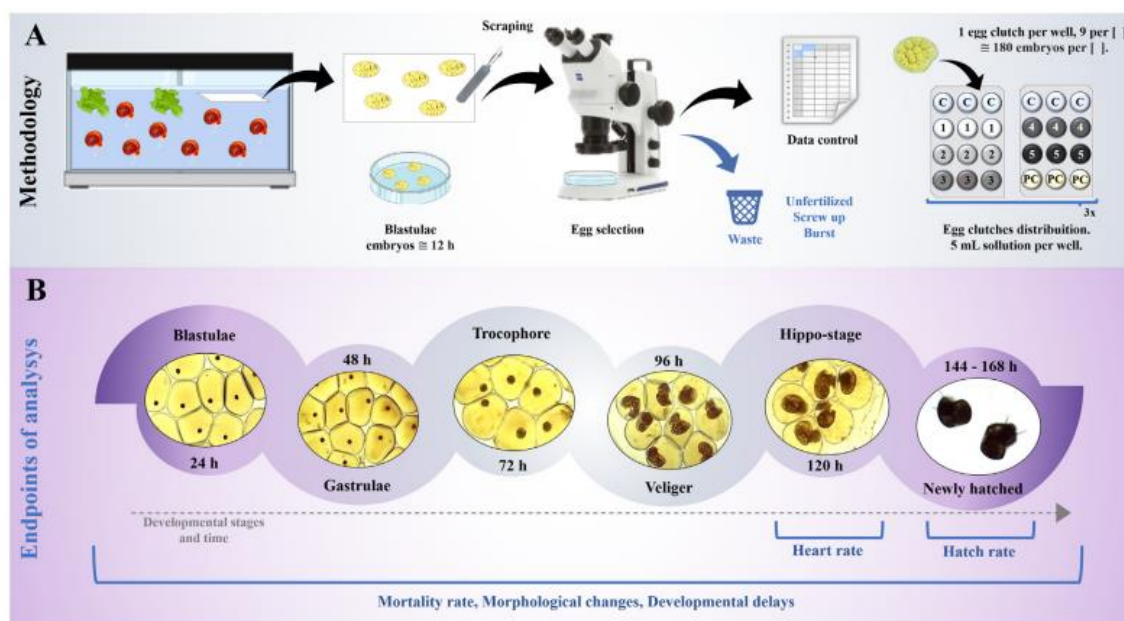


Figura 9 Delineamento experimental usado para o teste de embriotoxicidade de *Biomphalaria* (BET).
Fonte: Caixeta (2022)

São considerados embriões mortos aqueles que apresentarem: sem movimentos rotacionais, sem movimentos dos pés ou batimento cardíaco (Oliveira-Filho *et al.*, 2010). A mortalidade (%) é calculada dividindo o número de caramujos mortos pelo total de caramujos x 100 (OCDE, 2016), enquanto a eclosão (%) é determinada dividindo o número de caramujos recém-eclodidos pelo total de embriões por ninhada de ovos (Melo *et al.*, 2019).

Caixeta *et al.* (2022), em estudo de revisão sobre a abordagem experimental em embriões de caramujos *Biomphalaria*, constataram que, dentre os estudos inventariados, não há padronização no delineamento experimental e nos protocolos usados para análise da toxicidade de produtos em embriões. Assim, é necessário a padronização das condições físico-químicas (pH, temperatura, fotoperíodo, tipo de água) e operacionais (tempo de exposição e análise, idade e quantidade de embriões, recipientes de exposição, estabelecimento de um número mínimo de concentrações e repetições) para criar guias de robustez e reprodutibilidade.

Testes para avaliação moluscicida em embriões são importantes, pois constituem um bom sistema experimental, além de que esse tipo de avaliação fornece dados sobre a eficácia de substâncias que podem interferir no ciclo de vida dos caramujos antes que eles cheguem à fase adulta e se tornem vetores de parasitos, como o *Schistosoma mansoni* (Kawano, Nakano e Watanabe, 2008).

2.2.5.2 Ensaios de investigação de atividade cercaricida

Para o desenvolvimento de novos fármacos para o combate da esquistossomose é essencial a realização de testes cercaricidas, uma vez que o atual medicamento “paziquantel” não apresenta eficácia contra formas imaturas do parasito (Siqueira *et al.*, 2017).

Com isso, estudos com essa finalidade são desenvolvidos desde o início da década de 90. Mendes *et al.*, (1990), por exemplo, avaliaram efetividade de diferentes espécies de *Eucalyptus* em cercarias. Para essa avaliação, foram utilizadas de 500 cercarias de *Schistosoma mansoni*, expostas a três concentrações de óleo essencial das espécies de *Eucalyptus*. As cercarias foram observadas por meio de um estereomicroscópio após 5, 15 e 30 minutos.

Atualmente, os estudos que avaliam atividade cercaricida utilizam metodologias semelhantes à de Mendes *et al.* (1990), com adaptações. Para obter cercarias, caramujos são expostos à luz artificial por pelo menos 2 horas para que ocorra a eliminação das cercarias. Para avaliação da toxicidade, cerca de 100 cercárias são expostas a cinco concentrações (0,25; 0,5; 1,0; 10 e 100 µg/mL) em recipientes de vidro. As as cercarias devem ser observadas por meio de um estereomicroscópio em intervalos de 15, 30, 60 e 120 min após a exposição, avaliando os seguintes parâmetros: eliminação completa das cercárias (+++), eliminação de mais de 50% das cercárias (++), eliminação de menos de 50% das cercárias (+) e ausência de letalidade (-) (Martins *et al.*, 2017).

Desse modo, os ensaios cercaricidas mostram-se fundamentais no desenvolvimento de novos fármacos para o controle da esquistossomose, oferecendo alternativas eficazes contra forma imaturas do *Schistosoma mansoni*. Vale ressaltar que as metodologias apresentadas podem ser adaptadas conforme o estudo a ser realizado.

2.3 Espécies vegetais selecionadas para estudo

Três espécies vegetais foram selecionadas para nosso estudo devido as atividades biológicas e a composição química já investigadas, a saber: *Azadirachta indica* A. Juss; *Pterodon emarginatus* Vogel e *Psidium guineense* Swartz

2.3.1 *Azadirachta indica* A.juss

Azadirachta indica, família Meliaceae, é conhecida popularmente como “nim”, sua origem é asiática, sendo natural de Burma e das regiões áridas da Índia (Braga *et al.*, 2020). O nim também pode ser referido popularmente como: neen, margosa, nime, lila índio e Brandis. Atualmente é chamado de Neem, tradicionalmente para trazer “boa saúde para aqueles que fazem uso dessa espécie (Sitasiwi *et al.*, 2018; Islas *et al.*, 2020).

Devido algumas propriedades, como baixa toxicidade e larga distribuição, o nim pode ser considerado uma valiosa fonte para uso na medicina e no desenvolvimento de drogas modernas. Essa planta já tem sido utilizada por séculos no Oriente, no tratamento de inflamações, infecções virais e febre. Além de ser utilizada na prática popular para fins terapêuticos, é também utilizada como praguicida (Fernandes *et al.*, 2019; Braga *et al.*, 2020).

Os efeitos potenciais atribuídos aos extratos de nim certamente podem ser justificados a mecanismos celulares e moleculares, incluindo eliminação de radicais livres, atividades anti-inflamatórias, antiangiogênicas e capacidade de modular vias de sinalização (Arumugam *et al.*, 2014; Omóbòwálé *et al.*, 2016; Patel *et al.*, 2016).

É uma árvore de crescimento rápido, podendo alcançar de 10 a 20 m de altura, com tronco semiereto a reto, marrom-avermelhado, duro e resistente, de 30 a 80 cm de diâmetro; apresentando um sistema radicular que pode atingir profundidade de até 15 m. Sua copa pode variar de 8 a 12 m. Suas folhas são alternadas, com frequência aglomerada nos extremos dos ramos simples e sem estípulas e com folíolos de coloração verde-clara intensa (Sodepaz, 2006) (Figura 10).



Figura 10 Partes aéreas de *Azadirachta indica* A. Juss (nome vernacular: nim)

Fonte: Ecicly (2021)

Em relação composição química, a espécie tem diversos compostos, dos quais vários têm potencial farmacológico, tais como: *a)* triterpenos: relacionados as propriedades antipiréticas, fungidas, anti-histamínicas e antissépticas; *b)* flavonoides, que atuam como inibidores da biossíntese de prostaglandina (Batista *et al.*, 2018; Hernández-Aquino; Muriel, 2018); *c)* limonóides, taninos, alcaloides, terpenóides, açúcar redutor, catequinas, esteróis e ácido gálico (Schumacher *et al.*, 2011; Naik *et al.*, 2014, Roma *et al.*, 2015, Saleem *et al.*, 2018)

A azadiractina (AZA) é o composto mais abundante e relevante presente em *Azadirachta indica*; sendo encontrado em várias partes (sementes, calos, frutos e folhas); mas as concentrações são bastante variáveis, apresentando valores que variam de cerca de 0,25 $\mu\text{g g}^{-1}$ em calos até cerca de 48.000 $\mu\text{g g}^{-1}$ nas sementes (Koriem, 2013; Gahutar *et al.*, 2014; Kurimoto *et al.*, 2014;).

Em relação a toxicidade, estudo de Braga e colaboradores (2021), demonstrou que os extratos testados em organismos aquáticos apresentaram uma baixa toxicidade; já em mamíferos, os extratos apresentaram toxicidade nula ou muito baixa. Assim, os autores sugerem que as toxicidades subagudas e subcrônicas nesses animais pode ser eliminada se for utilizada doses menores.

Em relação aos aspectos ambientais, a utilização do nim é importante para o controle de doenças, pois os produtos são biodegradáveis, não havendo contaminações do solo nem causando efeitos deletérios ao ambiente. Outra vantagem

na utilização desta planta é que são fontes autossustentáveis, principalmente quando são utilizadas suas folhas e frutos, não havendo a necessidade do corte das árvores (Macedo, 2007).

Neste contexto, com as características apresentadas, a segurança e as propriedades farmacológicas já referidas, a espécie sinaliza para potencialidade para investigação no controle de doenças, como a esquistossomose.

2.3.2 *Pterodon emarginatus* Vogel

A espécie *Pterodon emarginatus* (Figura 11), família Fabaceae, é conhecida popularmente como sucupira- branca ou faveira (Lorenzi; Matos, 2002); representa espécie nativa do cerrado brasileiro podendo ser encontrada: Bahia (Lewis, 1987); Distrito Federal (Proença *et al.*, 2001); Goiás (Munhoz; Proença, 1998; Silva *et al.*, 2002; Silva *et al.*, 2004), Maranhão (Medeiros *et al.*, 2008), Mato Grosso (Marimon; Haridasan, 2005); Minas Gerais (Oliveira-Filho *et al.*, 2000), Rondônia (Miranda *et al.*, 2006), São Paulo (Mello-Silva, 2008).

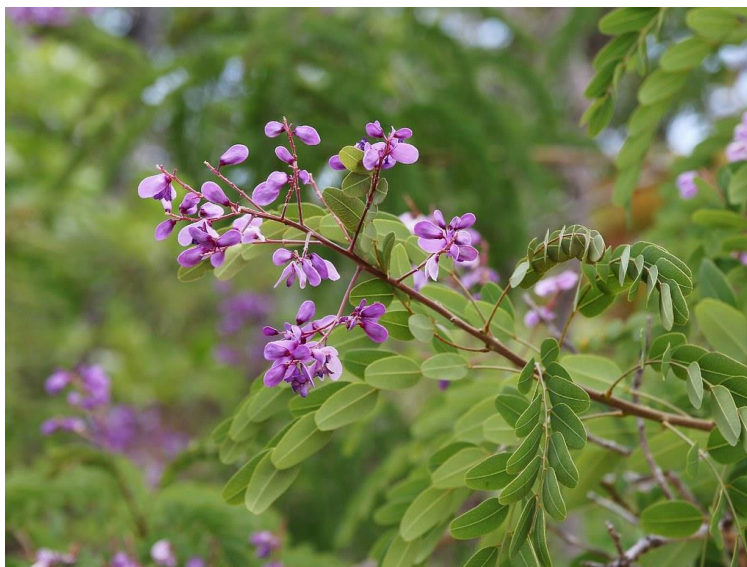


Figura 11 Espécie *Pterodon emarginatus* Vogel.
Fonte: Silva, Jr. M.C. 100 Árvores do Cerrado (2005).

Em relação a descrição botânica, a espécie é arbustiva a arbórea, apresenta comportamento decíduo, pode alcançar até 20 metros de altura e até 46 diâmetro de tronco. Suas folhas são compostas, alternadas e imparipinadas. Os frutos são secos, alados e adquirem uma coloração “bege” quando maduros. Suas sementes são pequenas, duras e amarelas, estando fortemente protegidas dentro de uma cápsula

fibrosa de madeira, a qual é revestida externamente por uma substância amarga e oleosa. (Rizzini;Mors, 1995; Lorenzi, 1998; Carvalho et al., 1999; Sabino *et al.*, 1999).

Todas as partes de *Pterodon emarginatus* são utilizadas na prática popular, desde a raiz até as folhas, sob a forma de infusão e decocção, tendo como principais usos: no tratamento do diabetes e reumatismo, como anti-inflamatório e como anti-infecciosa. (Bustamante *et al.*, 2010; Ferreira; Dantas; Catão, 2014).

A composição química de *Pterodon emarginatus* foi amplamente estudada e estabelecida. As principais substâncias presentes na oleorresina são isoflavonas e diterpenos do tipo vouacapano (Santos, 2018). Os diterpenoides vouacapano são metabólitos secundários com polaridade variando de baixa a média. Pesquisas indicam o esqueleto do vouacapano como o principal farmacóforo, sustentado por estudos farmacológicos de compostos isolados e derivados de diterpenoides vouacapano presentes na oleorresina de *Pterodon emarginatus* (Oliveira, 2017).

Devido à variedade de substâncias identificadas no gênero, diversas atividades biológicas foram evidenciadas na espécie *Pterodon emarginatus*, tais como: analgésica (Silva *et al.*, 2004), antinociceptiva (Moraes *et al.*, 2009; Oliveira, 2010; Spindola *et al.*, 2010) e antitumoral (Euzébio *et al.*, 2009; Spindola *et al.*, 2009), antimicrobiana (Bustamante *et al.*, 2005) do óleo da sucupira e extratos. Além disso, Mors *et al.* (1966) detectaram atividade cercaricida contra *Schistosoma mansoni* no óleo dos frutos da *Pterodon pubescens* (Benth.), espécie que possui similaridade genética de 99,8% com *Pterodon emarginatus* (Brito *et al.*, 2024).

Devido a fitoquímica da espécie, existe a possibilidade de que ela apresente um potencial moluscicida. Esta hipótese é fundamentada na presença de diterpenos em sua composição química, uma vez que estudos científicos revelaram que diterpenos possui uma alta toxicidade em *Biomphalaria glabrata* (Zani *et al.*, 1993; Santos; Sant'ana, 1999; Baloch *et al.*, 2009; Medina *et al.*, 2009; Baloch et al., 2010; Mata *et al.*, 2011).

Dessa forma, a investigação do potencial moluscicida da espécie *Pterodon emarginatus* se apresenta como uma linha de pesquisa importante e promissora, uma vez que visa a descoberta de um produto natural para o controle da esquistossomose.

2.3.3 *Psidium guineense* Swartz

A espécie *Psidium guineense* Swartz (Figura 12), família Myrtaceae, é conhecida popularmente por araçá do campo ou araçá, é planta nativa do cerrado brasileiro, apresentando ampla distribuição nos estados brasileiros, não sendo ocorrente apenas em Roraima, Rondônia, Tocantins, Piauí, Rio Grande do Sul e no Distrito Federal. No Nordeste, a espécie ocorre principalmente na faixa litorânea e Zona da Mata (Lederman *et al.*, 1997) e na região semiárida da Bahia (Santos *et al.*, 2014).

Trata-se de um arbusto ou árvoreta que pode alcançar 1,5 metros de altura, com caule de casca lisa, folhas simples com nervações salientes e margens levemente onduladas (Ferreira *et al.*, 2011) e, flores brancas e axilares (Lorenzi *et al.*, 2008). Os frutos são bagas ovóides ou oblongas, amarelas ou verdes, com polpa suculenta, e com 22 a 250 sementes (Caldeira *et al.*, 2004; Franzon *et al.*, 2009; Damiani *et al.*, 2012).

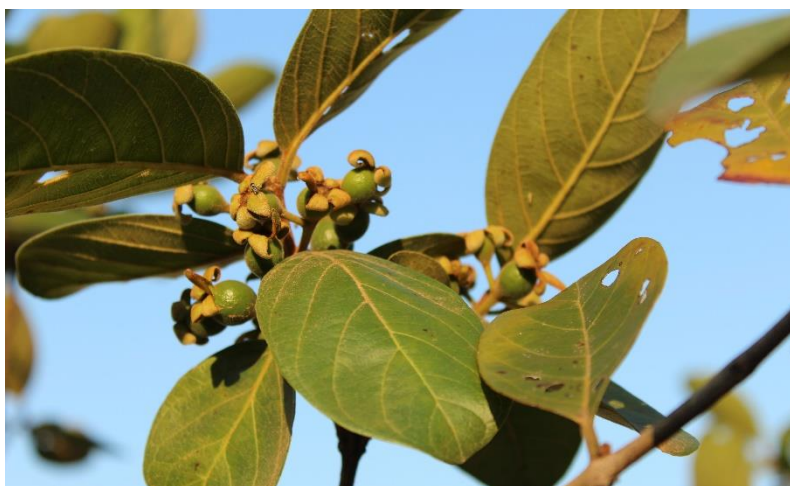


Figura 12 Espécie *Psidium guineense*
Fonte: Tuler (2009)

É uma planta utilizada pela medicina tradicional para tratar diarreia, cicatrização e regeneração de lesões teciduais, adstringente e analgésicos. Estudo etnobotânico sobre o uso da espécies do gênero *Psidium* em diferentes regiões do país revelou que as folhas e cascas do caule são usadas sob a forma direta, através da mastigação ou como chá, obtido por infusão (Ritter *et al.*, 2002; Vendruscolo *et al.*, 2005; Vendruscolo & Mentz, 2006).

Várias partes desta planta são utilizadas na medicina tradicional para tratar diversas condições, incluindo inflamações, infecções e distúrbios gastrointestinais (Rodrigues e Carvalho, 2001; Neira Gonzalez *et al.*, 2005; Franzon *et al.*, 2009).

Estudos sobre sua atividade biológica demonstraram as propriedades antimicrobianas de seu extrato de raiz (Fernandes *et al.*, 2012; Vieira *et al.*, 2012) e o potencial antioxidante de seus frutos (De Araujo *et al.*, 2016). Em ensaio de toxicidade aguda, o extrato hidrometanólico das folhas de *P. guineense* (500 e 2.000 mg/kg) não causou morte, alterações nos parâmetros avaliados ou sinais clínicos de toxicidade em camundongos (Nascimento *et al.*, 2021).

Um estudo demonstrou a ação sinérgica do extrato de *P. guineense* com diversos agentes antimicrobianos contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes (Fernandes *et al.*, 2012). Outra pesquisa recente relatou a atividade antimicrobiana do extrato de folhas de *P. guineense* contra *Klebsiella pneumoniae* (Macaúbas *et al.*, 2019). Esses efeitos podem ser atribuídos à presença de compostos bioativos, como fenóis, flavonoides, chalconas, fitoesteroides, derivados de tirosol e feoforbídeos, isolados do extrato de folhas de *P. guineense* (Lima *et al.*, 2020). Um estudo realizado por Macaúbas (2019) identificou alguns dos compostos naturais presentes no extrato, incluindo o esteroide sitosterol, amplamente encontrado em plantas (Rajput *et al.*, 2012).

Com a finalidade de investigar novos produtos naturais para o controle da esquistossomose, a espécie *Psidium guineense* pode apresentar potencial moluscicida, devido estudos identificarem a presença de metabólitos, como taninos, saponinas e flavanoides. Metabólitos esses que já foram relacionados a atividade moluscicida em estudos com outras espécies, sinalizando, assim, para a referida potencialidade (Chifundera *et al.*, 1993; Pereira- Filho *et al.*, 2014; Rocha- Filho *et al.*, 2015; Leite, 2019).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Desenvolver estudo de validação de espécies vegetais com potencial moluscicida contra *Biomphalaria glabrata*; visando novas opções no controle da esquistossomose.

3.2 Objetivos específicos

- Fazer uma revisão dos estudos das espécies vegetais coletadas no Brasil com potencial moluscicidas;

- Investigar a atividade do extrato das folhas de *Azadirachta indica* e dos óleos essenciais das folhas de *Pterodon emarginatus* e *Psidium guineense*, com ênfase a avaliação da atividade moluscicida contra *Biomphalaria glabrata*.

- Realizar a caracterização dos constituintes químicos dos produtos vegetais

- Avaliar os parâmetros de ecotoxicidade do extrato *Azadirachta indica* e dos óleos essenciais das folhas de *Pterodon emarginatus* e *Psidium guineense* em organismos não-alvos.

- Desenvolver ações extensionistas para disseminação de informações essenciais para prevenção e combate à doença.

4 RESULTADOS

4.1 Capítulo 1

POTENCIAL MOLUSCICIDA DE PLANTAS DE OCORRÊNCIA NA FLORA BRASILEIRA FRENTE A CARAMUJOS TRANSMISSORES DA ESQUISTOSSOMOSE: revisão integrativa

Artigo a ser submetido ao **Journal of the Brazilian Society of Tropical Medicine**
(ISSN: 1678-9849)

POTENCIAL MOLUSCICIDA DE PLANTAS DE OCORRÊNCIA NA FLORA BRASILEIRA FRENTE A CARAMUJOS TRANSMISSORES DA ESQUISTOSSOMOSE: revisão integrativa

Rayssa Maria Marques Pinto¹; Jessyca Wan Lume da Silva Godinho²; Juan Lucas Pereira Araújo¹; Alicia Caroline Melo Lima³; Selma Patrícia Diniz Cantanhede³; Luciana Patrícia Lima Alves Pereira³; Flávia Maria Mendonça do Amaral¹

¹ Universidade Federal do Maranhão, Campus Bacanga. Av. dos Portugueses, 1996, 65080-805, São Luís, Maranhão, Brasil.

² Laboratório Central do Município. Rua do Outeiro, 381, Centro, 65025-670, São Luís, Maranhão, Brasil.

³ Universidade Estadual do Maranhão, Campus Paulo VI. Av. Oeste externa, 2220, 65010-120, São Luís, Maranhão, Brasil.

Resumo

A esquistossomose, que afeta cerca de 250 milhões de pessoas globalmente, é um grave problema de saúde pública. Uma das principais medidas profiláticas é o uso de moluscicidas para controle dos caramujos vetores. A niclosamida, reconhecida pela Organização Mundial de Saúde como moluscicida sintético padrão, apresenta desvantagens como alto custo, baixa biodegradabilidade e toxicidade a organismos aquáticos. Portanto, é essencial investir em pesquisas para desenvolver moluscicidas biodegradáveis e menos tóxicos, como os de origem vegetal. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre espécies vegetais, coletadas no Brasil, com potencial moluscicida. Para a busca dos artigos foram utilizadas as seguintes bases de dados: Scielo (Scientific Electronic Library Online), PubMed, LILACS (Literatura do Caribe em Ciências da Saúde) e Science Direct, utilizou-se os seguintes descritores: “atividade moluscicida”; “*Biomphalaria*”; “esquistossomose”, “plantas”, sendo utilizado as palavras tanto no inglês quanto no português. Foi utilizado o descritor booleano AND, para que incluísse todas as pesquisas com esses descritores. Com a busca foi possível selecionar 44 artigos que avaliaram 82 espécies de 26 famílias. Verificou-se que 46,72% dos extratos e frações, e 93,75% dos óleos estudados, apresentaram atividade moluscicida em caramujos adultos. A maioria dos estudos (76,53%) foram desenvolvidos em caramujos adultos, enquanto apenas 21,78% e 1,67% avaliaram embriões e caramujos recém-eclodidos, respectivamente. O estudo demonstrou plantas de larga ocorrência no Brasil já avaliadas para a atividade moluscicida, fornecendo informações úteis para a seleção de espécies em futuras pesquisas, contribuindo na continuidade dos estudos de validação de espécies vegetais na perspectiva real de novos bioprodutos no combate a doença negligenciada de grande incidência nas Américas, Ásia e África.

Palavras-chave: *Biomphalaria*. Doença negligenciada. Espécies vegetais.

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença negligenciada parasitária causada pelo helminto do gênero *Schistosoma* que afeta cerca de 250 milhões de pessoas no mundo; com disseminação diretamente relacionada às condições precárias de higiene, especialmente à falta de acesso ao saneamento básico adequado¹. No Brasil, desde o início do século XX são registrados casos de positividade e ainda hoje, permanece endêmica no país, representando grave problema para saúde pública, uma vez que cerca de 600 milhões de pessoas vivem em áreas sob o risco de contrair a doença².

No Brasil, a doença é causada pelo trematódeo *Schistosoma mansoni*². A parasitose apresenta um ciclo heteróximo, tendo como o principal hospedeiro definitivo o homem e como hospedeiro intermediário o caramujo do gênero *Biomphalaria*. Existem três espécies que são consideradas hospedeiras intermediárias naturais em nosso país, sendo elas: *Biomphalaria glabrata*, *Biomphalaria tenagophila* e *Biomphalaria straminea*^{3,4}. Sendo *Biomphalaria glabrata* o vetor de maior importância epidemiológica, uma vez que apresenta maior suscetibilidade à infecção do parasito e apresenta uma ampla distribuição no território brasileiro⁵.

Dentre as medidas profiláticas é destacada o uso de moluscidas, para o combate aos caramujos vetores; sendo, reconhecido, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a niclosamida como moluscida sintético padrão. Essa substância mesmo sendo eficiente no controle dos caramujos; apresenta desvantagens, como: custo elevado, difícil degradação no meio ambiente, além de constatação de aumento de resistência e alta toxicidade a peixes e outros organismos aquáticos; ocasionando uso limitado, preferencialmente em casos de emergência, onde há necessidade de ação rápida para contenção da população malacológica⁶.

Assim, considerando o potencial tóxico, o alto custo das aplicações em áreas extensas e as dificuldades de transporte para áreas rurais distantes, torna-se necessário a busca e investimento constante na Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) de novos moluscidas que sejam facilmente biodegradáveis e com baixa toxicidade para o combate desses vetores, a exemplo de moluscidas de origem vegetal⁷.

O Brasil é reconhecido por possuir uma grande biodiversidade, desse modo, os pesquisadores devem direcionar esforços e recursos em estudos com espécies vegetais com potencial moluscicida por apresentarem diversidade de composição com atividades biológicas importantes, com possibilidade de maior segurança, fácil biodegradação, potencial de ação por diferentes mecanismos e facilidade de obtenção^{7 8}.

Os estudos de moluscicidas a partir de espécies vegetais no Brasil tiveram início desde século XX, quando foi demonstrado atividade de extratos aquosos de *Sejanina* sp. (cipó- timbó) e de frutos de *Sapindus saponaria* L. (saboneteira) sobre caramujos *Biomphalaria glabrata*⁹. Desde então, muitas espécies já foram avaliadas em relação a atividade moluscicida.

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo realizar revisão na literatura das espécies vegetais, coletadas na flora brasileira, com investigação de atividade moluscicida, como contribuição efetiva na identificação de material vegetal com potencial para continuidade dos estudos de validação na perspectiva de obtenção de novos bioprodutos no controle da transmissão da esquistossomose.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a busca dos artigos foram utilizadas as seguintes bases de dados: Scielo (Scientific Electronic Library Online), PubMed, LILACS (Literatura do Caribe em Ciências da Saúde) e Science Direct. Os descritores utilizados para as buscas foram: “atividade moluscicida”; “Biomphalaria”; “esquistossomose”, “plantas”, sendo utilizado as palavras tanto no inglês quanto no português. Foi utilizado o descritor booleano AND, para que incluísse todas as pesquisas com esses descritores.

Como critério de inclusão foram selecionados artigos publicados entre 2000 a 2024, que avaliaram somente espécies vegetais coletadas no Brasil e que utilizaram como organismos-teste caramujos transmissores da esquistossomose. Como exclusão, não se utilizou monografias, dissertações, teses e artigos de revisão, além de trabalhos sobre substâncias isoladas ou sintéticas, para avaliação dos artigos foi utilizado o programa Rayyan (Figura 13).

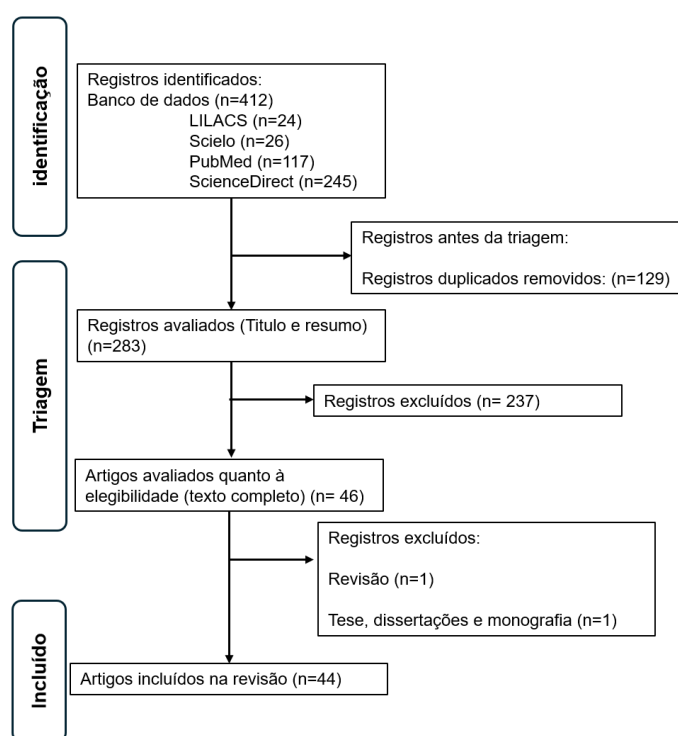


Figura 13 Fluxograma de busca e seleção da literatura dos estudos de espécies vegetais coletadas no Brasil, com investigação de atividade moluscicida

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com a combinação dos descritores foi possível encontrar 412 artigos; sendo selecionados 44 artigos pelos critérios de inclusão. O levantamento foi realizado apenas com plantas coletadas no Brasil, verificando predomínio de estudos realizados na região nordeste (36,50%) (Tabela 1). A figura 14 apresenta um mapa do Brasil destacando as diferentes regiões do país e as espécies vegetais estudadas em cada uma delas.

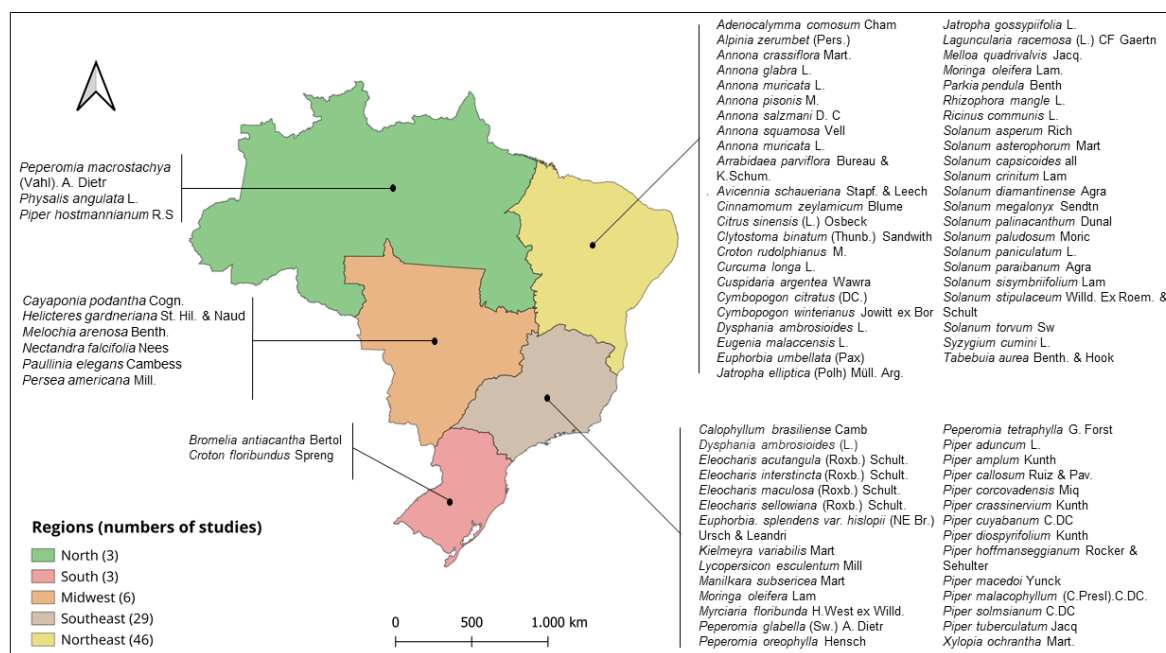


Figura 14 Mapa de distribuição das espécies coletadas em cada região do Brasil, com investigação de atividade moluscicida.

Fonte: Autores, 2025

A constatação de predomínio de estudos realizados na região nordeste (36,50%), pode ser relacionado ao fato que atualmente a esquistossomose distribui-se mais intensamente numa faixa de terras contínuas e contíguas ao longo de quase toda a costa litorânea da Região Nordeste, a partir do Rio Grande do Norte em direção ao Sul, incluídas as zonas quentes e úmidas dos estados ². Além disso, a região apresenta fatores que contribuem para disseminação da esquistossomose, como falta de saneamento ambiental e sanitário, favorecendo a contaminação e distribuição do parasita pelas coleções hídricas, além de ser a região com maior costa litorânea do país, com várias fontes hídricas, tornando-se um local propício para transmissão de *Schistosoma mansoni* ¹⁰; o que, em conjunto, deve estimular estudos na área.

Considerando as publicações selecionadas, foi verificado que 82 espécies vegetais, distribuídas em 26 famílias, foram avaliadas em relação à atividade moluscicida. A família Solanaceae (25,00%) foi a mais representativa dentre todas as estudadas. Essa representatividade pode estar relacionada com o potencial moluscicida já reportado na literatura para algumas espécies vegetais dessa família ¹¹

¹².

O farmacógeno mais empregado nos estudos foi folhas (49,64%), seguido de casca do caule (24,09%), frutos (10,22%), raízes (6,57%) e sementes (5,84%). O uso

predominante de folhas é justificado pela facilidade de sua obtenção e por serem órgãos vegetais com alta capacidade de renovação nas plantas; em atendimento as recomendações da OMS que recomenda que o produto responsável pela atividade moluscicida esteja presente em partes de fácil regeneração da planta em estudo. Além disso, esta estrutura vegetal, por ser a principal área com fotossíntese, apresenta uma concentração significativa de metabólitos, como taninos, alcaloide dentre outros^{13,14,15}.

A obtenção de extratos brutos vegetais para desenvolvimento de estudos de bioprospecção; bem como a extração de óleos essenciais pode ser otimizada pelos processos de extração empregados (maceração e suas variações, percolação e suas variações, extração em fluido super crítico, extração em aparelho de Soxhlet, destilação por arraste a vapor, prensagem a frio entre outros)¹⁶. Na análise dos estudos inventariados, constatamos que não há referência a realização de ensaios com extratos padronizados; indicando, assim, necessidade de estudos nesse segmento.

Na investigação de atividade moluscicida, são realizados ensaios com caramujos adultos, embriões e caramujos recém-eclodidos, permitindo a avaliação da toxicidade em diferentes estágios de desenvolvimento. Essa abordagem é de grande relevância, considerando a sensibilidade distinta dos caramujos em cada uma dessas fases¹⁷. Desse modo, o presente estudo avaliou os estudos com extrato, frações e óleos essenciais realizados em caramujos adultos, recém eclodidos e embriões (Tabela 1 e 2).

Efeitos dos produtos vegetais sobre caramujos adultos de *Biomphalaria*

A OMS (1983) estabelece critério para avaliar a efetividade de produtos vegetais sobre moluscos, sendo que aqueles com valores de CL₁₀₀ ou CL₉₀ menores que 100 mg/L são considerados ativos. Dessa forma, seguindo esse critério, os estudos inventariados demonstraram que 46,72% dos extratos e frações e 93,75% dos óleos estudados apresentam potencial moluscicida em caramujos adultos (Tabela 1).

Desse modo, os estudos inventariados realizados com extratos e frações que apresentaram resultados mais representativos, foram: extrato etanólico das folhas de *Annona salzmanii* A. DC. (CL₉₀ 1,38 µg/mL), extrato etanólico do caule de *Annona crassiflora* Mart (CL₉₀ 2,34 µg/mL)¹⁸; extrato aquoso do látex de *Euphorbia splendens* var. *hislopilii* (CL₉₀ 3,2 µg/mL)¹⁹ e extrato etanólico das folhas de *Annona glabra* L. (CL₉₀ 3,79 µg/mL)¹⁸.

Em relação a preparação dos extratos, o solvente mais utilizado para a extração dos vegetais foi etanol (39,42%); representando solvente amplamente empregado em estudos de bioprospecção, facilitado pela larga disponibilidade no Brasil por se tratar de solvente proveniente de uma fonte renovável (cana-de-açúcar) e de baixo custo²⁰; além da ampla utilização do etanol para extrair uma ampla variedade de compostos de diferentes polaridades, de grande ocorrência nas plantas²¹.

Mas, apesar do etanol conseguir extrair substâncias mais apolares, vale destacar a necessidade de estudos com solventes de diferentes polaridades, obtendo-se maiores quantidades dessas substâncias mais hidrofóbicas e assim podendo levar a resultados diferentes^{22 23}. Pinheiro *et al.* (2023)²⁴ avaliaram o potencial moluscicida de *Kielmeyra variabilis* Mart utilizando a mesma parte vegetal em diferentes solventes demonstrando que, dentre os seis solventes testados, apenas o extrato metanólico (CL₁₀₀ 12,5 µg/mL) e as frações metanol (CL₁₀₀ 100 µg/mL) e metanol: água (CL₁₀₀ 50 µg/mL) apresentaram atividade. Resultado esse que enfatiza a necessidade de bioprospecção a partir de extratos padronizados.

Além disso, vale ressaltar a necessidade de investigação com diferentes órgãos da mesma espécie vegetal, pois diferentes partes vegetais de uma espécie podem apresentar constituição química distinta, tanto qualitativamente como quantitativamente, logo podendo desencadear atividades biológicas distintas, como foi demonstrado no estudo de Santos e Sant'Ana (2001).

Em relação a caracterização química das espécies vegetais analisadas, observou-se que em 57,40% dos estudos analisados, não foram feitas investigações da composição química dos produtos vegetais. A caracterização química é essencial em estudos de validação de espécies vegetais, considerando que a mesma espécie vegetal pode apresentar composição química diferenciada, desencadeando atividade biológica distintas. Assim, a síntese de metabólitos secundários nos vegetais sofre influência de diversos fatores, sendo possível estabelecer uma interface entre a quantidade desses metabólitos e as condições ambientais circundantes; portanto, sua síntese e proporções no vegetal são frequentemente afetadas pelas condições geográficas e ambientais ^{24,25,26,27}.

Entre os estudos com avaliação química, os metabólitos secundários mais constatados foram: taninos, flavonoides, saponinas, cumarinas, catequinas e triterpenos. Os estudos relacionados à avaliação moluscicida de vegetais sugerem que a atividade tóxica se deve à presença de taninos, saponinas, terpenoides, esteroides e flavonoides, dentre outros ^{8,28,29}.

A espécie de caramujo predominante nos testes foi *Biomphalaria glabrata* (87%). A predominância de estudos nacionais com essa espécie é justificada por ser a espécie hospedeira intermediária do *Schistosoma mansoni* nas Américas, uma vez que apresenta altos níveis de infecção, além disso tem ampla distribuição no Brasil, com presença foi notificada em 16 estados brasileiros ².

Dentre os estudos inventariados, 11,59% avaliaram o potencial moluscicida dos óleos essenciais; e desses, 10,86% apresentaram atividade moluscicida. Quando comparados os valores da atividade moluscicida entre óleos essenciais, extratos e frações entre esses estudos, foi evidenciado que os óleos essenciais apresentaram um potencial moluscicida maior que os extratos e frações.

Os óleos essenciais, são misturas naturais, formados por principalmente por mono e sesquiterpenos, e, fenilpropanoides, mais também podem apresentar substâncias sulfuradas, ácidos graxos, diterpenos, e compostos orgânicos das classes de álcool e aldeídos não terpênicos³⁰. Esses óleos podem ter número de constituintes variados, podendo conter até 60 componentes em diferentes 60 componentes em diferentes concentrações e caracterizados pela presença de um a três componentes em concentrações relativamente elevadas (20 a 70%) comparadas aos outros componentes presentes³¹. Dessa forma, uma possível explicação do maior potencial moluscicida em óleos essenciais em comparação aos extratos é devido a

alta concentração de compostos de baixo peso molecular e de baixa polaridade, tendo uma maior probabilidade de interagir com os sistemas biológicos dos caramujos.

Os óleos essenciais das espécies que apresentaram melhores resultados moluscidas foram: folhas de *Cinnamomum zeylamicum* Blume (CL₅₀ 18,62 µg/mL)³²; folhas de *Myrciaria floribunda* H.West ex Willd. (CL₅₀ 29,66 µg/mL)³³; *Alpinia zerumbet* (Pers.) (CL₉₀ 55,60 µg/mL)³⁴.

Nos estudos inventariados realizados com óleos essenciais, foi evidenciada o método de nanoemulsão; as quais são dispersões coloidais termodinamicamente instáveis de dois líquidos imiscíveis contendo gotículas de tamanho nanométrico entre 20 e 200 nm^{35,36}. Esse método é uma estratégia que tem sido adotada para aplicação de óleos essenciais ou extratos lipofílicos em meio aquoso devido à sua hidrofobicidade^{37,38}.

Todos os estudos que utilizaram o método da nanoemulsificação dos óleos essenciais apresentaram potencial moluscida, devido as vantagens que a nanoemulsões apresentam, como a prevenção da degradação e volatilização de substâncias de baixo peso molecular, em que o uso em meio aquoso, aumento da biodisponibilidade e melhora da bioatividade³⁹. Dessa forma, estudos com nanoemulsificação dos óleos essenciais pode ser uma estratégia viável para futuros ensaios moluscidas.

Tabela 1. Estudos de espécies vegetais coletadas no Brasil, com investigação de atividade moluscicida em caramujos adultos e juvenis do gênero *Biomphalaria*

Família	Espécie vegetal	Origem	Partes utilizadas	Preparação	Caracterização Química	Caramujo	CL (µg/mL)	Resultados	Referências
Lauraceae	<i>Cinnamomum zeylamicum</i> Blume	São Luís-MA	Folhas	Óleo essencial	Eugenol	<i>B. glabrata</i>	CL50 18,62	A	Gomes <i>et al</i> , (2019)
Rutaceae	<i>Citrus sinensis</i> (L.) Osbeck	São Luís-MA	Frutos	Óleo essencial	D-limoneno	<i>B. glabrata</i>	CL50 100,08	I	Gomes <i>et al</i> , (2019)
Annonaceae	<i>Xylopia ochrantha</i> Mart .	Rio de Janeiro- RJ	Folhas	Namoemulsão de óleo essencial	Biciclogermacreno	<i>B. glabrata</i>	CL90 85,46	A	Araujo <i>et al.</i> , (2019)
	<i>Xylopia ochrantha</i> Mart .	Rio de Janeiro- RJ	Folhas	Namoemulsão de óleo essencial	Biciclogermacreno	<i>B. glabrata</i> (juvenis)	CL90 47,00	A	Araujo <i>et al.</i> , (2019)
	<i>Xylopia ochrantha</i> Mart .	Rio de Janeiro- RJ	Folhas	Namoemulsão de óleo essencial	Biciclogermacreno	<i>B. straminea</i>	CL90 78,00	A	Araujo <i>et al.</i> , (2019)
	<i>Xylopia ochrantha</i> Mart .	Rio de Janeiro- RJ	Folhas	Namoemulsão de óleo essencial	Biciclogermacreno	<i>B. tenagophila</i>	CL90 47,00	A	Araujo <i>et al.</i> , (2019)
Euphorbiaceae	<i>Croton floribundus</i> Spr eng.	Diamante do Norte-PR	folhas e cascas	Etanol	flavonóides e taninos hidrolisáveis	<i>B. straminea</i>	NA	I	Barth <i>et al</i> , (2018)
			folhas	Etanol	Taninos, esteróides, saponinas	<i>B. glabrata</i>	CL50 100,00	A	Pereira filho <i>et al</i> ,(2014)
			frutos	Etanol	Taninos, alcalóides, saponinas	<i>B. glabrata</i>	CL50 53,6	A	Pereira filho <i>et al</i> ,(2014)
Euphorbiaceae	<i>Jatropha gossypifolia</i> L.	São Luís-MA	caule	Etanol	esteróides	<i>B. glabrata</i>	NA	I	Pereira filho <i>et al</i> ,(2014)

Zingiberaceae	<i>Curcuma longa</i> L. Spreng.	João Pessoa-PB	Rizomas	Oleoresina	curcumina	<i>B. glabrata</i>	CL90 77,2	A	Silva Filho <i>et al</i> , (2009)
Zingiberaceae	<i>Curcuma longa</i> L. Spreng.	João Pessoa-PB	Rizomas	Óleo essencial	curcumina	<i>B. glabrata</i>	CL90 67,7	A	Silva Filho <i>et al</i> , (2009)
Euphorbiaceae	<i>Croton floribundus</i> Spreng.	Maringá-PR	folhas	Hexano	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 85,2	A	Medina <i>et al</i> , (2009)
	<i>Croton floribundus</i> Spreng.	Maringá-PR	folhas	Etanol	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 85,2	A	Medina <i>et al</i> , (2009)
	<i>Croton floribundus</i> Spreng.	Maringá-PR	Cascas	Metanol	ácido Caurenoico	<i>B. glabrata</i>	CL90 11,5	A	Medina <i>et al</i> , (2009)
Myrtaceae	<i>Eugenia malaccensis</i> L	Maceió-AL	folhas	Etanol	Miricetina, Mearnsetina, Ácido gálico	<i>B. glabrata</i>	CL50 41,90	A	de Oliveira <i>et al</i> , (2006)
	<i>Eugenia malaccensis</i> L	Maceió-AL	cascas	Etanol	ácido 3-acetil ursólico	<i>B. glabrata</i>	CL50 42,53	A	de Oliveira <i>et al</i> , (2006)
Cucurbitaceae	<i>Cayaponia podantha</i> C.	Jatei- MS	folhas	Etanol	NI	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Truitti, <i>et al</i> , (2005)
Sterculiaceae	<i>Helicteres gardneriana</i> St . Hil. & Naud	Jatei- MS	partes aéreas	Etanol	NI	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Truitti, <i>et al</i> , (2005)
Sterculiaceae	<i>Melochia arenosa</i> Benth.	Bataiporã-MS	partes aéreas	Etanol	NI	<i>B. glabrata</i>	CL50 143,00	I	Truitti, <i>et al</i> , (2005)
Lauraceae	<i>Nectandra falcifolia</i> (Nees)	Taquaruçu-MS	folhas	Etanol	NI	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Truitti, <i>et al</i> , (2005)

Sapindaceae	<i>Paullinia elegans</i> Cambess	Porto Rico-MS	folhas	Etanol	NI	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Truitti, <i>et al</i> , (2005)
Cyperaceae	<i>Eleocharis acutangula</i> (Roxb.) Schult.	Campinas-SP	Aérea fresca	Hidroetanólico	NI	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Ruiz <i>et al</i> , (2005)
	<i>Eleocharis acutangula</i> (Roxb.) Schult.	Campinas-SP	Subterrânea fresca	Hidroetanólico	NI	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Ruiz <i>et al</i> , (2005)
	<i>Eleocharis interstincta</i> (Roxb.) Schult.	Rio de Janeiro- RJ	Aérea fresca	Hidroetanólico	NI	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Ruiz <i>et al</i> , (2005)
	<i>Eleocharis maculosa</i> (Roxb.) Schult.	Rio de Janeiro- RJ	Aérea fresca	Hidroetanólico	NI	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Ruiz <i>et al</i> , (2005)
	<i>Eleocharis maculosa</i> (Roxb.) Schult.	Rio de Janeiro- RJ	Aérea seca	Metanol	NI	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Ruiz <i>et al</i> , (2005)
	<i>Eleocharis sellowiana</i> (Roxb.) Schult.	Rio de Janeiro- RJ	Aérea fresca	Hidroetanólico	NI	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Ruiz <i>et al</i> , (2005)
	<i>Eleocharis sellowiana</i> (Roxb.) Schult.	Rio de Janeiro- RJ	Subterrânea fresca	hidro etanolico	NI	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Ruiz <i>et al</i> , (2005)
	<i>Eleocharis sellowiana</i> (Roxb.) Schult.	Rio de Janeiro- RJ	Aérea seca	Metanol	NI	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Ruiz <i>et al</i> , (2005)
Euphorbiaceae	<i>Euphorbia. splendens</i> var. <i>hislopilii</i>	Rio de Janeiro- RJ	Caule	Látex (pH 5,0)	NI	<i>B. tenagophila</i>	CL90 3,4	A	Vasconcellos <i>et al</i> , (2003)
	<i>Euphorbia. splendens</i> var. <i>hislopilii</i>	Rio de Janeiro- RJ	Caule	Látex (pH 6,0)	NI	<i>B. tenagophila</i>	CL90 3,2	A	Vasconcellos <i>et al</i> , (2003)

Solanaceae	<i>Euphorbia. splendens</i> var. <i>hislopii</i>	Rio de Janeiro- RJ	Caule	Látex (pH 7,0)	NI	<i>B. tenagophila</i>	CL90 4,7	A	Vasconcellos <i>et al</i> , (2003)
	<i>Euphorbia. splendens</i> var. <i>hislopii</i>	Rio de Janeiro- RJ	Caule	Látex (pH 8,0)	NI	<i>B. tenagophila</i>	CL90 10,3	A	Vasconcellos <i>et al</i> , (2003)
	<i>Physalis angulata</i> L.	Belém- PA	Folha	Etanol	NI	<i>B. tenagophila</i>	NA	I	Santos <i>et al</i> , (2003)
	<i>Physalis angulata</i> L.	Belém- PA	Raiz	Etanol	NI	<i>B. tenagophila</i>	ND	I	Santos <i>et al</i> , (2003)
	<i>Physalis angulata</i> L.	Belém- PA	Planta inteira	Etanol	NI	<i>B. tenagophila</i>	NA	I	Santos <i>et al</i> , (2003)
	<i>Physalis angulata</i> L.	Belém- PA	Caule	Etanol	NI	<i>B. tenagophila</i>	NA	I	Santos <i>et al</i> , (2003)
	<i>Physalis angulata</i> L.	Belém- PA	Planta inteira	Fração Acetato de etila	NI	<i>B. tenagophila</i>	CL90 139,4	I	Santos <i>et al</i> , (2003)
	<i>Physalis angulata</i> L.	Belém- PA	Planta inteira	Acetona	NI	<i>B. tenagophila</i>	CL90 321,3	I	Santos <i>et al</i> , (2003)
	<i>Physalis angulata</i> L.	Belém- PA	Planta inteira	Diclorometano	NI	<i>B. tenagophila</i>	NA	I	Santos <i>et al</i> , (2003)
	<i>Physalis angulata</i> L.	Belém- PA	Caule	Aquoso	NI	<i>B. tenagophila</i>	NA	I	Santos <i>et al</i> , (2003)
	<i>Physalis angulata</i> L.	Belém- PA	Cápsula fruto	Aquoso	NI	<i>B. tenagophila</i>	NA	I	Santos <i>et al</i> , (2003)
	<i>Physalis angulata</i> L.	Belém- PA	Planta inteira	Metanol	NI	<i>B. tenagophila</i>	NA	I	Santos <i>et al</i> , (2003)
	<i>Physalis angulata</i> L.	Belém- PA	Fruto	Metanol	NI	<i>B. tenagophila</i>	NA	I	Santos <i>et al</i> , (2003)
	<i>Physalis angulata</i> L.	Belém- PA	Folha	Pool de fisalinas	NI	<i>B. tenagophila</i>	CL90 201,2	I	Santos <i>et al</i> , (2003)
	<i>Physalis angulata</i> L.	Belém- PA	Caule	Pool de fisalinas	NI	<i>B. tenagophila</i>	ND	I	

Piperaceae	<i>Piper aduncum</i> L.	São Paulo- SP	caule	diclorometano: metanol	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 6,46	A	Santos <i>et al.</i> , (2003) Rapado <i>et al.</i> , (2010)
	<i>Piper amplum</i> Kunth	São Sebastião- SP	Folha	diclorometano: metanol	NI	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Rapado <i>et al.</i> , (2010)
	<i>Piper cuyabanum</i> C.DC	Brotas- SP	caule	diclorometano: metanol	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 12.92	A	Rapado <i>et al.</i> , (2010)
	<i>Piper hoffmanseggia</i> num Rocker & Schulter	Ilha Grande- RJ	folha	diclorometano: metanol	NI	<i>B. glabrata</i>	NA	I	Rapado <i>et al.</i> , (2010)
	<i>Piper macedoi</i> Yunck	Araraquara - SP	folha	diclorometano: metanol	NI	<i>B. glabrata</i>	NA	I	Rapado <i>et al.</i> , (2010)
	<i>Peperomia macrostachya</i> (Vahl). A. Dietr	Manaus- AM	folha	diclorometano: metanol	NI	<i>B. glabrata</i>	NA	I	Rapado <i>et al.</i> , (2010)
	<i>Piper hostmannianum</i> R.S	Manaus- AM	caule	diclorometano: metanol	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 34.29	A	Rapado <i>et al.</i> , (2010)
	<i>Piper diospyrifolium</i> Kunth	São Paulo- SP	caule	diclorometano: metanol	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 23,30	A	Rapado <i>et al.</i> , (2010)
	<i>Piper corcovadensis</i> Miq	São Paulo- SP	caule	diclorometano: metanol	NI	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Rapado <i>et al.</i> , (2010)

	<i>Piper corcovadensis</i> Miq	São Paulo-SP	folha	diclorometano: metanol	NI	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Rapado <i>et al.</i> , (2010)
	<i>Piper crassinervium</i>	São Paulo-SP	caule	diclorometano: metanol	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 38,15	A	Rapado <i>et al.</i> , (2010)
	<i>Piper crassinervium</i>	São Paulo-SP	Raiz	diclorometano: metanol	NI	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Rapado <i>et al.</i> , (2010)
Annonaceae	<i>Annona muricata</i> L.	Maceió-AL	folhas	Etanol	alcaloides, taninos e saponinas	<i>B. glabrata</i>	CL 90 68,29	A	Rocha <i>et al.</i> , (2013)
Euphorbiaceae	<i>Jatropha elliptica</i> (Polh) Müll. Arg.	Maceió-AL	Raízes	Etanol	alcaloides, terpenoides e/ou esteroides, flavonoides e taninos	<i>B. glabrata</i>	CL 90 41,12	A	Rocha <i>et al.</i> , (2013)
Lauraceae	<i>Persea americana</i> Mill.	Goiânia-GO	Caule	Etanol	flavonoides, heterosídeos de antraquinona, cumarinas e taninos	<i>B. glabrata</i>	CL90 88,28	A	Silva <i>et al.</i> , (2020)
Moringaceae	<i>Moringa oleifera</i> Lam.	Recife- PE	Flor	Extrato aquoso	taninos, polifenóis, saponinas, flavonas, flavonóis e xantonas	<i>B. glabrata</i>	CL50 2,37	A	Rocha- Filho <i>et al.</i> , (2015)
Bromeliaceae	<i>Bromelia antiacantha</i> Bertol	Umuarama - PR	Folhas	Etanol	flavonóides, taninos e saponinas	<i>B. glabrata</i>	NA	I	Manetti, (2010)
Solanaceae	<i>Solanum asperum</i> Rich	Nordeste	partes aéreas	Metanol	NI	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
	<i>Solanum asperum</i> Rich	Nordeste	Frutos	metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL ₉₀ 43,56	A	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
	<i>Solanum asperum</i> Rich	Nordeste	Raízes	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL ₉₀ 44,11	A	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
	<i>Solanum capsicoides</i> all	Nordeste	Partes aéreas	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL50 440,1	I	Silva <i>et. al.</i> , (2007)

<i>Solanum capsicoides</i> all	Nordeste	Frutos	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL50 476,9	I	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
<i>Solanum asterophorum</i> Mart	Nordeste	Partes aéreas	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL50 552,8	I	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
<i>Solanum asterophorum</i> Mart	Nordeste	Raízes	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL50 107,8	I	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
<i>Solanum crinitum</i> Lam	Nordeste	Partes aéreas	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL50 833,4	I	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
<i>Solanum diamantinense</i>	Nordeste	Partes aéreas	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL90 52,80	A	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
<i>Solanum megalonyx</i> Sendtn	Nordeste	Partes aéreas	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL50 >1000	I	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
<i>Solanum palinaantum</i> Dunal	Nordeste	Partes aéreas	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL50 488,3	I	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
<i>Solanum palinaantum</i> Dunal	Nordeste	Frutos	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL50 >1000	I	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
<i>Solanum palinaantum</i> Dunal	Nordeste	Raízes	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL50>100 0	I	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
<i>Solanum paludosum</i> Moric	Nordeste	Frutos	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL ₉₀ 82,86	A	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
<i>Solanum paludosum</i> Moric	Nordeste	Raízes	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL50 >1000	I	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
	Nordeste	Partes aéreas	Matanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL50 953,9	I	Silva <i>et. al.</i> , (2007)

Calophyllaceae	<i>Solanum paniculatum</i> L.								
	<i>Solanum paniculatum</i> L.	Nordeste	Frutos	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL50 823,2	I	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
	<i>Solanum paraibanum</i> Agra	Nordeste	Frutos	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL50 694,8	I	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
	<i>Solanum stipulaceum</i>	Nordeste	Raízes	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL90 73,87	A	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
	<i>Solanum sisymbriifolium</i> Lam	Nordeste	Partes aéreas	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL ₉₀ 46,66	A	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
	<i>Solanum sisymbriifolium</i> Lam	Nordeste	Frutos	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL50 696,4	I	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
	<i>Solanum torvum</i> Sw	Nordeste	Partes aéreas	Metanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL50 295,2	I	Silva <i>et. al.</i> , (2007)
	<i>Calophyllum brasiliense</i> Camb	Ilha do Cardoso- SP	Folhas	Diclometano	cumarina	<i>B. glabrata</i>	CL100 25	A	Gaparotto Jr <i>et al.</i> , (2005)
	<i>Calophyllum brasiliense</i> Camb	Ilha do Cardoso, SP	Folhas	fração	mammea A/BB	<i>B. glabrata</i>	CL90 1,47	A	Gaparotto Jr <i>et al.</i> , (2005)
	<i>Lycopersicon esculentum</i> Mill	São paulo, SP	Folhas	Aquoso frio	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL90 376,12	I	Leyton <i>et al.</i> , (2005)
Solanaceae	<i>Lycopersicon esculentum</i> Mill	São paulo, SP	Folhas	Aquoso quente	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL90 408,98	I	Leyton <i>et al.</i> , (2005)

Clusiaceae	<i>Lycopersicon esculentum</i> Mill	São paulo, SP	Folhas	Etanol	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL 90 185,60	I	Leyton <i>et al</i> , (2005)
	<i>Lycopersicon esculentum</i> Mill	São paulo, SP	Folhas	Metanólico	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL 90 195,30	I	Leyton <i>et al</i> , (2005)
	<i>Lycopersicon esculentum</i> Mill	São paulo, SP	Folhas	GEb*	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL 90 13,17	A	Leyton <i>et al</i> , (2005)
	<i>Kielmeyra variabilis</i> Mart	São paulo, SP	Caules	Extrato Hexânico	xantonas	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Pinheiro <i>et al</i> , (2003)
	<i>Kielmeyra variabilis</i> Mart	São paulo, SP	Caules	Extrato Metanólico	xantonas	<i>B. glabrata</i>	CL 90 12,5	A	Pinheiro <i>et al</i> , (2003)
	<i>Kielmeyra variabilis</i> Mart	São paulo, SP	Caules	fração hexano	xantonas	<i>B. glabrata</i>	NA	I	Pinheiro <i>et al</i> , (2003)
	<i>Kielmeyra variabilis</i> Mart	São paulo, SP	Caules	fração Diclometano	xantonas	<i>B. glabrata</i>	NA	I	Pinheiro <i>et al</i> , (2003)
	<i>Kielmeyra variabilis</i> Mart	São paulo, SP	Caules	fração diclometano/ac etato de etila	xantonas	<i>B. glabrata</i>	NA	I	Pinheiro <i>et al</i> , (2003)
	<i>Kielmeyra variabilis</i> Mart	São paulo, SP	Caules	fração Acetato de etila	ácido 2,5-di-hidroxibenzóico	<i>B. glabrata</i>	NA	I	Pinheiro <i>et al</i> , (2003)
	<i>Kielmeyra variabilis</i> Mart	São paulo, SP	Caules	fração metanol	xantonas	<i>B. glabrata</i>	CL 90 100	A	Pinheiro <i>et al</i> , (2003)
Euphorbiaceae	<i>Kielmeyra variabilis</i> Mart	São paulo, SP	Caules	fração metanol/água	xantonas flavonoides, taninos, alcalóide	<i>B. glabrata</i>	CL 90 50	A	Pinheiro <i>et al</i> , (2003)
	<i>Ricinus communis</i> L.	São Luís, Ma	Folhas	hidroalcolico	ricinina	<i>B. glabrata</i>	NA	I	Nogueira, (2023)
Moringaceae	<i>Moringa oleifera</i> Lam	Rio de janeiro, RJ	sementes	Aquoso	N.I	<i>B. glabrata</i>	CL90 1,021 g/l*	A	Da Silva, (2013)

Sapotaceae	<i>Manilkara subsericea</i> Mart	Carapebus – Rj	Partes aéreas	Hidroetanol	Miricetina, queracetina e ácido ursólico	<i>B. glabrata</i>	CL 50 118, 7	I	Faria, (2018)
	<i>Manilkara subsericea</i> Mart	Carapebus – Rj	Partes aéreas	Fração Acetato de etila	Miricetina, queracetina e ácido ursólico	<i>B. glabrata</i>	CL 50 23,41	A	Faria, (2018)
Amaranthaceae	<i>Dysphania ambrosioides</i> L	São Luís-MA	Partes aéreas	óleo destilação	α -Terpineno, p-cimeno e ascaridol	<i>B. glabrata</i>	CL 90 48, 6	A	Pereira, (2022)
Euphorbiaceae.	<i>Euphorbia umbellata</i> (Pax)	São Luís-MA	Latex	óleo destilação	triterpenos; Cumarinas	<i>B. glabrata</i>	CL90 3,69	A	Pereira, (2017)
Anacardiaceae	<i>Schinopsis brasiliensis</i> Engl	Piranhas, AL	casca	Hidroetanol	flavonois e taninos	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Santos, (2014)
	<i>Schinopsis brasiliensis</i> Engl	Piranhas, AL	casca	Fração HxF*	esteróides	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Santos, (2014)
	<i>Schinopsis brasiliensis</i> Engl	Piranhas, AL	casca	ChlF*	triterpenos	<i>B. glabrata</i>	CL90 68,00	A	Santos, (2014)
	<i>Schinopsis brasiliensis</i> Engl	Piranhas, AL	casca	EAF*	auronas, catequinas, chalconas	<i>B. glabrata</i>	CL90 73,00	A	Santos, (2014)
	<i>Schinopsis brasiliensis</i> Engl	Piranhas, AL	casca	HMF*	flavanonas, flavanonóis, taninos e xantonas	<i>B. glabrata</i>	ND	I	Santos, (2014)
	<i>Annona crassiflora</i> Mart.	Maceió, AL	Semente	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL 90 13,21	A	Santos e Sant'Ana, (2001)
	<i>Annona crassiflora</i> Mart.	Maceió, AL	Raíz	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL 90 3,79	A	Santos e Sant'Ana, (2001)

	<i>Annona crassiflora</i> Mart.	Maceió, AL	Caule	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL 90 2,34	A	Santos e Sant'Ana, (2001)
	<i>Annona glabra</i> L	Maceió, AL	Folha	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL 90 3,79	A	Santos e Sant'Ana, (2001)
	<i>Annona glabra</i> L	Maceió, AL	Semente	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 17,02	A	Santos e Sant'Ana, (2001)
	<i>Annona muricata</i> L.	Maceió, AL	Folha	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL 90 8,75	A	Santos e Sant'Ana, (2001)
	<i>Annona muricata</i> L.	Maceió, AL	caule	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL 90 3,79	A	Santos e Sant'Ana, (2001)
	<i>Annona pisonis</i> M.	Maceió, AL	Folha	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL 90 173,90	I	Santos e Sant'Ana, (2001)
	<i>Annona pisonis</i> M.	Maceió, AL	caule	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL 90 6,21	A	Santos e Sant'Ana, (2001)
	<i>Annona salzmanii</i> D. C	Maceió, AL	Folha	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 1,37	A	Santos e Sant'Ana, (2001)
	<i>Annona squamosa</i> Vell	Maceió, AL	Semente	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 164,02	I	Santos e Sant'Ana, (2001)
	<i>Annona squamosa</i> Vell	Maceió, AL	Raíz	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 8,55	I	Santos e Sant'Ana, (2001)
	<i>Annona squamosa</i> Vell	Maceió, AL	Caule	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 34,40	A	Santos e Sant'Ana, (2001)
	<i>Annona squamosa</i> Vell	Maceió, AL	Folha	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 368,68	I	Santos e Sant'Ana, (2001)
Bignoniaceae	<i>Adenocalymma comosum</i> Cham	Jão Pessoa, PB	Folhas	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 51,8	A	Silva <i>et al.</i> , (2007)

	<i>Arrabidaea parviflora</i> Bureau & K.Schum.	Jão Pessoa, PB	Folhas	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 18,1	A	Silva <i>et al.</i> , (2007)
	<i>Cuspidaria argentea</i> Wawra	Jão Pessoa, PB	Folhas	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 8,9	A	Silva <i>et al.</i> , (2007)
	<i>Clytostoma binatum</i> (Thunb.) Sandwith	Jão Pessoa, PB	Folhas	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 26,5	A	Silva <i>et al.</i> , (2007)
	<i>Melloa quadrivalvis</i> Jacq.	Jão Pessoa, PB	Folhas	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 25,8	A	Silva <i>et al.</i> , (2007)
	<i>Tabebuia aurea</i> Benth. & Hook	Jão Pessoa, PB	Folhas	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 53,9	A	Silva <i>et al.</i> , (2007)
Myrtaceae	<i>Syzygium cumini</i> L	São Luís, MA	Folhas	Óleo essencial	α -pineno, (Z)- β -ocimeno, β -ocimeno,	<i>B. glabrata</i>	CL50 90,0	A	Dias <i>et al.</i> , (2018)
Poaceae	<i>Cymbopogon winterianus</i> jowitt	São Luís, MA	Folhas	Óleo essencial	Citronelal, geraniol, citronelol e elemol	<i>B. glabrata</i>	CL90 97,0	A	Rodrigues <i>et al.</i> , (2013)
Myrtaceae	<i>Myrciaria floribunda</i> H. West ex Willd.	Rio de Janeiro, RJ	Folhas	Nanoemulsão de óleo essencial	nerolidol, γ -selineno, 1,8-cineol e o zonareno	<i>B. glabrata</i> (juvenis)	CL 50 29,66	A	Machado <i>et al.</i> , (2023)
	<i>Myrciaria floribunda</i> H. West ex Willd.	Rio de Janeiro, RJ	Folhas	Nanoemulsão de óleo essencial	nerolidol, γ -selineno, 1,8-cineol e o zonareno	<i>B. glabrata</i> (adultos)	CL 50 47,02	A	Machado <i>et al.</i> , (2023)
Acanthaceae	<i>Avicennia schaueriana</i> Stapf & Leech	São Luís-MA	Folhas tronco	Hidroetanólico	Esteróides e Cumarinas	<i>B. glabrata</i>	NA	I	Mendes <i>et al.</i> , (2018)

Rhizophoraceae	<i>Rhizophora mangle</i> L.	São Luís-MA	Folhas Tronco	Hidroetanólico	taninos e saponinas	<i>B. glabrata</i>	NA	I	Mendes <i>et al.</i> , (2018)
Fabaceae	<i>Parkia pendula</i> Benth	Recife-PE	sementes	extrato Salino	açúcares redutores	<i>B. glabrata</i>	CL 90 9,70	A	Batista <i>et al.</i> , (2022)
	<i>Parkia pendula</i> Benth	Recife-PE	sementes	Fração salina	NI	<i>B. glabrata</i>	CL90 10, 92	A	Batista <i>et al.</i> , (2022)
Gramineae	<i>Cymbopogon citratus</i> (DC.)	São Luis, MA	Folhas	Óleo essencial	'	<i>B. glabrata</i>	CL90 85,55	A	Rosa <i>et al.</i> , (2021)
Zingiberaceae	<i>Alpinia zerumbet</i> (Pers.)	São Luis, MA	Folhas	Óleo essencial	p-cimeno e 1,8-cineol	<i>B. glabrata</i>	CL90 55,60	A	Rosa <i>et al.</i> , (2021)
Euphorbiaceae	<i>Croton rudolphianus</i> M.	Recife, PE	folhas	Óleo essencial	(E)-cariofileno	<i>B. glabrata</i>	CL 90 78,86	A	Ribeiro <i>et al.</i> , (2021)
Amaranthaceae	<i>Dysphania ambrosioides</i> (L.)	Vitória-Espirito Santo	Folhas	Óleo essencial	(Z) e (E)-ascaridol	<i>B. tenagophila</i>	CL90 8,75	A	Ignacchiti,(2021)

* Critério de avaliação segundo a WHO (1983), A: ativo ; I: inativo. NI: Não informado; ND: Não determinado; NA: não apresentou atividade; CL50: Concentração letal média; CL90 Concentração letal capaz de matar 90% da população testada. ChIF: Clorofórmio; EaF: Acetato de Etila; HMF: frações de hidrometanol; HxF: hexano; GEb: Glicoalcalóide esteroide bruto; *B. glabrata*: *Biomphalaria glabrata*; *B. straminea*: *Biomphalaria straminea*; *B. tenagophila*: *Biomphalaria tenagophila*

Efeitos dos produtos vegetais sobre caramujos embriões de *Biomphalaria*

Dentre os estudos inventariados, predominou ensaios com caramujo adulto (76,53%), com apenas 21,78% e 1,67% de estudos realizados com embriões e caramujos recém-eclodidos, respectivamente (Tabela 2). Estudos de avaliação do potencial moluscicida realizados com diferentes fases do desenvolvimento do caramujo, possibilitam mais informações para subsidiar possíveis mecanismos de ação e desenvolvimento de mais estratégias para o controle da doença, uma vez que se pode interromper o ciclo da doença⁴⁰.

Observou-se que os estudos que realizaram os testes moluscicidas em diferentes estágios de vida do caramujo apresentaram resultados variados, influenciados pelo estágio de desenvolvimento avaliado. Por exemplo, Santos e Sant'Ana (2001) em avaliação da atividade moluscicida em adultos e em embriões de extratos etanólicos de diferentes partes de espécies do gênero *Annona* (*Annona crassiflora* Mart, *Annona glabra* L., *Annona muricata* L., *Annona pisonis* M., *Annona salzmanii* DC., *Annona squamosa* Vell); evidenciaram que todas as espécies apresentaram potencial moluscicida, em caramujos adultos, já em embriões apenas os extratos das espécies *Annona muricata* (CL₉₀ 44,81 µg/mL) e *Annona squamosa* (CL₉₀ 49,15) apresentaram atividade nas duas fases de vida do caramujo.

Além disso, o estudo de Rocha-Filho *et al.* (2015)⁴¹ com extrato aquoso de flores de *Moringa oleifera* Lam. apresentou efeito moluscicida (CL₅₀ 2,37 µg/mL) em caramujos adultos e retardou o desenvolvimento embrionário. No entanto não foi observada uma mortalidade significativa em embriões; demonstrando que diferentes estágios de vida do caramujo podem apresentar uma susceptibilidade distinta aos compostos testados.

Ribeiro *et al.* (2023)⁴², avaliou o efeito do óleo essencial de folhas de *Croton rudolphianus* Müll. Arg., em embriões e caramujos adultos, evidenciando que o óleo foi tóxico tanto para adultos quanto para embriões, porém a CL₉₀ foi mais baixa para adultos (CL₉₀ 78,86 µg/mL) do que para embriões (CL₉₀ de 202,61 µg/mL). Segundo Moreira *et al.* (2010)⁴³, quanto menor for a concentração da dose letal, melhores condições de uso do produto e menores serão os impactos causados aos organismos não-alvos que coabitam regiões com os caramujos.

De acordo com Oliveira-Filho (2003)¹⁷, os embriões possuem uma maior resistência que caramujos adultos, uma vez que o revestimento dos ovos e a massa

gelatinosa que os envolve são pouco permeáveis à(s) substância(s) moluscicida(s) presente nos materiais vegetais. Desse modo, provavelmente os caramujos adultos são mais sensíveis que os embriões, o que explica os resultados encontrados nos estudos.

Araújo *et al.* (2019)³⁷ avaliaram a nanoemulsão de óleo essencial de folhas de *Xylopia ochrantha* Mart. em diferentes espécies de *Biomphalaria*, além de avaliar a mortalidade, foi observado também a inibição no desenvolvimento da postura dos embriões. A nanoemulsão do óleo essencial de folhas de *Xylopia ochrantha* foi ativa para as três espécies de caramujo (*Biomphalaria glabrata*, *Biomphalaria straminea* e *Biomphalaria tenagophila*). Além disso, o óleo essencial de *Xylopia ochrantha* foi capaz de inviabilizar os embriões das três espécies. Dessa forma, o óleo essencial nanoemulsificado de *Xylopia ochrantha* representa uma alternativa promissora para o controle da esquistossomose, sendo necessário a continuidade em testes de ecotoxicidade em organismos não-alvos.

Na análise dos estudos de avaliação de atividade moluscicida vale enfatizar que, até o momento, não há escore de efetividade para ensaios com embriões e ovos recém-eclodidos. Geralmente os pesquisadores utilizam valores iguais os de caramujos adultos definidos pela Organização mundial de Saúde (1983). Porém, com os resultados apresentados é notório observar que existe uma diferença da sensibilidade entre os diferentes estágios de vida do caramujo; tornando, assim, necessário definição de valores de referência para tais ensaios.

Caixeta *et al.* (2022)⁴⁴, em estudo de revisão sobre a abordagem experimental em embriões de caramujos *Biomphalaria*, constataram que, dentre os estudos inventariados, não há padronização no delineamento experimental e nos protocolos usados para análise da toxicidade de produtos em embriões. Assim, é necessário a padronização das condições físico-químicas (pH, temperatura, fotoperíodo, tipo de água) e operacionais (tempo de exposição e análise, idade e quantidade de embriões, recipientes de exposição, estabelecimento de um número mínimo de concentrações e repetições) para criar guias de robustez e reprodutibilidade.

Tabela 2 Estudos de espécies vegetais coletadas no Brasil, com investigação de atividade moluscicida em embriões de caramujos do gênero *Biomphalaria*

Família	Espécie vegetal	Origem	Partes utilizadas	Preparação	Caracterização Química	Caramujo	CL (µg/mL)	Resultados	Referências
Annonaceae	<i>Xylopia ochrantha</i> Mart.	Rio de Janeiro-RJ	Folhas	Namoemulsão de óleo essencial	biciclogermacreno	Embriões <i>B. glabrata</i>	CL90 72,00	A	Araujo <i>et al.</i> , (2019)
Annonaceae	<i>Xylopia ochrantha</i> Mart.	Rio de Janeiro-RJ	Folhas	Namoemulsão de óleo essencial	biciclogermacreno	Embriões <i>B. straminea</i>	CL90 78,00	A	Araujo <i>et al.</i> , (2019)
Annonaceae	<i>Xylopia ochrantha</i> Mart.	Rio de Janeiro-RJ	Folhas	Namoemulsão de óleo essencial	biciclogermacreno	Embriões <i>B. tenagophila</i>	CL90 78,00	A	Araujo <i>et al.</i> , (2019)
Cyperaceae	<i>Eleocharis acutangula</i> (Roxb.) Schult.	Campinas, SP	Aérea fresca	hidroetanólico	NI	Embriões <i>B. glabrata</i>	NA	I	Ruiz <i>et al.</i> , (2005)
Cyperaceae	<i>Eleocharis acutangula</i> (Roxb.) Schult.	Campinas, SP	Subterrânea fresca	hidroetanólico	NI	Embriões <i>B. glabrata</i>	NA	I	Ruiz <i>et al.</i> , (2005)
Cyperaceae	<i>Eleocharis interstincta</i> (Roxb.) Schult.	Rio de Janeiro-RJ	Aérea fresca	hidroetanólico	NI	Embriões <i>B. glabrata</i>	NA	I	Ruiz <i>et al.</i> , (2005)
Cyperaceae	<i>Eleocharis maculosa</i> (Roxb.) Schult.	Rio de Janeiro-RJ	Aérea fresca	hidroetanólico	NI	Embriões <i>B. glabrata</i>	NA	I	Ruiz <i>et al.</i> , (2005)
Cyperaceae	<i>Eleocharis maculosa</i> (Roxb.) Schult.	Rio de Janeiro-RJ	Aérea fresca	Metanol	NI	Embriões <i>B. glabrata</i>	NA	I	Ruiz <i>et al.</i> , (2005)
Cyperaceae	<i>Eleocharis sellowiana</i> (Roxb.) Schult.	Rio de Janeiro-RJ	Aérea fresca	hidroetanólico	NI	Embriões <i>B. glabrata</i>	NA	I	Ruiz <i>et al.</i> , (2005)
Cyperaceae	<i>Eleocharis sellowiana</i> (Roxb.) Schult.	Rio de Janeiro-RJ	Subterrânea fresca	hidroetanólico	NI	Embriões <i>B. glabrata</i>	NA	I	Ruiz <i>et al.</i> , (2005)

Cyperaceae	<i>Eleocharis sellowiana</i> (Roxb.) Schult.	Rio de Janeiro-RJ	Área seca	metanol	NI	Embriões <i>B. glabrata</i>	NA	I	Ruiz <i>et al.</i> , (2005)
Piperaceae	<i>Piper callosum</i> Ruiz & Pav.	São Paulo, SP	folha	acetato de etila: metanol	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	ND	I	Rapado <i>et al.</i> , (2013)
Piperaceae	<i>Piper crassinervium</i> Kunth	Apiaí, SP	inflorescência	acetato de etila: metanol	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	CL50 12,39	A	Rapado <i>et al.</i> , (2013)
Piperaceae	<i>Peperomia glabella</i> (Sw.) A. Dietr	Apiaí, SP	folha	acetato de etila: metanol	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	ND	I	Rapado <i>et al.</i> , (2013)
Piperaceae	<i>Piper malacophyllum</i> (C.Presl).C.DC.	Capão Bonito, SP	folha	acetato de etila: metanol	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	ND	I	Rapado <i>et al.</i> , (2013)
Piperaceae	<i>Peperomia oreophylla</i> Hensel	Extrema, MG	folha	acetato de etila: metanol	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	ND	I	Rapado <i>et al.</i> , (2013)
Piperaceae	<i>Piper solmsianum</i> C.DC.	São Paulo, SP	folha	acetato de etila: metanol	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	ND	I	Rapado <i>et al.</i> , (2013)
Piperaceae	<i>Peperomia tetraphylla</i> G. Forst	Apiaí, SP	folha	acetato de etila: metanol	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	ND	I	Rapado <i>et al.</i> , (2013)
Piperaceae	<i>Piper tuberculatum</i> Jacq.	São Paulo, SP	folha	acetato de etila: metanol	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	CL50 12,39	A	Rapado <i>et al.</i> , (2013)
Piperaceae	<i>Piper tuberculatum</i> Jacq.	São Paulo, SP	inflorescência	acetato de etila: metanol	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	CL50 9,07	A	Rapado <i>et al.</i> , (2013)
Annonaceae	<i>Annona muricata</i> L.	Maceió, AL	folhas	C ₂ H ₆ O	alcaloides, taninos e saponinas	<i>B. glabrata</i> (embriões)	CL 90 27,73	A	Rocha <i>et al.</i> , (2013)

Euphorbiaceae	<i>Jatropha elliptica</i> (Polh) Müll. Arg.	Maceió, AL	Raízes	C ₂ H ₆ O	alcaloides, terpenoides e/ou esteroides, flavonoides e taninos	<i>B. glabrata</i> (embriões)	CL 90 24,03	A	Rocha <i>et al.</i> , (2013)
Lauraceae	<i>Persea americana</i> Mill.	Goiânia, GO	Caule	C ₂ H ₆ O	flavonoides, heterosídeos de antraquinona, cumarinas e taninos	<i>B. glabrata</i> (embriões)	CL90 44,44	A	Silva <i>et al.</i> , (2020)
Annonaceae	<i>Annona crassiflora</i> Mart.	Maceió, AL	Semente	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	NA	I	Santos e Sant'Ana, (2001)
Annonaceae	<i>Annona crassiflora</i> Mart.	Maceió, AL	Raíz	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	NA	I	Santos e Sant'Ana, (2001)
Annonaceae	<i>Annona crassiflora</i> Mart.	Maceió, AL	Caule	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	NA	I	Santos e Sant'Ana, (2001)
Annonaceae	<i>Annona glabra</i> L	Maceió, AL	Folha	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	NA	I	Santos e Sant'Ana, (2001)
Annonaceae	<i>Annona glabra</i> L	Maceió, AL	Semente	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	NA	I	Santos e Sant'Ana, (2001)
Annonaceae	<i>Annona muricata</i> L.	Maceió, AL	Folha	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	CL 90 44,81	A	Santos e Sant'Ana, (2001)
Annonaceae	<i>Annona muricata</i> L.	Maceió, AL	Caule	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	NA	I	Santos e Sant'Ana, (2001)
Annonaceae	<i>Annona pisonis</i> M.	Maceió, AL	Folha	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	CL 90 136,21	I	Santos e Sant'Ana, (2001)

Annonaceae	<i>Annona pisonis</i> M.	Maceió, AL	caule	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	NA	I	Santos e Sant'Ana, (2001)
Annonaceae	<i>Annona salzmanii</i> D. C	Maceió, AL	Folha	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	NA	I	Santos e Sant'Ana, (2001)
Annonaceae	<i>Annona squamosa</i> Vell	Maceió, AL	Semente	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	NA	I	Santos e Sant'Ana, (2001)
Annonaceae	<i>Annona squamosa</i> Vell	Maceió, AL	Raíz	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	CL90 49,15	A	Santos e Sant'Ana, (2001)
Annonaceae	<i>Annona squamosa</i> Vell	Maceió, AL	Caule	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	CL90 101,35	I	Santos e Sant'Ana, (2001)
Annonaceae	<i>Annona squamosa</i> Vell	Maceió, AL	Folha	C ₂ H ₆ O	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	NA	I	Santos e Sant'Ana, (2001)
Myrtaceae	<i>Myrciaria floribunda</i> H. W. et al.	Rio de Janeiro, RJ	Folhas	Nanoemulsão de óleo essencial	NI nerolidol, γ-selineno, 1,8-cineol e o zonareno	<i>B. glabrata</i> (embriões)	CL 50 4 8,11	A	Machado <i>et al.</i> , (2023)
Combretaceae	<i>Laguncularia racemosa</i> (L.) CF Gaertn	São Luís-Ma	Folhas Tronco	Hidroetanólico	alcaloides, esteroides, taninos e saponinas	<i>B. glabrata</i> (embriões)	NA	I	Mendes <i>et al.</i> , (2018)
Fabaceae	<i>Parkia pendula</i> Benth	Recife, PE	sementes	extrato Salino	açúcares redutores	<i>B. glabrata</i> (embriões)	CL90 408,43	I	Batista <i>et al.</i> , (2022)
Fabaceae	<i>Parkia pendula</i> Benth	Recife, PE	sementes	Fração salina	NI	<i>B. glabrata</i> (embriões)	CL90 1,145	A	Batista <i>et al.</i> , (2022)

* Critério de avaliação segundo a WHO (1983), A: ativo ; I: inativo. NI: Não informado; ND: Não determinado; NA: não apresentou atividade; CL50: Concentração letal média; CL90 Concentração letal capaz de matar 90% da população testada.; C₂H₆O: etanol, *B. glabrata*: *Biomphalaria glabrata*

Testes de ecotoxicidade em organismos não alvos

Para garantir a segurança do uso de produtos naturais como moluscicidas é necessário a realização de testes de toxicidade em organismos não alvos ⁴⁵. Esses estudos predizem sobre os possíveis impactos que o produto de origem vegetal pode causar no meio ambiente; utilizando diferentes organismos de níveis tróficos distintos⁴⁶.

Os testes de toxicidade são ensaios laboratoriais realizados em condições experimentais controladas, no quais organismos- teste são expostos a diferentes concentrações da substância em análise. Durante o experimento, são observados e quantificados os efeitos tóxicos resultantes dessa exposição ⁴⁷.

Organismos como alga (*Chlorella vulgaris* Kessler & Huss), microcrustáceos (*Artemia salina* Leach, *Daphnia similis* Claus e *Ceriodaphnia* Richard) e peixes (*Danio rerio* Hamilton - Buchanan e *Pimephales promelas* Rafinesque) são considerados organismos ideais para ensaios de ecotoxicidade ^{48,49,50}. Devido, serem organismos de fácil manutenção em laboratório, custos acessíveis, desenvolvimento rápido e apresentam sensibilidade a diversos tipos de poluentes^{51,52}.

Desse modo, entre os estudos inventariados, 22,35% das espécies vegetais realizaram testes de ecotoxicidade. Entre os organismos testes, *Artemia salina* foi o modelo predominante, sendo utilizado em 20% das espécies vegetais e o peixe *Danio rerio* (2,35%). O uso predominante do microcrustáceo *Artemia salina*, se deve as vantagens que apresenta, como: fácil cultivo, manutenção, seus cistos podem ser armazenados e eclodidos em laboratório sob condições simples, são testes rápidos, reprodutíveis e fornecem respostas quantificáveis, além disso por se tratar de um organismo invertebrado, o seu uso reduz preocupações éticas associadas à experimentação com vertebrados, como *Danio rerio* ^{53, 54}

Para a classificação de toxicidade de espécies vegetais em *Artemia salina*, foi adotado o critério estabelecido por Amarante *et al.*, (2011) ⁵⁵, em que valores de CL₅₀ acima de 1000 µg/mL, estes, são considerados atóxicos, baixa toxicidade quando a CL₅₀ for superior a 500µg/mL; moderada para CL₅₀ entre 100 a 500µg/mL e muito tóxico quando a CL₅₀ foi inferior 100 µg/mL.

Dessa forma, entre as espécies vegetais analisadas, *Eleocharis interstincta* (Roxb.) Schult, *Eleocharis maculosa* (Roxb.) Schult, *Eleocharis sellowiana* (Roxb.)

Schult apresentaram $CL_{50} > 1000 \mu\text{g/mL}$, indicando ausência de toxicidade; mas há de considerar que essas espécies não demonstraram atividade moluscicida.

Já as espécies *Cinnamomum zeylamicum* Blume ($CL_{50} 162,10 \mu\text{g/mL}$), *Cymbopogon citratus* (DC.) ($CL_{50} 315,12 \mu\text{g/mL}$), *Alpinia zerumbet* (Pers.) ($CL_{50} 284,15 \mu\text{g/mL}$), *Curcuma longa* L. ($CL_{50} 319, 82 \mu\text{g/mL}$), *Cymbopogon winterianus* Jowitt ex Bor ($CL_{50} 181,5 \mu\text{g/mL}$) e *Syzygium cumini* L. ($CL_{50} 175,00 \mu\text{g/mL}$) apresentaram toxicidade moderada para *Artemia salina* e demonstraram atividade moluscicida. Com isso, é necessário que seja realizado mais testes de toxicidade com organismos aquáticos como *Danio rerio* para garantir a segurança em criadouros naturais. Contudo, esses produtos naturais podem ser utilizados em criadouros artificiais, como valas, esgotos e poças d'água, onde a presença de outros organismos raramente é observada ⁵⁶.

Em relação a classificação da toxicidade na espécie *Danio rerio*, é utilizado o critério estabelecido pela Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) e Environmental Protection Agency (EPA), em que a $CL_{50} \leq 1 \mu\text{g/mL}$ são consideradas extremamente tóxicas, valores entre > 1 e $10 \mu\text{g/mL}$ indicam substâncias altamente tóxicas, aquelas com $CL_{50} > 10$ a $100 \mu\text{g/mL}$ são classificadas como moderadamente tóxicas. Substâncias $CL_{50} > 100$ a $1.000 \mu\text{g/mL}$ são consideradas pouco tóxicas, representando baixa toxicidade. Por fim, valores superiores a 1.000 mg/L indicam substâncias atóxicas, sendo consideradas seguras dentro dos limites testados.

Entre os inventariados, apenas dois estudos realizaram teste de ecotoxicidade com *Danio rerio*, com as espécies *Dysphania ambrosioides* L. ($CL_{50} 18,16 \mu\text{g/mL}$) e *Euphorbia umbellata* (Pax) ($CL_{50} 10,70 \mu\text{g/mL}$). As espécies apresentaram toxicidade moderada de acordo com o critério estabelecido pela OECD. Além disso, são espécies que demonstraram bom potencial moluscicida com $CL_{90} 48,6$ e $CL_{90} 3,69$ respectivamente; assim ambas apresentaram toxicidade mais baixas que o niclosamida ($CL_{50} 0,25 \mu\text{g/mL}$) ^{40 57}.

Desse modo, observou-se que nenhuma das espécies com potencial moluscicida tiveram baixa toxicidade/atóxica a organismos não alvos. Porém, todas as espécies vegetais demonstraram toxicidade mais baixas comparadas ao moluscicida padrão (niclosamida). Nesse sentido, sugere-se a realização novas formulações dos produtos naturais, a fim de que possa diminuir essa toxicidade e garantir a segurança do produto.

CONCLUSÃO

A revisão dos estudos de investigação de atividade moluscicida evidenciam a necessidade de P&D com material vegetal padronizado, com realização de ensaios a partir de diferentes órgãos da mesma espécie vegetal, bem como o uso de solventes com polaridades distintas submetidos aos vários procedimentos extrativos; ou seja, desenvolver estudos de bioprospecção priorizando a avaliação dos extrativos vegetais, preferencialmente por meio de planejamento fatorial, definindo variáveis que influenciam na extração, etapa que garante a separação de substâncias bioativas de interesse da matriz complexa; e, por consequente, a resposta biológico, no caso atividade moluscicida e parâmetros de ecotoxicidade.

Através deste estudo foi possível identificar as plantas presentes no Brasil já avaliadas para a atividade moluscicida, fornecendo informações úteis para a seleção de espécies em futuras pesquisas. Ademais, a revisão revelou que uma mesma espécie vegetal pode ser empregada de diferentes formas, com diversos órgãos e modos de preparo, ampliando as abordagens para investigações futuras.

Visando maior contribuição das pesquisas na área, possibilitando resultados mais robustos, devemos destacar a necessidade da realização de ensaios com caramujos empregados em diferentes fases do desenvolvimento; bem como a importância de definição de escores de efetividade nessas diversas fases do caramujo, pois não há padronização no delineamento experimental e nos protocolos usados para análise da toxicidade de produtos em embriões.

Assim, é necessário a padronização das condições físico-químicas (pH, temperatura, fotoperíodo, tipo de água) e operacionais (tempo de exposição e análise, idade e quantidade de embriões, recipientes de exposição, estabelecimento de um número mínimo de concentrações e repetições) para criar guias de robustez e reprodutibilidade, a exemplo do que a OMS define para os ensaios com caramujos adultos.

E, ainda, enfatizamos a importância dos estudos de caracterização química dos materiais vegetais alvo de investigação da atividade moluscicida, na perspectiva de definição de marcadores ativos e/ou analíticos; bem como elucidação de mecanismos de ação.

Com este estudo foi possível verificar as espécies vegetais com potencialidade para continuidade dos estudos em busca de novos bioprodutos para controle da esquistossomose.

Referências

- ¹ KATZ N. Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geohelmintoses/Naftale Katz. – INPEG. Fiocruz, 22: 1-76; 2018;
- ² BRASIL. Vigilância malacológica para o controle da esquistossomose / Elaine Christine de Souza Gomes (Org). [s.d.]. Ministério da Saúde; 2024
- ³ NEVES DP. Parasitologia humana. 13.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2016;
- ⁴ Carvalho, A.C.M., 2018. Controle da esquistossomose: atividade moluscicida e cercaricida do óleo essencial de Citrus x limon (L.) Osbeck. Dissertação, Universidade Federal do Maranhão.
- ⁵ BRASIL. **Ministério da Saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Vigilância da EsquistossomoseMansoni - diretrizes técnicas / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde,144; 2014.
- ⁶ MENDES, R. J. A et al. Evaluation of molluscicidal activity of three mangrove species (Avicennia schaueriana, Laguncularia racemosa and Rhizophora mangle) and their effects on the bioactivity of Biomphalaria glabrata Say, 1818. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 60, n. 7, p. 1-9,2018
- ⁷ LEITE JAC. **Potencial de produtos vegetais de Tagetes minuta L. no controle da esquitossomose**: atividade moluscicida e cercaricida. p. 86. 2019.Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2019;
- ⁸ CANTANHEDE SPD, MARQUES AM, SILVA-SOUZA N, VALVERDE A. L. Atividade moluscicida de plantas: uma alternativa profilática. **Brazilian Journal of Pharmacology**, v. 20, n. 2: 282-288; 2010
- ⁹ PINTO, C.; ALMEIDA, A.F. Um novo método para a profilaxia da esquistossomose mansoni. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 40, n.3, p. 291-311, 1944.
- ¹⁰ BARRETO BL; LOBO, CG. Aspectos epidemiológicos e distribuição de casos de esquistossomose no Nordeste brasileiro no período de 2010 a 2017. **Revista Enfermagem Contemporânea**, v. 10, n. 1, p. 111-118, 2021.
- ¹¹Kloos H, McCullough FS. Plant molluscicides. **Planta med** 46: 195-209, 1982.
- ¹²LEYTON, Vilma et al. Atividade moluscicida de princípios ativos de folhas de Lycopersicon esculentum (Solanales, Solanaceae) em Biomphalaria glabrata (Gastropoda, Planorbidae). **Iheringia. Série Zoologia**, v. 95, p. 213-216, 2005.
- ¹³ PEREIRA, LPLA ; Ribeiro, EC G ; BRITO, MCA ; Silveira, DPB ; ARARUNA, FOS ; ARARUNA, FB; LEITE, JAC ; DIAS, A AS ; FIRMO, WCA ; BORGES, MOR ; BORGES, ACR ; COUTINHO, DF. Essential oils as molluscicidal agents against

schistosomiasis transmitting snails - a review. *ACTA TROPICA* , v. 209, p. 105489, 2020.

¹⁴ FREITAS, A. V. L., COELHO, M. F. B., MAIA, S. S. S. & AZEVEDO, R. A. B. 2012. Plantas medicinais: um estudo etnobotânico nos quintais do Sítio Cruz, São Miguel, Rio Grande do Norte, Brasil. *R. bras. Bioci.*, 10(1): 48-59.

¹⁵ LÖBLER, Lisiane et al. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais no bairro Três de Outubro, da cidade de São Gabriel, RS, Brasil. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 12, n. 2, p. 81-81, 2014.

¹⁶ SIMÕES CMO, SCHENKEL EP, GOSMANN G, MELLO JCP, MENTZ LA, PETROVICK PR. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 1. ed- Artmed Editora, 486, 2017;

¹⁷ Oliveira-Filho, E.C., Geraldino, B.R., Coelho, D.R., De-Carvalho, R.R., Paumgarten, F.J.R., 2010. Comparative toxicity of *Euphorbia milii* latex and synthetic molluscicides to *Biomphalaria glabrata* embryos. *Chemosphere* 81, 218–227.

¹⁸ SANTOS, A. F.; SANT'ANA, A. E. G. Molluscicidal properties of some species of *Annona*, **Phytomedicine Research**, v.8, p. 115-120, 2001;

¹⁹ VASCONCELOS, MC; SANTOS, JAA; SILVA, IP; LOPES, FEF. Molluscicidal Activity of Crown of Christ (*Euphorbia splendens* var. *hislopiae*) (Euphorbiaceae) Latex submitted to pH Variation. **Brazilian archives of Biology and Technology**. V.46, n.3, 2003

²⁰ MARTINEZ, ACP; DOMINGOS, ECF; REID, MG. Estudo da extração do óleo de amendoim usando etanol como solvente. 2005. F. 88. Engenharia Química. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – RJ, 2005.

²¹ Lima, JAL; Silva, FH, Alves, JV, Martins, CCB, Oliveira, SS, Rocha, MLA, Silva SM , Silva VMMA, Silva, RL, Arruda, LG, Silva, MV. *Attalea speciosa* Mart. ex Spreng (Arecaceae): Uma revisão integrativa quanto as principais características biotecnológicas. *Braz. J. Desenvolver. Brazilian journals of development*. v. 7, pág. 48639–48661, 2020

²² SUKUMAR K, PERICH MJ, BOOBAR LW. Botanical derivatives in mosquito control: a review. **J Am Mosq Control Assoc** 7: 210–237, 1991;

²³ ROCKENBACH, II; Silva, GL; Rodrigues, E; Kuskoski, EM; FETT, R. Influência do solvente no conteúdo total de polifenóis, antocianinas e atividade antioxidante de extratos de bagaço de uva (*Vitis vinifera*) variedades Tannat e Ancelota. **Food Science and Technology**, v. 28, p. 238-244, 2008.

²⁴ PINHEIRO, L; CORTEZ, DAG; VIDOTTI, GJ; JOVEM MCM; FERREIRA, AG. Estudo fitoquímico e avaliação da atividade moluscicida de *Kielmeyera variabilis* Mart. (Clusiáceas). **Química nova**. São paulo, 26 (2), 2003

²⁵ GOBBO-NETO L, LOPES NP. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, 30(2): 374-381; 2007

- ²⁶ KUNLE OF, EGHAREVBA HO, AHMADU PO. Standardization of herbal medicines – a review. **International Journal of Biodiversity and Conservation**, 4(3): 101-112, 2012
- ²⁷ ZHU, J. 2016. Abiotic Stress Signaling and Responses in Plants. *Cell*, 167(2), 313-324
- ²⁸ Chifundera K, Baluku B, Mashimango B. Triagem fitoquímica e potência moluscicida das mesmas plantas medicinais do Zaire. *Pharmacol Res* 28 : 333-340, 1993.
- ²⁹ Chifundera K, Baluku B, Mashimango B. Phytochemical screening and molluscicidal potency of same zairean medicinal plants. **Pharmacol Res** 28: 333-340, 1993
- ³⁰ Wildwood, C. **The encyclopedia of aromatherapy**, Editora: Thorsons; 2ª edição, 1996.
- ³¹ Teixeira, JPF; Marques, MOM; Pio, RM. Caracterização dos óleos essenciais em frutos de nove genótipos de tangerina. **Citrus Research & Technology**, v. 35, n. 1, p. 1-10, 2017.
- ³² Gomes, PRG; Reis, JB; Silva, JC; Oliveira, RWS; Livramento, M; Louzeiro, HC; Moucherek Filho, VE; Fontenele, MA Avaliação da toxicidade e atividade moluscicida do óleo essencial *Cinnamomum zeylanicum* Blume contra o caramujo *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818). **Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas**, v. 48, n. 1, p. 112-127, 2019.
- ³³ Machado, F.P.; Folly, D.; Esteves, R.; Ruppelt, B.M.; da Silva, V.M.; Matos, A.P.d.S.; Santos, J.A.A.d.; Rangel, L.d.S.; Santos, M.G.; von Ranke, N.L.; *et al.* Molluscicidal and Cercaricidal Effects of *Myrciaria floribunda* Essential Oil Nanoemulsion. **Molecules** , 28, 5944, 2023.
- ³⁴ Paulo, R., Júnior, S., Sousa, Igor, S., Karlla, W., Santos, Santos, Fonseca, D., Neto, A.; Everton, G. O. Chemical constituents, larvicidal activity and molluscicidal from fresh leaves of *Alpinia zerumbet* (Pers.) and *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf. *Rev. Colomb. Ciencias Quim. Farm*, 571–589, 2021.
- ³⁵ Jaiswal M, Dudhe R, Sharma PK. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. 3 **Biotech**. 2015; 5(2): 123-7.
- ³⁶ NASEEMA, A; Kovooru, L., Behera, A. K., Kumar, K. P. P., Srivastava, PA critical review of synthesis procedures, applications and future potential of nanoemulsions. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 287, p. 102318, 2021.
- ³⁷ Araújo, FP; Albuquerque, RDDG; Rangel, LS; Caldas, GR; Tietbohl, LAC; Ricci-Júnior, E; Thiengo, S; Fernandez, MA; Santos, JAA; Faria, RX & Rocha, L. Nanoemulsion containing essential oil from *Xylopia ochrantha* Mart. produces molluscicidal effects against different species of *Biomphalaria* (Schistosoma hosts). **Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz**, 114, 2019

- ³⁸ Rangel LS; Oliveira, AP; Falcão, DQ; Santos, MG., Lindimar, N., Rodrigues, C. R., Santos, Rocha, L., & Faria, R X. Nanoemulsion of *Sideroxylon obtusifolium* as an Alternative to Combat Schistosomiasis. **Frontiers in Plant Science**, 13, 2022
- ³⁹ BAJERSKI, L. et al. The use of Brazilian vegetable oils in nanoemulsions: an update on preparation and biological applications. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 52, n. 3, p. 347-363, 2016.
- ⁴⁰ RAPADO LN, PINHEIRO ADS, LOPES PO, FOKOUE HH, SCOTTI MT, MARQUES JV, OHLWEILER FP, BORRELY SI, PEREIRA CA, KATO MJ, NAKANO E, YAMAGUCHI LF. Schistosomiasis Control Using Piplartine against *Biomphalaria glabrata* at Different Developmental Stages. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7 (6); 2013.
- ⁴¹ Rocha-Filho CA, Albuquerque LP, Silva LR, Silva PC, Coelho LC, Navarro DM, Albuquerque MC, Melo AM, Napoleão TH, Pontual EV, Paiva PM. Assessment of toxicity of *Moringa oleifera* flower extract to *Biomphalaria glabrata*, *Schistosoma mansoni* and *Artemia salina*. **Chemosphere**.Aug;132:188-92, 2015
- ⁴² Ribeiro IATA, Sá JLF, Lima MV, Veras STS, Aguiar JCROF, Aires AL, Albuquerque MCPA, da Silva MV, Melo AMMA, Navarro DMAF, Correia MTS. Toxic effect of *Croton rudolphianus* leaf essential oil against *Biomphalaria glabrata*, *Schistosoma mansoni* cercariae and *Artemia salina*. **Acta Trop**. Nov;223:106102, 2021
- ⁴³ Moreira CPS, Zani CL, Alves TMA. Atividade moluscicida do látex de *Synadenium carinatum* Boiss. (Euphorbiaceae) sobre *Biomphalaria glabrata* e isolamento do constituinte majoritário. **Revista Eletrônica de Farmácia**, 8(3): 16-27; 2010.
- ⁴⁴ CAIXETA, MB ; ARAUJO, P. S. ; PEREIRA, A. C. ; TALLARICO, L. F. ; Rocha, T.L. . *Biomphalaria* spp. embryotoxicity test (BET): 60 years of research crossing boundaries for developing standard protocols. *SCIENCE OF THE TOTAL ENVIRONMENT* , v. 833, p. 155211, 2022.
- ⁴⁵ GUIMARÃES, P. F.A.N. **Ensaio ecotoxicológicos como ferramenta para avaliação de efluente de triticultura**. Dissertação (Mestrado em Aquicultura e Pesca) - Instituto de Pesca de São Paulo. São Paulo, 2014.
- ⁴⁶ Farré M, Barceló D. Toxicity testing of wastewater and sewage sludge by biosensors, bioassays and chemical analysis. **Trends in Analytical Chemistry**, 22(5): 299-310; 2003.
- ⁴⁷ Gomes PRR, Leite Júnior JDC, Sousa DA, Everton GO, Reis JB, Louzeiro HC, *et al.* Estudo da composição química, toxicidade e atividade moluscicida do óleo essencial *Citrus sinensis*(L.) Osbeck. **Revista Colombiana de Ciências Químico-Farmacêuticas**. Abr;49(1):28-43, 2020.
- ⁴⁸ MOUNT, D. I.; NORBERG, u TJ. A seven-day life cycle cladoceran toxicity test. **Environmental toxicology and chemistry**, v. 3, n. 3, p. 425-434, 1984.

- ⁴⁹ Carvalho CA, Matta SLP, Melo FCSA, Andrade DCF, Carvalho LM, Nascimento PC, Silva MB, Rosa MB. Cipó-cravo (*Tynnanthus fasciculatus* miers - bignoniaceae): estudo fitoquímico e toxicológico envolvendo *Artemia salina*. Revista Eletrônica de Farmácia, 6(1): 51 - 57; 2009.
- ⁵⁰ Lustosa, E.A., Sousa, M. A.S, Oliveira, T.L, Pereira, J.G.S, Nóbrega, V.A Toxicidade de inseticida agrícola em bioensaio com *Artemia salina*. **Scientia Plena**, 19(5),2023
- ⁵¹ Martins ACR, Costa JKN, Herbert A, Farias FRS, Rezende M, Kozlowski Junior VA, et al. Avaliação da toxicidade das tinturas de aroeira e de romã através do bioensaio com *Artemia salina*. Research, Society and Development. Mar;10(3):e52010313751, 2021.
- ⁵² Português VR, Hermes VW, Paulino IM, Mendonça BL, Martins CEC, Filho CE do P, et al. Avaliação acerca do Zebrafish (*Danio rerio*) como modelo biomédico para determinação da toxicidade do dimesilato de lisdexanfetamina. **Res Soc Dev.**;11(5):e50911528491–e50911528491, 2022.
- ⁵³ MEYER, B.N. et al. Brine Shrimp: A convenient general bioassays for active plant constituents. **Planta Médica**, v.45, n.1, p.31-34, 1982.
- ⁵⁴ Wang C, Jia H, Zhu L, Zhang H, Wang Y. Toxicity of α -Fe₂O₃ nanoparticles to *Artemia salina* cysts and three stages of larvae. Science of the Total Environment. Apr;598:847-55, 2017.
- ⁵⁵ Amarante, CB; Müller, AH; Póvoa, MM. Estudo fitoquímico biomonitorado pelos ensaios de toxicidade frente à *Artemia salina* e de atividade antiplasmódica do caule de aninga (*Montrichardia linifera*). **Acta Amazonica**, v. 41, p. 431-434, 2011.
- ⁵⁶ Pereira, L.P.L.A *et al.*, Molluscicidal and cercaricidal activities of the essential oil of *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants: Implications for the control of schistosomiasis. **ACTA TROPICA** , v. 230, p. 106393, 2022.
- ⁵⁷ Oliveira-Filho, E.C.; Paumgarten, FJR. Toxicity of *Euphorbia milii* latex and niclosamide to snails and nontarget aquatic species. Ecotoxicology and Environmental Safety, v. 46, n. 3, p. 342-350, 2000

4.2 Capítulo 2

Avaliação da atividade moluscicida e caracterização química do extrato de *Azadirachta indica* A. Juss e dos óleos essenciais de *Pterodon emarginatus* Vogel e *Psidium guineense* Swartz

1 INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença negligenciada endêmica, reconhecida como grande problema de saúde pública mundial (WHO, 2023); afetando cerca de 200 milhões de pessoas e 600 milhões de indivíduos que vivem em áreas de risco. É uma doença associada a coleções hídricas, manifestando-se nas formas aguda e crônica. Entre os principais fatores de risco para a transmissão da doença estão: a falta de saneamento ambiental e domiciliar adequado, a insuficiência de educação em saúde para as populações vulneráveis e o deslocamento de pessoas em áreas endêmicas (Brasil, 2024).

A esquistossomose mansônica, popularmente chamada de "doença do caramujo" ou "barriga d'água", é uma infecção parasitária causada pelo trematódeo *Schistosoma mansoni*. Esse parasita utiliza caramujos do gênero *Biomphalaria* como hospedeiros intermediários e o ser humano como hospedeiro definitivo. A doença pode apresentar-se de forma aguda ou crônica, no início pode não apresentar sintomas aparentes, mas em casos mais graves, pode levar ao óbito do indivíduo infectado (Rocha *et al.*, 2016).

Existem algumas medidas de controle da doença, uma delas é o saneamento adequado em todas as regiões e o controle do hospedeiro intermediário. A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza niclosamida como moluscicida; mas apesar de ser eficaz frente ao caramujo *Biomphalaria*, apresenta algumas desvantagens como: alta toxicidade em organismos vertebrados aquáticos e crustáceo, elevado custo e pouco degradável no meio ambiente (Mendes, 2018).

Desse modo, é notório a necessidade do investimento em Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) de novos moluscicidas que sejam facilmente biodegradáveis e com baixa toxicidade aos organismos não alvo para o combate aos vetores (Famakinde, 2018).

O Brasil é reconhecido pela sua ampla biodiversidade, com grande potencial para o desenvolvimento de estudos à base de plantas (Leite, 2021). Estudos indicam que as espécies vegetais representam importante fonte na descoberta de compostos ou produtos com ação cercaricida e moluscicida, por apresentarem diversidade de composição química com atividades biológicas importantes, possibilidade de maior

segurança, fácil biodegradação e facilidade de obtenção (Cantanhede *et al.*, 2010; Leite, 2019; Albuquerque *et al.*, 2020).

Entre as espécies com potencial para avançar nos estudos de investigação do potencial moluscicida, com base em estudos de revisão, destaca-se *Azadirachta indica* A. Juss (Meliaceae), *Pterodon emarginatus* Vogel (Fabaceae) e *Psidium guineense* Sabine (Myrtaceae); sendo, assim, selecionadas para o desenvolvimento deste estudo.

Desse modo, o objetivo deste estudo é avaliar o potencial dos extratos das folhas de *Azadirachta indica* e dos óleos essenciais de *Pterodon emarginatus* Vogel e *Psidium guineense* no controle da esquistossomose, com investigação da atividade moluscicida, composição química e ecotoxicidade.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Obtenção do material vegetal e identificação botânica

Azadirachta indica foi coletada em área de cultivo controlado, na Universidade Estadual do Maranhão (UEMA) (2°34'34.71"S44°12'34.95"W), em atendimento as especificações da literatura (Corrêa Junior, 2013; Simões *et al.*, 2017) e identificada pelo Herbário Rosa Mochel – SLUI/UEMA, com exsicata nº 9611.

As espécies *Pterodon emarginatus* e *Psidium guineense* foram coletadas no município Carolina localizado no sul do estado do Maranhão, área do bioma Cerrado, situado 7°3'50"S, 47°33'17"W; 7°04'21.25"S, 47°33'5.62"W. As espécies foram identificadas e estão depositadas no Herbário do Maranhão na UFMA, com nº de registro 15.451 e 15.452 respectivamente.

As coletas das espécies foram registradas no Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade – SISBIO (nº 95506-1).

2.2 Obtenção do extrato e dos óleos essenciais

As folhas de *Azadirachta indica* foram secas em estufa com circulação de ar (temperatura de 38 °C) por 48 horas, seguida de trituração em moinho de facas, obtendo pó moderadamente grosso (710 µm - 250 µm) (BRASIL, 2024). A extração foi realizada por maceração fracionada assistida por ultrassom, com etanol a 70% como solvente, em relação de hidromódulo adequada (1:4). O extrato hidroetanólico

das folhas de *Azadirachta indica* (EHAz) assim obtido foi submetido a avaliação de rendimento (Rodrigues *et al.*, 2011; Brasil, 2024). A solução extrativa foi filtrada e concentradas em rotoevaporador para posteriores ensaios.

As folhas das espécies *Pterodon emarginatus* e *Psidium guineense* foram secas, em separado, em temperatura ambiente por cerca de 15 dias, seguidas de fragmentação em turbolizador, submetidas a hidrodestilação utilizando o aparelho Clevenger para obtenção do óleo essencial, sendo empregado, separadamente, 150 gramas de pó de cada espécie vegetal e 1,5 litros de água destilada. Em seguida, os óleos foram centrifugados (5000 rpm/15 min) e secos com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e armazenados em frascos de vidros âmbar fechados e conservado em ambiente refrigerado 5-10° (Coutinho *et al.*, 2007).

2.3 Avaliação das atividades biológicas

2.3.1 Atividade Biológica frente *Biomphalaria glabrata*

a) Coleta e manutenção dos caramujos

Os caramujos foram coletados no Bairro Sá Viana, São Luís, Maranhão, (2°33'35.7"S 44°18'05.0"W), dada presença de criadouros dos planorbídeos (David *et al.*, 2018). Para a realização da coleta, foi necessário a utilização de EPI's, conchas de captura e pinças metálicas.

Após coleta, os caramujos foram armazenados em potes plásticos, etiquetados e transportados para o Laboratório de Parasitologia Humana/UEMA; onde foram quantificados, mantidos em quarentena no moluscário do Laboratório, em aquários de vidros, com água sem cloro, sendo 0,5 L para cada espécime (Gerken, 1977), com aeração constante; tendo como substrato uma fina camada de argila, acrescida carbonato de cálcio e alimentados com folhas de alface.

Durante o período de quarentena foi realizado identificação e confirmação da espécie, através da análise de características conquiliológicas e da morfologia interna, conforme a metodologia de Paraense (1975).

b) Análise da positividade de infecção por *Schistosoma mansoni* Sambon (1907) nos caramujos

Semanalmente, os moluscos de *Biomphalaria glabrata* coletados foram examinados para verificar possível infecção por *Schistosoma mansoni*; para tal foram colocados em grupos em recipientes de vidro com água filtrada isenta de cloro,

expostos à luz e calor de lâmpadas de 60 W, durante aproximadamente seis horas, sendo analisados a cada duas horas (Fernandez, 1998; Mattos *et al*, 2013). Em seguida foram observados, com auxílio de estereomicroscópio, para verificar se houve eliminação de cercárias do parasito *Schistosoma mansoni* ou a ocorrência de outro verme.

Dentre os caramujos não infectados, foram selecionados os adultos com conchas de diâmetro de 15 a 20 mm, para os testes de atividade moluscicida.

c) Ensaio moluscicida frente caramujos adultos de *Biomphalaria glabrata*

Os extratos das folhas de *Azadirchta indica* e os óleos essenciais de *Pterodon emarginatus* e *Psidium guineense* foram submetidos a avaliação da atividade moluscicida segundo recomendações da OMS (WHO,1965).

Foi realizado um teste piloto com os três produtos vegetais, em que os caramujos isentos de infecção por *Schistossoma mansoni*, foram colocados, separados em aquários com 5 animais em concentração do extrato e/ou dos óleos (100 µg/mL), em duplicata, com volume total do aquário de 500 mL e expostos por 24 horas e observados durante 96 horas. Foi empregado controle positivo (sulfato de cobre) e negativo (água filtrada isenta de cloro).

Após o teste piloto, foram realizados testes com as demais concentrações das amostras vegetais, controle positivo (sulfato de cobre) e negativo (água insenta de cloro); utilizando 10 caramujos, por aquário em triplicata, expostos por 24 horas e observados durante 96 horas.

A avaliação da mortalidade dos caramujos *Biomphalaria glabrata* utilizadas nos testes foi indicada pela descoloração da concha, retração total da massa cefalopodal para dentro da concha, ausência de contração muscular, hemorragia e deterioração da massa cefalopodal. Após o período de experimentação, todos os caramujos, vivos ou mortos, foram expostos diretamente à solução concentrada de hipoclorito de sódio para completa letalidade. Os resultados foram expressos em função da CL₅₀, calculadas por regressão não linear, com índice de confiança de 95%.

Durante a exposição dos caramujos aos produtos vegetais foi analisado a capacidade alimentar seguindo a metodologia de Mendes *et al.* (2017) com adaptações. Cada aquário recebeu 0,5 gramas de alface (*Lactuca sativa* L.) a cada 24 horas após a exposição, até 72 horas. A quantidade de alface foi medida a cada 24 horas e foi renovada com a mesma quantidade. Para evitar a degradação da alface, a quantidade não consumida foi removida.

d) Ensaios de embriotoxicidade e caramujos recém-eclodidos

Para investigar o potencial dos materiais vegetais selecionados em diferentes estágios de *Biomphalaria glabrata*, além do teste em caramujos adultos, descrito anteriormente, foi realizado teste de embriotoxicidade e em caramujos recém-eclodidos, no laboratório de Biotecnologia Ambiental e Ecotoxicologia na Universidade Federal de Goiás.

O teste de embriotoxicidade (BET) foi realizado de acordo com Ducrot *et al* (2014) e Melo *et al* (2019). Foram adicionados pedaços de placas de isopor nos aquários contendo caramujos adultos e observou-se as massas de ovos através do estereomicroscópio, foram selecionadas desovas com 20 ± 5 embriões viáveis, em estágio de blástula (12 - 14 horas); sendo colocada uma desova por poço e 9 por grupo experimental e expostas as amostras vegetais, em separado, nas concentrações de 25; 50; 75 e 100 µg/mL. Água reconstituída (ISSO, 1996) foi usada como controle negativo e niclosamida-Baylucida como controle positivo, durante 196 horas. Os experimentos foram conduzidos em um delineamento triplicado, com condição estática e temperatura controlada ($27 \pm 1^\circ\text{C}$), umidade ($70 \pm 5\%$) e fotoperíodo (ciclo claro/escuro de 12h:12 h) usando a incubadora BOD (Solabcientífica®) (Caixeta *et al.*, 2022).

Durante a exposição, os embriões foram analisados diariamente por um período de 196 horas usando estereomicroscópio (Leica DM750) associado a uma câmera Leica (modelo ICC50 HD) e ao *software* LAS EZ. Foram analisados os seguintes parâmetros: mortalidade, eclosão, estágio de desenvolvimento do embrião (blástula, gástrula, trocófora, véliger, estágio hipoestádio e caramujos recém-eclodidos) (Rapado *et al.*, 2013; Melo *et al.*, 2019) (Figura 15) e frequência cardíaca e morfológica. A frequência cardíaca foi analisada após 120 horas de exposição, utilizou-se um contador manual e um cronômetro para registrar a contagem de batimentos em 5 embriões por poço, durante 1 minuto para cada indivíduo.

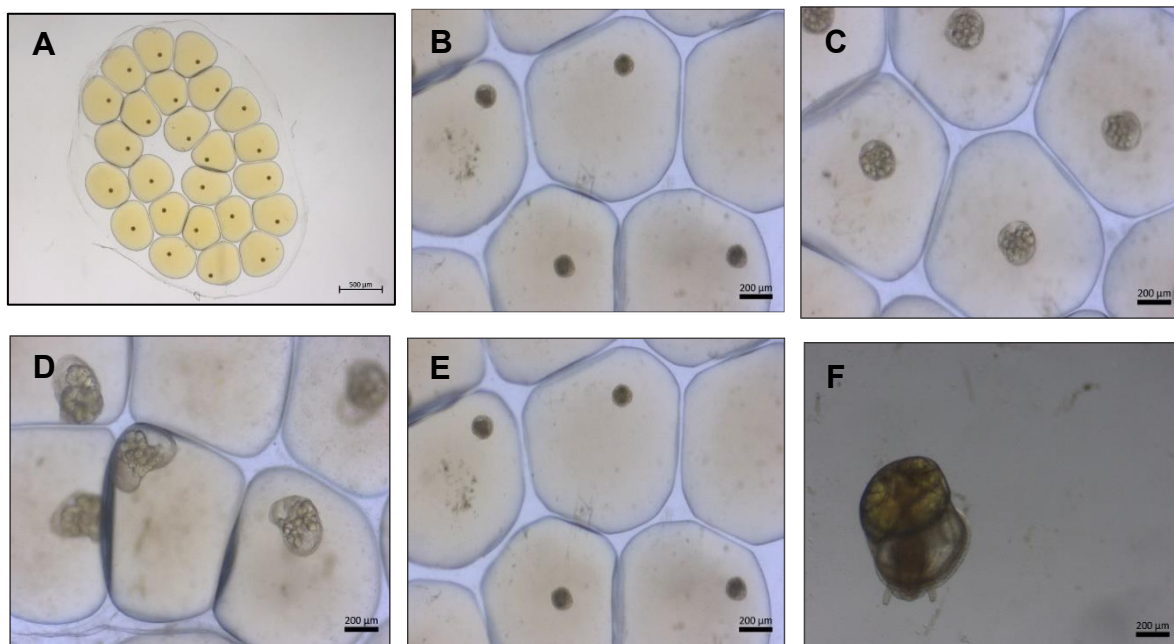


Figura 15 Estágio de desenvolvimento de *Biomphalaria glabrata*. A - Blástula, B- gástrula, C - trocófora, D - véliger, E - hipostádio e F - recém- eclodido. Escala= 200 μ m.

Fonte: Pinto (2024)

Foram considerados embriões mortos quando observadas: formas embrionárias em desintegração dentro do ovo, embriões sem movimentos rotacionais, sem motilidade e nenhum batimento cardíaco (Oliveira-Filho *et al.*, 2010).

A mortalidade (%) foi calculada dividindo o número de caramujos mortos pelo total de caracóis x 100 (OECD, 2016); enquanto a eclosão (%) foi determinada dividindo o número de caramujos recém-eclodidos pelo total de embriões por ninhada de ovos (Melo *et al.*, 2019).

Para o teste com recém-eclodidos com amostras vegetais, em separado, foram empregadas placas de culturas com 12 poços, selecionados cinco caramujos para cada poço e expostos em cinco concentrações (12,5 μ g/mL, 25 μ g/mL, 50 μ g/mL, 75 μ g/mL e 100 μ g/mL) e o controle negativo com água reconstituída (3 mL em cada poço), sendo expostos e observados por 96 horas. (Mello *et al.*, 2016).

Foram considerados mortos os caramujos recém-eclodidos que apresentarem os seguintes parâmetros: imobilidade, despigmentação da concha, liberação de hemolinfa, ausência de batimentos cardíacos e/ou exposição de massa visceral (Miyasato *et al.*, 2012; Tallarico *et al.*, 2014).

2.3.2 Testes de ecotoxicidade em *Artemia salina*

Fundamentado na análise do potencial moluscicida em caramujos adultos de *Biomphalaria glabrata*, embriotoxicidade e caramujos recém-eclodidos (seção 2.3.1) foram selecionados os óleos essenciais das folhas de *Pterodon emarginatus* e *Psidium guineense* para investigação de parâmetros de ecotoxicidade frente *Artemia salina*.

O teste com uso de microcrustáceos de *Artemia salina* L. (*Crustacea*, *Artemiidae*), ordem Apostraca, foi realizado segundo metodologia do ensaio realizado por Meyer e coautores (1986), com modificações.

A primeira etapa do bioensaio envolve o processo de eclosão dos cistos de *Artemia salina*. E nesta fase que se inicia o preparo para o teste de toxicidade, considerando a sua elevada sensibilidade ao meio (Wood et al., 2023).

Os cistos de *Artemia salina* foram adicionados em funil de decantação de 250 mL contendo uma solução aquosa de sais (KCl, NaCl, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$, KBr e $NaHCO_3$ todos P.A.), solução salina artificial (em simulação a água do mar) com pH ajustado para faixa alcalina (pH 8,0-8,5). O sistema permaneceu em temperatura de 25 a 28 °C por 48 horas visando a eclosão dos cistos, até que os microcrustáceos atingissem a fase de metanáflio.

Foi utilizada solução salina estoque de 10.000 mg mL⁻¹ dos óleos essenciais, a partir da qual foram preparadas as diluições nas concentrações de 0,1, 1, 10, 25, 100, 250, 500, 750 e 1000 mg mL⁻¹. Em seguida, foram adicionadas com auxílio de uma pipeta pasteur plástica, em recipientes de acrílico com capacidade máxima de 25 mL, dez unidades de microcrustáceos de *Artemia salina* e, posteriormente foram adicionados 10 mL de cada diluição previamente preparada.

Para garantir a credibilidade do teste, foram testados os controles (controle branco: solução salina artificial do sistema de eclosão; controle negativo: solução de polissorbato 80; controle positivo: solução de dicromato de potássio), sendo utilizado a concentração de 1000 mg mL⁻¹ para o controle negativo e positivo.

Todos os ensaios foram realizados com dez repetições e o número de microcrustáceos mortos foi verificado e anotado conforme as contagens realizadas nos períodos de 24 e 48 horas, sendo utilizado a contagem de 48 horas para a análise dos dados, conforme preconiza a NBR 16530 (ABNT, 2016).

2.4 Ensaios de identificação e doseamento dos constituintes químicos

Também fundamentado na análise do potencial moluscicida em caramujos adultos de *Biomphalaria glabrata*, embriotoxicidade e caramujos recém-eclodidos (seção 2.3.1) foram selecionados os óleos essenciais das folhas de *Pterodon emarginatus* e *Psidium guineense* para ensaios de caracterização química.

2.4.2 Óleos essenciais de *Pterodon emarginatus* e *Psidium guineense*

Os óleos essenciais de *Pterodon emarginatus* e *Psidium guineense* foram submetidos ao Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de massa (CG/MS). Todas as análises por GC/MS foram realizadas na Central Analítica do Departamento de Produtos Naturais e Alimentos (CA-DPNA) da Faculdade de Farmácia (FF) – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Os óleos investigados seguiram os mesmos métodos padronizados de preparo e análise. As amostras foram solubilizadas em Diclorometano até atingir a concentração final de 2 mg/mL. Visando a exclusão de possíveis partículas em suspensão e material não solubilizado, todas as amostras foram submetidas a ultracentrifugação - 10.000 RPM durante 10 minutos. O sobrenadante foi recolhido e transferido para *vials* de injeção.

O sistema utilizado foi o QP2010SE – Shimadzu, com injetor automático AOC20, equipado com a coluna (DB-5) 007 5% metil 5% fenil Silicone com 30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro e espessura do filme de 0,20 µm. As amostras injetadas estavam na concentração de 2 mg/mL. O sistema foi operado com energia de ionização de 70 eV, utilizando hélio como gás carreador, em fluxo constante de 1 mL/min. O volume de injeção foi de 1 µL, com divisão de fluxo (Split) 1:2. A temperatura do injetor foi de 280 °C, a da fonte de íons em 260 °C, da interface de 280 °C. A programação de temperatura foi de 250 °C (isoterma de 3 min) até 290 °C (isoterma de 20 min) com incremento de 5 °C/min. A faixa de varredura foi de 40 – 600 m/z e o tempo total de corrida foi de 31 min.

Os componentes individuais do óleo foram identificados por comparação dos espectros de massa e os índices de retenção foram calculados com referência a uma sequência linear de n-alcanos C8 - C36 (ADAMS, 2007). A identificação dos compostos foi realizada considerando a fragmentação dos espectros de massa através de comparação com a base de dados NIST (National Institute of Standards

and Technology) e com dados da literatura de compostos encontrados na matriz ou em matrizes similares.

2.5 Análise estatística

Para os ensaios com *Artemia salina* os índices de mortalidade são expressos por média $\pm$ desvio padrão e a CL₅₀ calculada por meio da análise de Probitos, usando programa SPSS 13.0. Os dados das atividades biológicas moluscicida foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguido do teste de Tukey, sendo significantes $p < 0,05$. utilizando os programas *Jamovi* e *GraphPad Prism* 8. Os valores de CL₅₀ foram calculados por análise Probit, com um intervalo de confiabilidade de 95% usando software *R-Studio*.

3 Resultados

3.1 Avaliação química dos óleos essenciais de *Pterodon emarginatus* e *Psidium guineense*

O óleo das folhas de *Pterodon emarginatus* rendeu 2,72%, com identificação de 18 compostos, sendo a classe dos sesquiterpenos predominante tendo 72,22 % dos compostos. A composição química e a retenção relativa dos óleos essenciais estão listadas na tabela 1.

Tabela 1. Principais constituintes químicos identificados no óleo essencial das folhas de *Pterodon emarginatus* com dados de tempo, fórmula molecular, percentagem (%), classe e referências de estudos de caracterização dos constituintes na espécie, gênero e/ou família

Rt	Identificação	Fórmula	%	Classe	REF
18.269	α -Cubebene	C ₁₅ H ₂₄	0.28	S	Alves <i>et al</i> (2013); Akçura, (2023); Park <i>et al.</i> , 2015);
19.307	α -copaene	C ₁₅ H ₂₄	1.88	S	Alves <i>et al</i> (2013); Frolidi <i>et al.</i> , (2023)
19.656	β -Bourbonene	C ₁₅ H ₂₄	0.50	S	Benjamim <i>et al.</i> , (2020)*; Sarma <i>et al.</i> , (2020)*; OKhale <i>et al.</i> , (2018)*
19.925	β -cubebene	C ₁₅ H ₂₄	0.49	S	Alves <i>et al.</i> , (2013);
20.022	Cyclohexane	C ₁₅ H ₂₄	0,30	S	-
20.032	β -elemene	C ₁₅ H ₂₄	0.27	S	Dutra <i>et al.</i> , (2009); (Bai <i>et al.</i> , 2021)
21.057	β -caryophyllene	C ₁₅ H ₂₄	18.81	S	Vila-Verde,(2018); Nucci-Martins <i>et al.</i> , (2015)

22.462	α -humulene	<u>C₁₅H₂₄</u>	0.44	S	Vila-Verde,(2018); Alves et al., (2013). Leite et al., (2021)
23.603	Germacrene-D	C ₁₅ H ₂₄	2.19	S	Dutra <i>et al.</i> , (2009); Machado <i>et al.</i> , (2015); Frolidi <i>et al.</i> , (2023)
24.246	Germacrene B	C ₁₅ H ₂₄	1.97	S	Pereira <i>et al.</i> , (2008)*;
24.490	α -Muurolene	C ₁₅ H ₂₄	0.22	S	Donati et al., (2015); Alves <i>et al.</i> ,(2013); Sarma <i>et al.</i> , (2020)*
25.384	γ -Cadinene	<u>C₁₅H₂₄</u>	1.21	S	Alves <i>et al.</i> , (2013); Oliveira <i>et al.</i> ,(2017) Sarma <i>et al.</i> , (2020)*;
26.440	caryophyllene oxide	<u>C₁₅H₂₄O</u>	1.14	SO	Donati et al., (2015); Oliveira <i>et al.</i> ,(2017); Alves <i>et al.</i> , (2013)
27.028	1,5-epoxysalvial- 4(14)-ene	C ₁₅ H ₂₄ O	0.61	SO	Pereira <i>et al.</i> , (2008);
27.570	Espatulanol	<u>C₁₅H₂₄O</u>	43.97	SO	Dutra et al., (2009) Oliveira <i>et al.</i> , (2020) Frolidi <i>et al.</i> , (2023)
28.059	Viridiflorol	<u>C₁₅H₂₆O</u>	0.86	SO	Almeida <i>et al.</i> , (2004); Menezes-Filho <i>et al.</i> , (2020)*
28.457	Ledol	C ₁₅ H ₂₆ O	2.82	SO	Carodoso <i>et al.</i> , (2009)*;
33.635	δ -cadineno	<u>C₁₅H₂₄</u>	0.27	S	Santos <i>et al.</i> , (2010); Alves <i>et al.</i> , (2013); Oliveira <i>et al.</i> , (2020)

rT = Tempo de retenção determinada; % = Concentração relativa. * compostos encontrados no gênero e/ou família. M= monoterpenos; MO= Monoterpenos oxigenados; S= sesquiterpenos; SO= Sesquiterpenos

Foi identificado como componentes majoritários, os seguintes compostos: Spathulenol (46,98 %), (-)-Óxido de cariofileno (18,81%) e Germacrene-D (2,19 %), identificados através da espectrometria de massa (Figura 16).

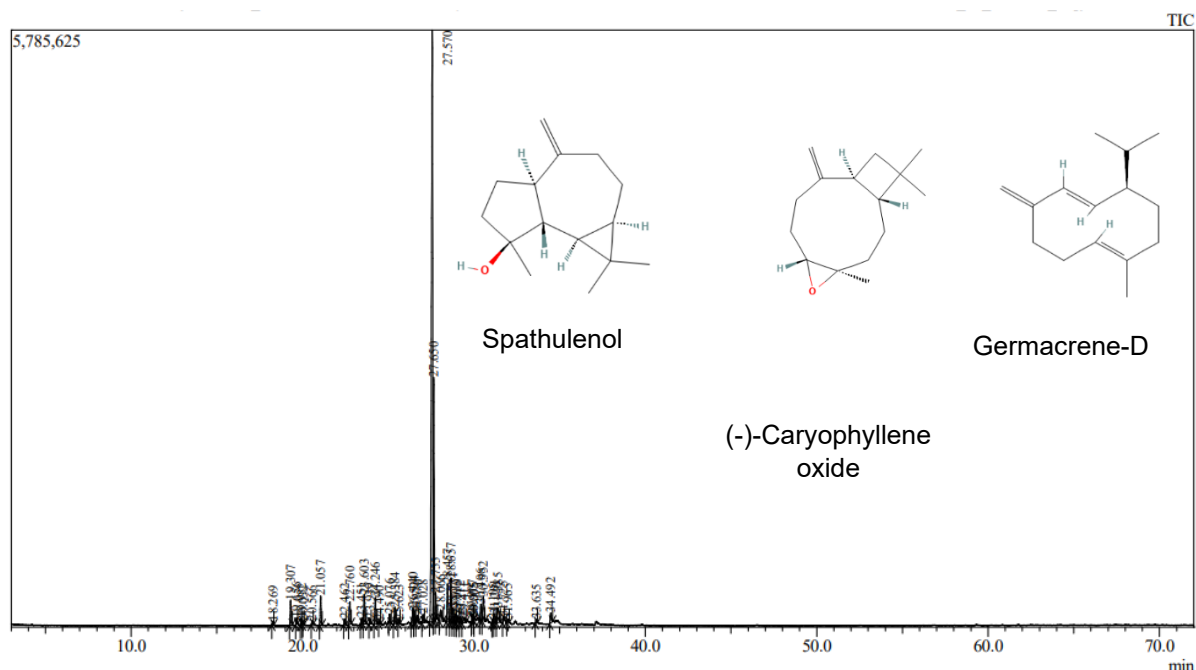


Figura 16 Cromatograma do óleo essencial das folhas de *Pterodon emarginatus*

Os componentes dos óleos essenciais das folhas de *Psidium guineense*, juntamente com seus índices de retenção (Rt), são apresentados na Tabela 2. As análises de GC-MS revelaram que os óleos essenciais possuem perfil químico complexo, com a presença total de 18 compostos, representando 92,91% da composição do óleo (com base na área do pico). Tendo como compostos majoritários α -pineno (67,56%), Copaene (7,31 %), l-Limonene (3,62 %) e canfeno (3,07 %) (Figura 17).

Os óleos essenciais de *Psidium guineense* apresentam em sua composição 33,33% de sesquiterpenos, 27,77% de constituintes da classe monoterpenos, 16,66% da classe monoterpenos oxigenados e 11,11% sesquiterpenos oxigenados (tabela 2).

Tabela 2. Principais constituintes químicos identificados nos óleos essencial das folhas de *Psidium guineense* com dados de tempo, fórmula molecular, percentagem (%), classe e referências de estudos de caracterização dos constituintes na espécie, gênero e/ou família

Rt	Identificação	Fórmula	% área	Classe	Ref
3.947	β -pineno	C ₁₀ H ₁₆	0.19	M	Silva <i>et al.</i> , (2018); Figueredo <i>et al.</i> , (2018); Lima <i>et al.</i> , (2019)
4.214	α -pineno	C ₁₀ H ₁₆	67.56	M	Silva <i>et al.</i> , (2018); Figueredo <i>et</i>

					<i>al.</i> , (2018); Lima <i>et al.</i> , (2019);
4.490	Canfeno	C ₁₀ H ₁₆	3.07	M	Figueredo <i>et al.</i> , (2018); Lima <i>et al.</i> , (2019); Trindade <i>et al.</i> , (2021) *
6.351	Limoneno	C ₁₀ H ₁₆	3.62	M	Nascimento <i>et al.</i> , (2018); Silva <i>et al.</i> , (2018); Figueredo <i>et al.</i> , (2018)
6.265	m-Cymene	C ₁₀ H ₁₄	0.40	M	Usman <i>et al.</i> , (2022)*; Bourakna <i>et al.</i> , (2022)*
9.893	Pinocarveol	C ₁₀ H ₁₆ O	1.06	MO	Figueredo <i>et al.</i> , (2018); Medeiros <i>et al.</i> , (2018)*; Macêdo <i>et al.</i> , (2020)*
10.745	Pinocarvone	C ₁₀ H ₁₄ O	0.20	MO	Medeiros <i>et al.</i> , (2018)*; Macêdo <i>et al.</i> , (2020)*; Trindade <i>et al.</i> , (2021)*
10.904	Borneol	C ₁₀ H ₁₈ O	0.58	MO	Silva, 2018; Figueredo <i>et al.</i> , (2018); Silva <i>et al.</i> , (2023) *
11.904	α -Terpinyl propionate	C ₁₃ H ₂₂ O ₂	0.87		Santos <i>et al.</i> , (2023)
19.308	Copaene	C ₁₅ H ₂₄	7,31	S	Silva, 2018; Figueredo <i>et al.</i> , (2018); Abrao <i>et al.</i> , (2021)
21.058	β -caryophyllene	C ₁₅ H ₂₄	2.01	S	Peralta- Bohórquez <i>et al.</i> , (2010); Figueredo <i>et al.</i> , (2018); Silva <i>et al.</i> , (2018)
22.461	α -humulene	C ₁₅ H ₂₄	0.31	S	Lima <i>et al.</i> , (2019); Abrao <i>et al.</i> , (2021)
23.482	γ -Cadineno	C ₁₅ H ₂₄	0.42	S	Figueredo <i>et al.</i> , (2018); Silva <i>et al.</i> , (2018); Abrao <i>et al.</i> , (2021)

24.480	α -Muuroleno	$C_{15}H_{24}$	0.44	S	Silva <i>et al.</i> , (2018); Lima <i>et al.</i> , (2019);
27.899	β -Copaen-4- α -ol	$C_{15}H_{24}O$	0.58	S	Figueredo <i>et al.</i> , (2018)
30.196	Torreyol	$C_{15}H_{24}O$	0.53	SO	Santos <i>et al.</i> , 2023; Cole <i>et al.</i> , (2007) *
30.512	α -Cadinol	$C_{15}H_{26}O$	0.49	SO	Lima <i>et al.</i> , 2019; Santos <i>et al.</i> , (2022)

rT = Tempo de retenção determinada; % = Concentração relativa. M= monoterpenos; MO= Monoterpenos oxigenados; S= sesquiterpenos; SO= Sesquiterpenos * compostos encontrados no gênero e/ou família da espécie.

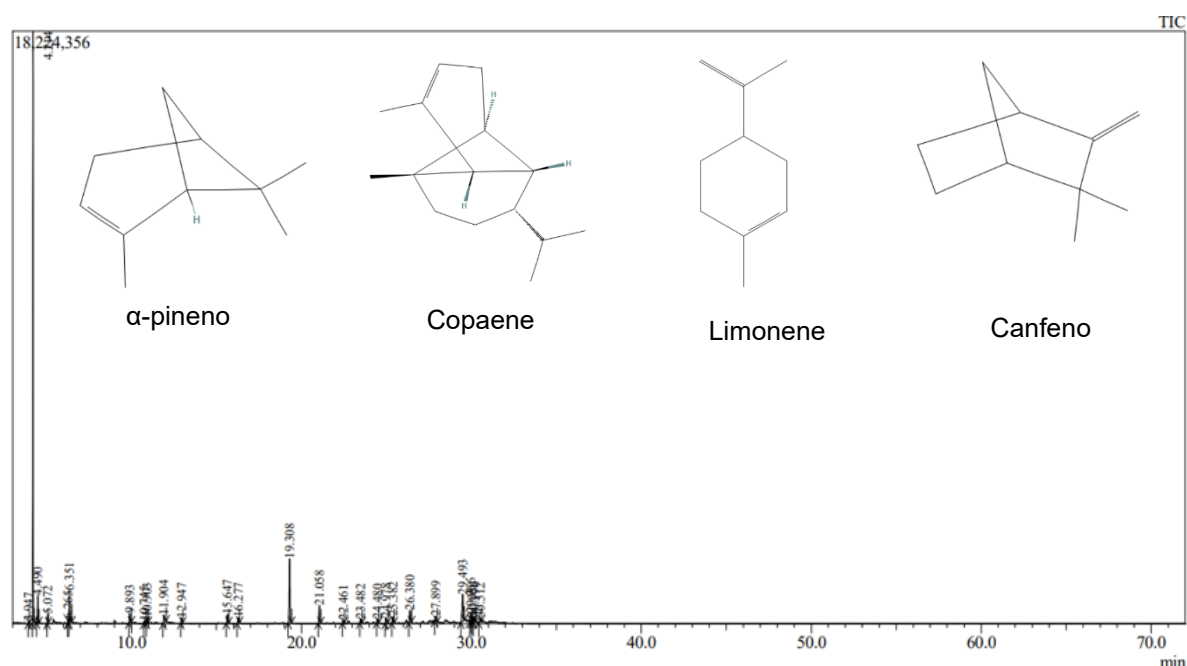


Figura 17 Cromatograma do óleo essencial das folhas de *Psidium guineense*

4.1 Avaliação da atividade moluscicida e embriotoxicidade com o extrato de *Azadirachta indica*

4.1.1 Avaliação da atividade moluscicida em caramujos adultos do extrato de *Azadirachta indica*

Após exposição dos caramujos ao extrato de *Azadirachta indica* (EHaz), na concentração de 100 μ g/mL, não foram observadas alterações no comportamento dos caramujos, tais como: retração total da massa cefalopodal para dentro da concha, ausência de contração muscular, hemorragia e deterioração da massa cefalopodal. Durante o teste, foi observado uma redução da alimentação dos caramujos expostos ao extrato em comparação ao controle negativo.

4.1.2 Avaliação da atividade moluscicida em recém-eclodidos do extrato hidroetanólico das folhas de *Azadirachta indica*

De acordo com a figura 18, observa-se a mortalidade de caramujos recém-eclodidos após a exposição com extrato hidroetanólico de folhas de *Azadirachta indica* (EHAz) em diferentes concentrações (12,5, 25, 50, 75 e 100 µg/mL), evidenciando que a concentração de 12,5 µg/mL é significativamente igual ao controle negativo, ou seja, não apresentou mortalidade durante o tempo exposto. A partir de 72 horas a concentração de 25 µg/mL apresentou aumento na mortalidade, alcançando cerca de 25% em 96 horas.

A concentração de 50 µg/mL do EHAz apresentou um padrão de mortalidade progressiva alcançando cerca de 70% de mortalidade no final do experimento. Já as concentrações de 75 e 100 µg/mL resultaram em 100% da mortalidade nas primeiras 24 horas. A CL₅₀, 96 horas de EHAz para caramujos recém eclodidos foi de 36,19 (Lim. Superior: 36,19 e Lim. Inferior: 36,18). Todas as concentrações mostraram resultados estatisticamente significativos em relação ao controle ($p < 0,05$).

Em relação aos grupos controles, foi observado que no grupo controle negativo (água reconstituída) não apresentou mortalidade, já no controle positivo (Niclosamida) apresentou mortalidade de 100% em 24 horas.

Desde modo, é evidenciado que esses resultados indicam que concentrações acima de 50 µg/mL de EHAz são eficazes na eliminação dos caramujos recém-eclodidos em um curto período de exposição.

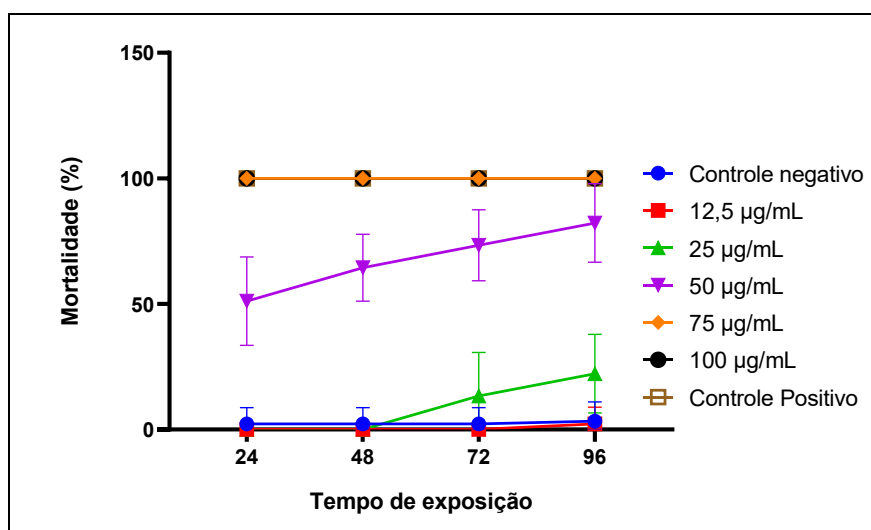


Figura 18 Mortalidade de caramujos recém-eclodidos expostos ao extrato hidroetanólico das folhas de *Azadirachta indica*

4.1.3 Avaliação do ensaio de embriotoxicidade do extrato hidroetanólico das folhas de *Azadirachta indica*

O extrato hidroetanólico das folhas de *Azadirachta indica* (EHAz) apresentou baixa embriotoxicidade, uma vez que em nenhuma concentração testada atingiu 100% da mortalidade dos embriões durante as 196 horas de exposição (Figura 19).

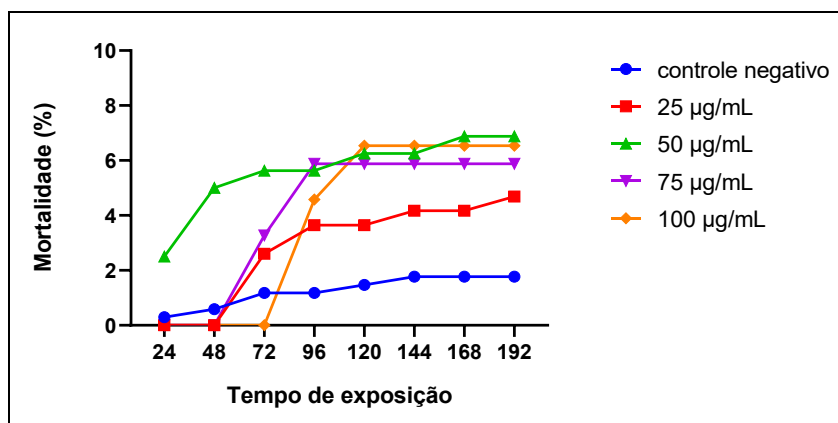


Figura 19 Mortalidade de embriões de *Biomphalaria glabrata* expostos ao extrato hidroetanólico das folhas de *Azadirachta indica*

Além da análise de mortalidade, foi observado a taxa de eclosão, frequência cardíaca e desenvolvimento dos embriões durante as 192 horas de exposição.

Em relação a taxa de eclosão dos embriões expostos ao EHAz, foi possível observar que o grupo controle negativo apresentou uma taxa de eclosão significativamente maior em comparação com as concentrações do extrato (Figura 20 A); porém, não houve diferença significativa entre as concentrações testadas.

Assim, pode-se sugerir que EHAz possui efeito redutor na eclosão de caramujos em todas as concentrações testadas, embora esse efeito não varie de forma significativa entre as concentrações.

A análise da frequência cardíaca dos caramujos é realizada a partir das 120 horas de exposição, visto que é durante esse período que os embriões apresentam batimentos cardíacos. Dessa forma, a figura 6 apresenta uma média da frequência cardíaca dos embriões.

Na análise da frequência cardíaca dos caramujos não houve diferença significativa entre o grupo controle (Figura 20 A) e as concentrações 25 e 50 µg/mL (Figura 20 B). Já as concentrações maiores (75 e 100 µg/mL) apresentaram uma diferença estatística significativa entre o grupo controle, apresentando uma redução na frequência cardíaca (Figura 20 B).

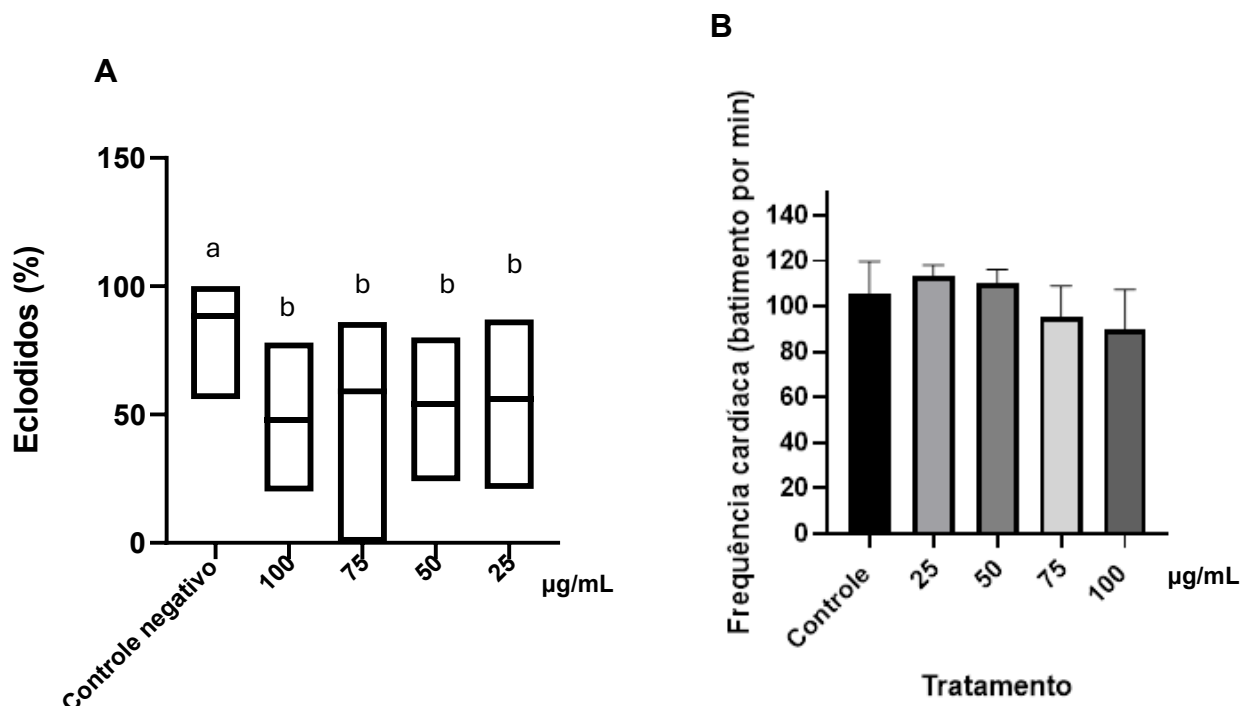


Figura 20 A) Taxa de eclosão de embriões de *Biomphalaria glabrata* expostos ao extrato hidroetanólico das folhas de *Azadirachta indica*. B) Frequência cardíaca de embriões de *Biomphalaria glabrata* expostos ao extrato hidroetanólico das folhas de *Azadirachta indica*. Letras diferentes indicam diferenças significativas entre os tratamentos

A figura 21, mostra o desenvolvimento embrionário após as 192 horas de exposição às diferentes concentrações do *EHAZ*. O controle negativo apresentou maior proporção de embriões que alcançaram o estágio de recém- eclodidos, indicando um desenvolvimento completo.

Em todas as concentrações, os embriões conseguiram alcançar o estágio de recém-eclodido, porém notou-se que à medida que a concentração aumenta, há uma redução progressiva na proporção de embriões que alcançaram esse estágio. Dessa forma, pode-se inferir que *EHAZ*, em altas concentrações, pode afetar negativamente o desenvolvimento embrionário de *Biomphalaria glabrata*.

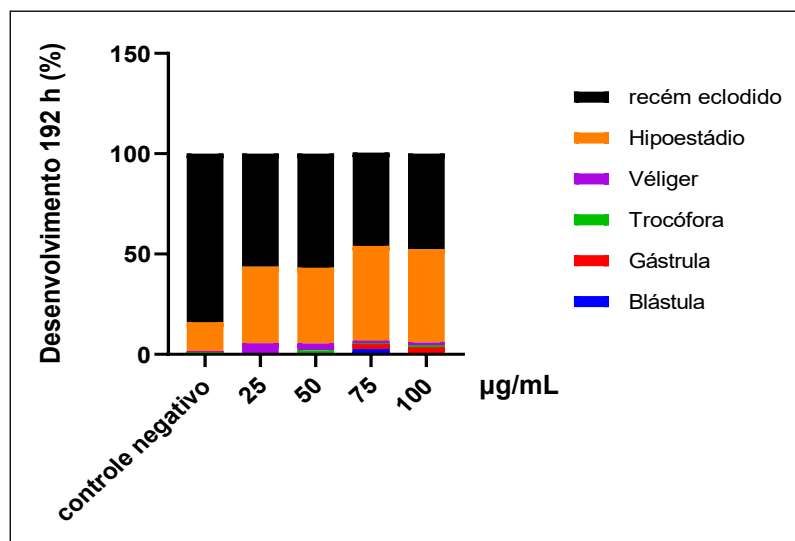


Figura 21 Desenvolvimento embrionário de *Biomphalaria glabrata* expostos ao extrato hidroetanólico das folhas de *Azadirachta indica*

4.2 Avaliação da atividade moluscicida e embriotoxicidade com óleo essencial de *Pterodon emarginatus*

4.2.1 Avaliação da atividade moluscicida em caramujos adultos do óleo essencial de *Pterodon emarginatus*

O óleo de *Pterodon emarginatus* apresentou intensa atividade moluscicida (CL_{50} 47,48), ocasionando a morte de 100% de caramujos em 24 horas na concentração de 100 µg/mL (figura 22), seguindo critérios estabelecidos pela OMS.

Ademais o óleo de *Pterodon emarginatus* apresentou atividade moluscicida em todas as concentrações testadas, com aumento gradativo à medida que o tempo de exposição e a concentração aumenta. As concentrações mais altas (100 e 75 µg/mL) apresentaram maior mortalidade em menor tempo de exposição, enquanto as concentrações mais baixas apresentaram uma mortalidade significativamente menor, ainda que crescente ao longo do tempo.

Em relação a análise estatística, o teste de Log-rank revelou significativa entre os grupos analisados ($p < 0.001$), indicando que as diferentes concentrações testadas influenciaram a taxa de sobrevivência. As comparações pareadas entre o grupo controle e cada dose mostraram que todas as concentrações diferem significativamente do controle ($p < 0.05$ para todas as doses).

Em relação aos grupos controles, não ocorreu morte dos caramujos expostos ao controle negativo (água isenta de cloro + DMSO 0,1%). Já no controle positivo, que continha carbonato de cobre provocou a mortalidade de total dos caramujos.

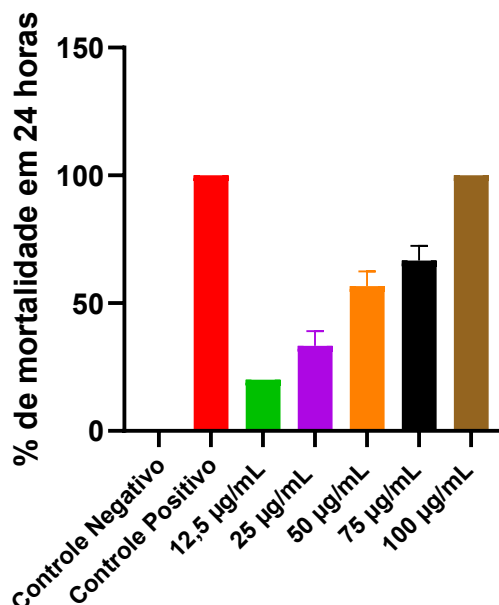


Figura 22 Mortalidade de caramujos adultos de *Biomphalaria glabrata* expostos ao óleo essencial de *Pterodon emarginatus*, em 24 horas. Todas as concentrações diferem estatisticamente $p < 0.05$

Em relação a capacidade alimentar dos caramujos, verificou-se que ocorreu redução na alimentação em concentrações mais elevadas como 50, 75 e 100 µg/mL, indicando que o óleo de *Pterodon emarginatus* possa ter efeito inibitório sobre a alimentação. No entanto, o grupo controle e nas concentrações mais baixas (12,5 e 25 µg/mL), o consumo se manteve mais elevado ao longo do período de exposição, não havendo diferença significativa entre esses grupos (Figura 23).

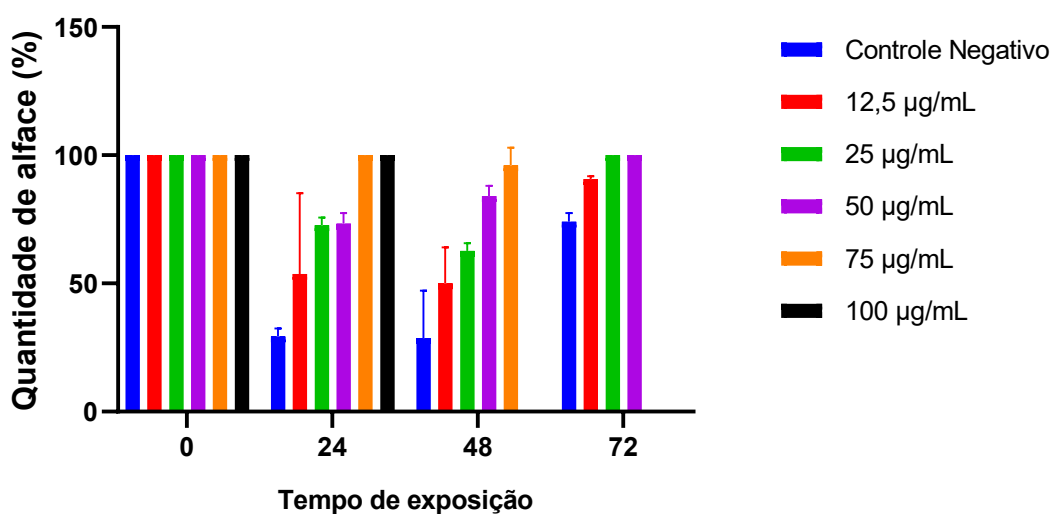


Figura 23 Capacidade alimentar de caramujos adultos de *Biomphalaria glabrata* expostos ao óleo essencial de *Pterodon emarginatus*

4.2.2 Avaliação da atividade moluscicida em recém- eclodidos do óleo essencial de *Pterodon emarginatus*

Em todas as concentrações testadas do óleo essencial de *Pterodon emarginatus* houve mortalidade significativa sendo que nas concentrações 50, 75 e 100 µg/mL ocorreu mortalidade de 100% nas primeiras 24 horas. Já nas demais concentrações (12,5 e 25 µg/mL) ocorreu mortalidade moderada ao longo do período exposto. A CL_{50} em 96 horas de exposição ao óleo essencial de *Pterodon emarginatus* para caramujos recém eclodidos foi de 20,97 µg/mL (Figura 24).

Não foi observada mortalidade no controle negativo (água reconstituída) durante o período de 96 horas de exposição. Já no controle positivo (niclosamida) houve 100% de mortalidade nas primeiras 24 horas. Também não foi evidenciado mortalidade significativa no grupo exposto ao DMSO, evidenciando que o solvente não interferiu na viabilidade dos organismos testados.

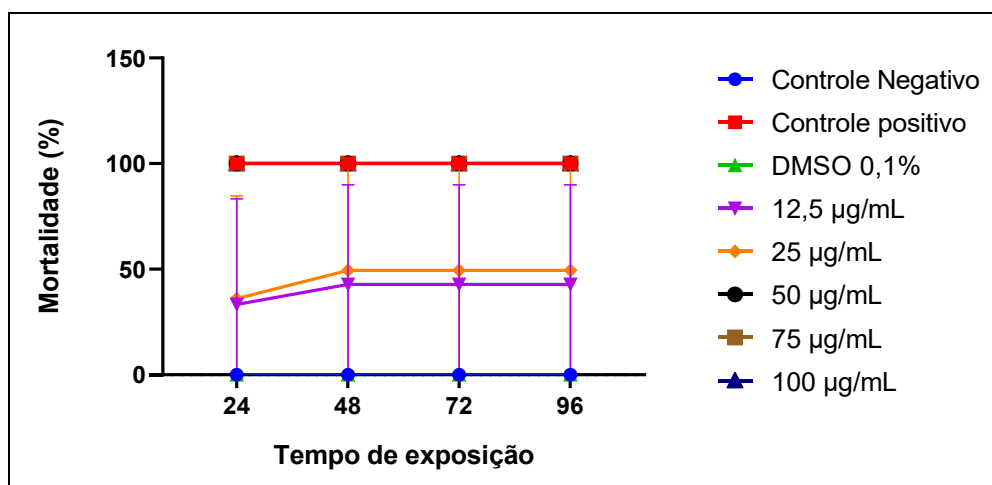


Figura 24 Mortalidade de caramujos recém-eclodidos expostos ao óleo essencial de *Pterodon emarginatus*

4.2.3 Avaliação da embriotoxicidade do óleo essencial de *Pterodon emarginatus*

O óleo essencial de *Pterodon emarginatus* apresentou baixa toxicidade em embriões de *Biomphalaria glabrata*; uma vez que a concentração mais alta testada (100 µg/mL) apresentou 6% de mortalidade. O grupo controle e o DMSO mantiveram uma mortalidade próxima de 0% indicando que o solvente não interferiu nos resultados. Desse modo, o óleo essencial de *Pterodon emarginatus* não apresenta atividade de embriotoxicidade em *Biomphalaria glabrata* (Figura 25).

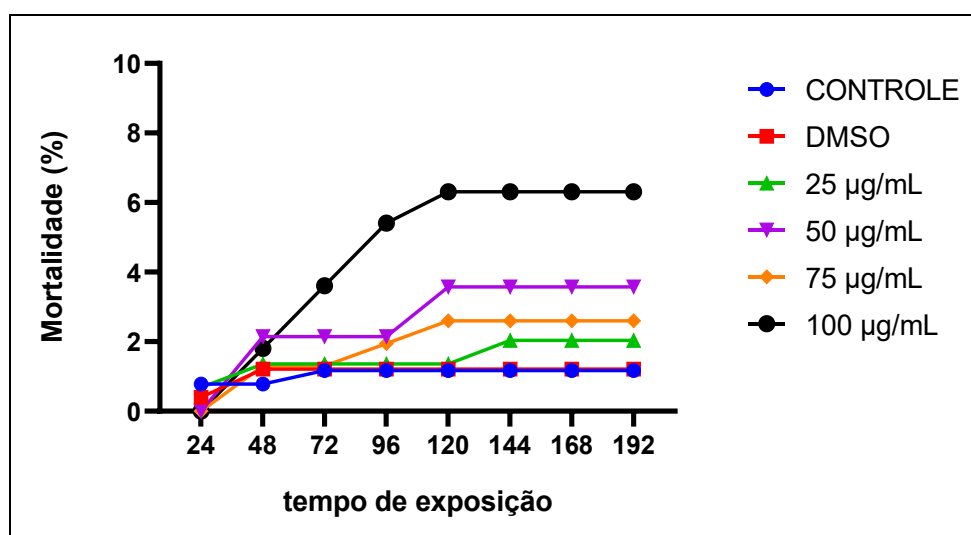


Figura 25 Mortalidade de embriões de *Biomphalaria glabrata* expostos ao óleo essencial de *Pterodon emarginatus*.

Em relação à eclosão dos caramujos após 192 horas de exposição ao óleo de *Pterodon emarginatus*, observou-se que as concentrações mais altas (50, 75 e 100 µg/mL) do óleo reduziram significativamente a eclosão em comparação ao controle negativo (Figura 26 A). O solvente DMSO, utilizado na diluição do óleo, não interferiu

na taxa de eclosão sugerindo que por si só não interfere no processo. Mas vale enfatizar que, embora o óleo tenha provocado uma redução significativa nas concentrações mais elevadas, não inibiu totalmente a eclosão.

Não houve alteração da frequência cardíaca dos embriões, uma vez que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos comparados. Os valores de p encontrados foram superiores a 0,05. Desse modo, os óleos de *Pterodon emarginatus* não provocam alteração na frequência cardíaca dos embriões de *Biomphalaria glabrata* (Figura 26 B).

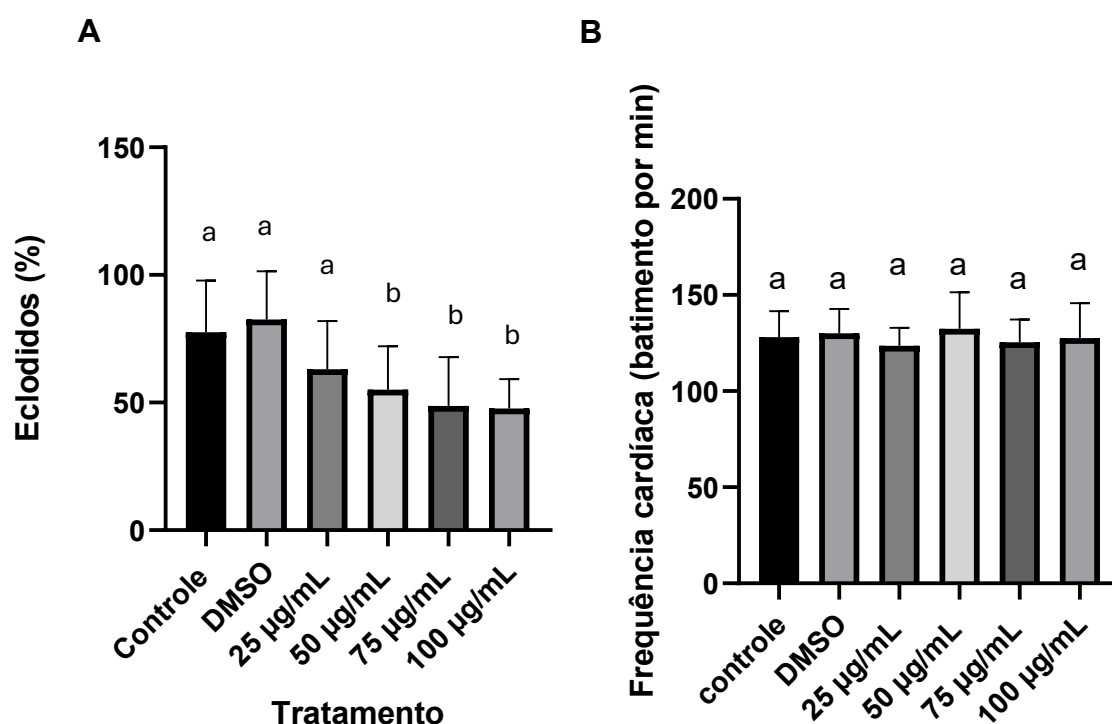


Figura 26 A) Eclosão (%) de *Biomphalaria glabrata* após exposição ao óleo de *Pterodon emarginatus* por 196 horas. B) Frequência cardíaca após exposição ao óleo de *Pterodon emarginatus* por 120 horas. Letras diferentes indicam diferenças significativas entre os tratamentos

Em relação ao desenvolvimento dos embriões nas 192 horas de exposição ao óleo essencial de *Pterodon emarginatus*, observou-se que o óleo não inibiu 100% do desenvolvimento, uma vez que em todas as concentrações os embriões conseguiram alcançar todos os estágios embrionários. Porém, de acordo com a figura 27, ocorreu um atraso no desenvolvimento dos embriões expostos ao óleo em relação ao grupo controle. Tendo essa redução de acordo com o aumento da concentração.

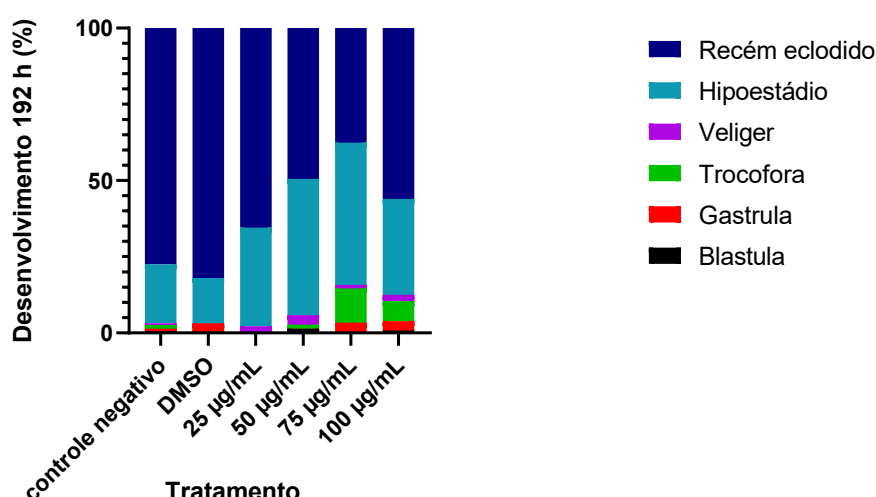


Figura 27 A) Eclusão (%) de *Biomphalaria glabrata* após exposição ao óleo de *Pterodon emarginatus* por 196 horas. B) Frequência cardíaca após exposição ao óleo de *Pterodon emarginatus* por 120 horas. Letras diferentes indicam diferenças significativas entre os tratamentos

4.2.3 Avaliação da atividade moluscicida e embriotoxicidade com óleo de *Psidium guineense*

4.2.3.1 Avaliação da atividade moluscicida em caramujos adultos do óleo essencial de *Psidium guineense*

A figura 28 demonstra a mortalidade de caramujos adultos expostos ao óleo *Psidium guineense*, evidenciando que o óleo é ativo contra *Biomphalaria glabrata*, ocasionando a morte de mais de 50% dos caramujos em 24 horas na concentração de 100 µg/mL. Porém, não se enquadra nos critérios da OMS para produto moluscicida, uma vez que apresenta uma Cl_{50} 127, 62 e a OMS determina uma CL_{90} 100 µg/mL.

Em relação aos grupos controles, não ocorreu morte dos caramujos expostos ao controle negativo (água isenta de cloro + DMSO 0,1%). Já no controle positivo, que continha carbonato de cobre provocou a mortalidade de total dos caramujos.

Os resultados foram analisados estatisticamente e apresentou diferença significativa entre o grupo controle e as doses, sendo $p < 0.05$

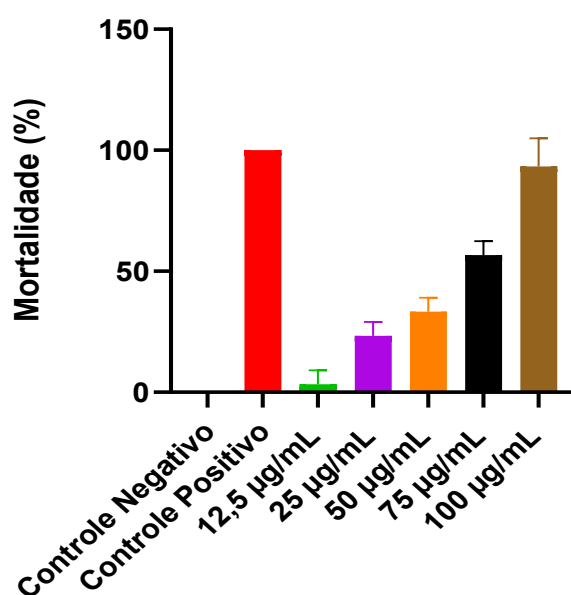


Figura 28 Mortalidade de *Biomphalaria glabrata* adultos exposto ao óleo essencial de *Psidium guineense* por 24 horas. ($p < 0,05$)

O óleo essencial de *Psidium guineense* foi capaz de reduzir a alimentação dos caramujos (Figura 29), com diferença significativa do consumo de alface pelo grupo controle em comparação com as concentrações do óleo. A redução foi mais acentuada em concentrações mais elevadas (50, 75 e 100 µg/mL), as concentrações menores (12,5 e 25 µg/mL) apresentaram níveis de consumo mais próximo do controle negativo durante o tempo de exposição. Desse modo, sugere-se que o óleo essencial de *Psidium guineense* pode inibir a alimentação de *Biomphalaria glabrata*.

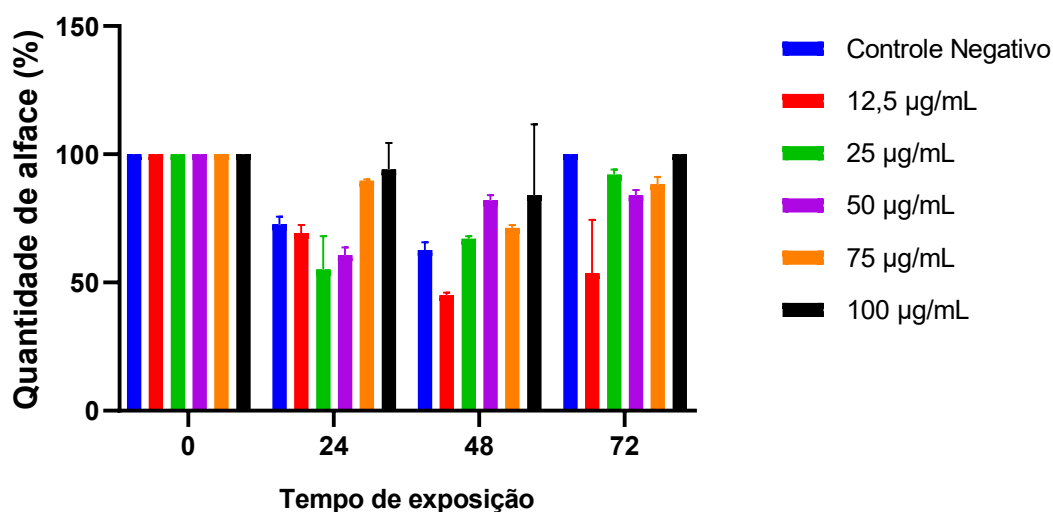


Figura 29 Capacidade alimentar de caramujos adultos expostos ao óleo essencial de *Psidium guineense*

4.2.3.2 Avaliação da atividade moluscicida em recém- eclodidos do óleo essencial de *Psidium guineense*

Na exposição dos caramujos recém-eclodidos, as cinco concentrações (12,5, 25,50, 75 e 100 µg/mL) do óleo de *Psidium guineense*, por período de 96 horas, não foi evidenciado efeito significativo nessa fase de vida do caramujo.

Apesar do óleo essencial de *Psidium guineense* ter apresentado atividade moluscicida em caramujos adultos, não foi possível observar qualquer atividade toxica ou letal nos recém-eclodidos. Dessa forma, pode-se concluir que, sob as condições experimentais utilizadas, o óleo de *Psidium guineense* não apresenta potencial moluscicida em caramujos recém-eclodidos.

4.3.3 Avaliação da atividade moluscicida em recém- eclodidos do óleo essencial de *Psidium guineense*

Observa-se (Figura 30) que, ao longo do período de 192 horas, todos os grupos apresentaram um aumento na mortalidade. Porém, as curvas de mortalidade das concentrações do óleo essencial de *Psidium guineense* se mantiveram próximas entre si e em relação ao controle, indicando que não houve uma diferença significativa.

Assim, de acordo com esses resultados, pode-se inferir que o óleo de *Psidium guineense* nas condições testadas não apresenta embriotoxicidade em *Biomphalaria glabrata*.

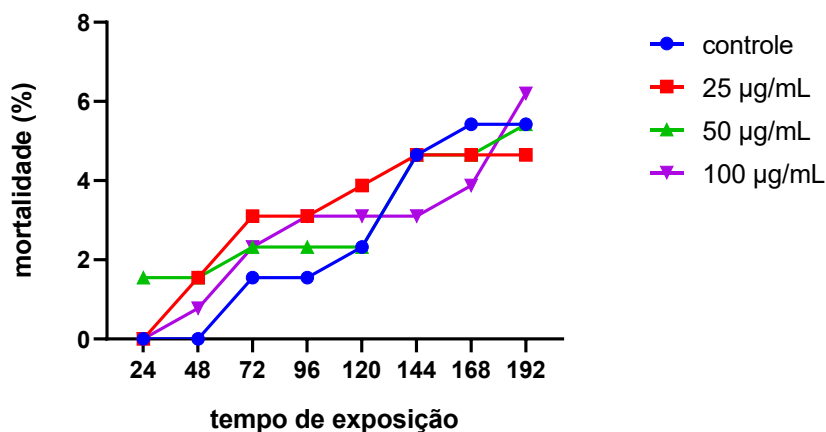


Figura 30 Mortalidade de embriões de *Biomphalaria glabrata* expostos ao óleo essencial de *Psidium guineense*

Não ocorreu diferenças significativas em relação a taxa de eclosão (Figura 31 A) e na frequência cardíaca (Figura 32 B); demonstrando que o óleo de *Psidium guineense* não afeta na capacidade dos organismos de eclodirem e nem na frequência cardíaca.

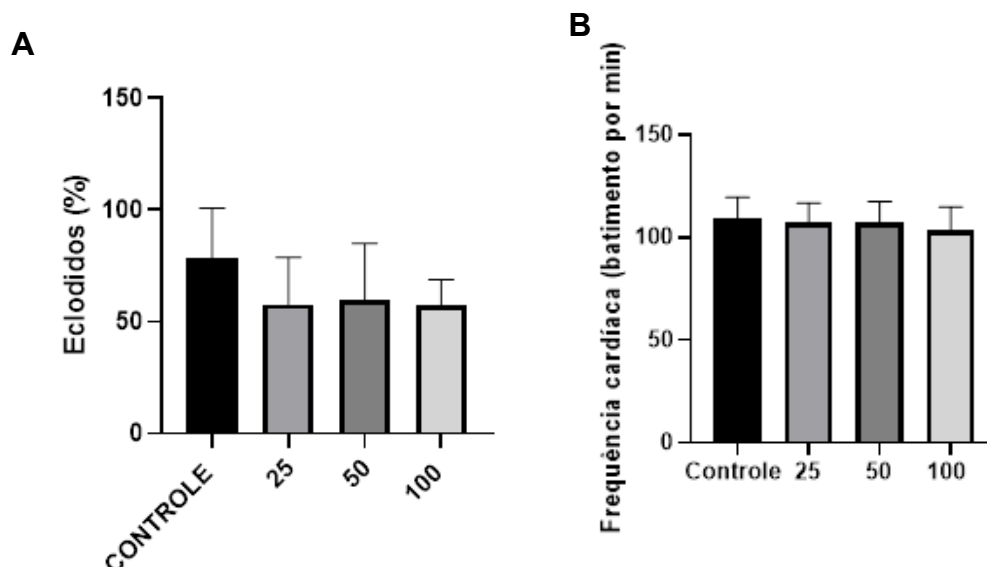


Figura 31. A) Eclosão (%) de *Biomphalaria glabrata* após exposição ao óleo de *Psidium guineense* por 192 horas. B) Frequência cardíaca após exposição ao óleo de *Psidium guineense* em 120 horas. ($p < 0,05$)

Em relação ao desenvolvimento embrionário, as concentrações não afetaram significativamente o desenvolvimento dos embriões quando comparadas ao grupo controle. Em todas as concentrações, a maior parte dos embriões atingiu o último estágio (recém-eclodido). Desse modo, os dados sugerem que mesmo com o aumento da concentração do óleo não inibiu o desenvolvimento embrionário (Figura 32).

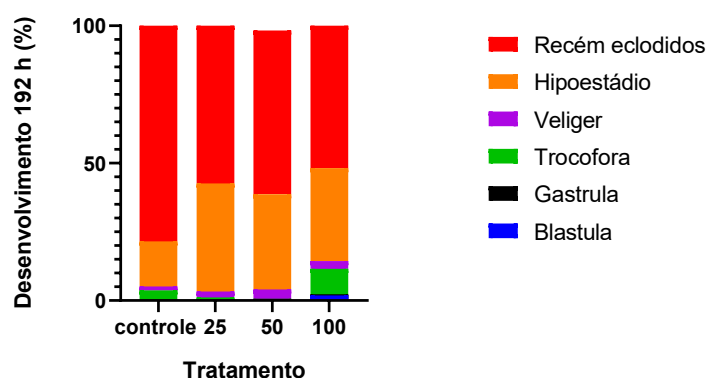


Figura 32 Desenvolvimento embrionário de *Biomphalaria glabrata* expostos ao óleo de *Psidium guineense*

4.3 Teste de ecotoxicidade com *Artemia salina*

Para avaliação da toxicidade dos produtos vegetais testados foi utilizado o critério estabelecido por Amarante *et al.*, (2011), em que valores de CL_{50} acima de 1000 $\mu\text{g/mL}$, estes, são considerados atóxicos, baixa toxicidade quando a CL_{50} for superior a 500 $\mu\text{g/mL}$; moderada para CL_{50} entre 100 a 500 $\mu\text{g/mL}$ e muito tóxico quando a CL_{50} foi inferior 100 $\mu\text{g/mL}$.

4.3.1 Teste de ecotoxicidade dos óleos de *Pterodon emarginatus* e *Psidium guineense*

O óleo essencial das folhas de *Pterodon emarginatus* e *Psidium guineense* apresentaram alta toxicidade em relação ao organismo *Artemia salina*, uma vez que apresentaram a CL_{50} inferior a 100 $\mu\text{g/mL}$ (Tabela 3).

Os resultados foram expressos através de média e desvio padrão. A análise dos dados foi realizada utilizando o software Origin (versão 8.5), sendo determinados os percentuais de mortalidade e concentrações letais cinquenta (CL_{50}) e noventa (CL_{90}) (Tabela 3 e Tabela 4).

Tabela 3. Valores de concentração letal 50 (CL_{50}) e 90 (CL_{90}) dos OEs *Pterodon emarginatus* e *Psidium Guineense* contra microcrustáceos de *A. salina* em 48h.

Óleos essenciais	CL_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	CL_{90} ($\mu\text{g/mL}$)	R^2_{Aj}	Ajuste
OE <i>P. guineense</i>	$28,3 \pm 2,5$	$85,9 \pm 7,7$	0,9844	Sigmoidal
OE <i>P. emarginatus</i>	$59,2 \pm 9,3$	$78,5 \pm 31,3$	0,9458	Linear

Tabela 4. Percentual de Mortalidade dos OEs *Psidium guineense* e *Pterodon emarginatus* frente microcrustáceos de *A. salina* em 48h.

Óleos Essenciais	Concentrações ($\mu\text{g/mL}$)	n (As)	M $\pm$ DP	%M $\pm$ DP
OE <i>P. guineense</i>	1,0	100	1,8 $\pm$ 1,1	18,0 $\pm$ 11,4
	10,0	100	2,1 $\pm$ 1,3	21,0 $\pm$ 12,9
	25,0	100	2,3 $\pm$ 1,1	23,0 $\pm$ 10,6
	50,0	100	2,8 $\pm$ 0,8	28,0 $\pm$ 7,9
	100,0	100	9,4 $\pm$ 0,7	94,0 $\pm$ 7,0
OE <i>P. emarginatus</i>	1,0	100	3,3 $\pm$ 2,2	33,0 $\pm$ 21,6
	10,0	100	3,5 $\pm$ 0,8	35,0 $\pm$ 8,5
	25,0	100	4,5 $\pm$ 1,7	45,0 $\pm$ 17,2
	50,0	100	7,8 $\pm$ 1,4	78,0 $\pm$ 14,0
	100,0	100	10,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0
CB	2,6%	100	0,3 $\pm$ 0,0	3,0 $\pm$ 0,5
CN	2,0%	100	0,5 $\pm$ 0,5	5,0 $\pm$ 5,3
CP	0,1%	100	10,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0

M $\pm$ DP: valores médios de *A. salina* mortas; **%M $\pm$ DP:** valores médios % mortalidade; **DP:** desvio padrão; **Réplicas:** 10; **CB:** controle branco (solução salina); **CN:** controle negativo (Polisorbato 80); **CP:** controle positivo ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$); **n:** nº de metanauplios de *A. salina* em cada tratamento.

5 DISCUSSÃO

O reconhecimento da esquistossomose como doença negligenciada de grande impacto na saúde pública mundial, bem como as limitações dos recursos disponíveis para prevenção e controle da doença, devem estimular a P&D de novos produtos, especialmente a partir de recursos naturais de origem vegetal; dada a disponibilidade, possibilidade de ações por alvos moleculares diferentes e mais segurança ao meio ambiente, uma vez que são biodegradáveis (Singh *et al.*, 2012; Vieira *et al.*, 2016).

Na perspectiva de maior robustez na seleção de material para bioprospecção, foram selecionadas espécies com base nas atividades biológicas já relatadas na literatura e a ampla disponibilidade regional, a saber: *Azadirachta indica* (extrato hidroetanólico), *Pterodon emarginatus* e *Psidium guineense* (óleos essenciais); representando espécies vegetais que, apesar dos relatos de uso popular local, até o momento, não tem estudos de investigação de atividade moluscicida.

O extrato hidroetanólico das folhas de *Azadirachta indica* (EHAZ) não apresentou atividade moluscicida em adultos *Biomphalaria glabrata*; em oposição a

hipótese inicial da pesquisa, com sugestão que *Azadirachta indica* poderia apresentar potencial moluscicida, dada a referência de seu potencial em atividades biológicas (Fernandes *et al.*, 2019; Braga *et al.*, 2020).

É importante considerar que a ausência de atividade moluscicida é diretamente influenciada pela composição química da planta; considerando que espécies podem apresentar variabilidade em sua composição, a depender de diferentes fatores, intrínsecos e/ou extrínsecos, que influenciam diretamente na concentração dos seus compostos bioativos e, por consequência, na ação biológica de suas preparações derivadas (Gobbo-Neto; Lopes, 2007; Kunle *et al.*, 2012; Lopes *et al.*, 2020).

Nos estudos de bioprospecção é essencial a correlação da atividade biológica e composição química; com avaliação de ação sinérgica entre constituintes (Casanova; Costa, 2017; Simões *et al.*, 2017). Neste sentido, estudos indicam que as saponinas apresentam uma grande importância para mortalidade de moluscos, com destaque na ação hemolítica; ação essa que pode ser potencializada pela interação sinérgica entre saponinas e taninos (Mendes *et al.*, 2018; Aycachi, 2019).

Ratificando a correlação de atividade biológica e composição química, estudos de Treyvaud *et al.* (2000) evidenciaram atividade moluscicida em *Biomphalaria glabrata* de saponinas isoladas do extrato metanólico e aquoso de *Phytolacca icosandra* L.; bem como Aguiar *et al.* (2022) identificaram presença de saponinas nas folhas de *Bauhinia monandra* Kurz, demonstrando atividade moluscicida.

Estudos anteriores de caracterização química com *Azadirachta indica* constataram presença dos seguintes metabolitos: alcaloides, taninos, flavonoides e cumarinas, sem referência a presença de saponinas (Silva-Neto *et al.*, 2020; Corrêa, 2022); o que pode justificar nosso resultado. Assim, podemos inferir que a ausência da atividade moluscicida no extrato das folhas de *Azadirachta indica* em estudo, seja devido à ausência de saponina e falta de sinergia entre os metabólitos.

Vale ainda destacar que a ausência de atividade moluscicida em ensaios com caramujos adultos do *EHAz* sinaliza para necessidade de alterações metodológicas, como: uso de outras partes do vegetal, diferentes solventes e/ou procedimentos extrativos. Como analisado por Pinheiro *et al.* (2003), que avaliaram o potencial moluscicida da espécie *Kielmeyra variabilis* Mart utilizando a mesma parte vegetal em diferentes solventes e apenas dois dentre os seis solventes avaliados apresentaram atividade moluscicida significativa.

O *EHAz* reduziu a capacidade alimentar dos caramujos expostos; comportamento também observado em estudo semelhante realizado com extrato hidroalcóólico das folhas de *Ricinus communis* L. que não apresentou potencial moluscicida, mas reduziu a capacidade alimentar de caramujos *Biomphalaria glabrata* (Nogueira, 2021).

A alteração do padrão alimentar dos caramujos por ação do material vegetal alvo da nossa investigação deve ser valorizada, considerando que Pereira *et al.* (2014) afirmam que a redução na alimentação pode estar ligada a mortalidade e a redução da capacidade locomotora, que impossibilita os caramujos a buscarem ativamente por seu alimento.

Assim, a redução da capacidade alimentar pode afetar o desenvolvimento e proliferação dos caramujos; como demonstra estudo de Augusto *et al.* (2012) onde o grupo de *Biomphalaria glabrata* que consumiu menos alimento teve o número de ovos reduzidos em comparação ao grupo que recebeu mais alface. Desse modo, os processos fisiológicos, como a locomoção dos caramujos em busca constante por alimento, vão além da sobrevivência, influenciam também na propagação da espécie.

Deste modo, tal resultado deve ser valorizado, pois embora os extratos vegetais não apresentem atividade moluscicida, podem estar afetando o comportamento alimentar de alguma forma, sendo necessário mais investigações, a exemplo da avaliação da atividade reprodutiva, pois essas alterações podem contribuir para o controle populacional de *Biomphalaria glabrata*.

EHAz também não apresentou atividade moluscicida em embriões, uma vez que não ocasionou mortalidade significativa, porém foi verificada atividade moluscicida em caramujos recém-eclodidos. Desse modo, pode-se sugerir que os caramujos recém-eclodidos sejam mais sensíveis aos efeitos tóxicos que os caramujos adultos. A diferença de sensibilidade da atividade moluscicida em diferentes estágios de vida do caramujo frente a material vegetal, foi comprovado em estudo de Silva *et al.* (2020) com extrato de bruto da casca do caule de *Persea americana* L. apresentando toxicidade em todos os estágios de vida, sendo que os estágios iniciais de vida do caramujo mais sensíveis que os adultos.

Na análise da atividade moluscicida dos óleos de *Pterodon emarginatus* (sucupira) foi verificado mortalidade em caramujos adultos e recém-eclodidos, com CL_{50} 49,47 µg/mL e $CL_{50,97}$ µg/mL, respectivamente. Porém, no ensaio com embriões, não ocorreu mortalidade significativa.

De acordo com Oliveira-Filho (2003), os embriões possuem uma maior resistência que caramujos adultos, uma vez que o revestimento dos ovos e a massa gelatinosa que os envolve são pouco permeáveis à(s) substância(s) moluscicida(s) presente nos materiais vegetais. Augusto *et al.* (2023) também obtiveram resultados semelhantes em estudo com óleos essenciais de *Eryngium triquetrum* Vahl., evidenciando atividade moluscicida em caramujos adultos e ausência de embriotoxicidade.

Entretanto os óleos de *Pterodon emarginatus* foram capazes de reduzir e/ou retardar a taxa de eclosão em concentrações mais altas (75 e 100 µg/mL) em comparação ao controle negativo. Ou seja, o óleo de sucupira não foi capaz de matar os embriões de forma significativa, mas seus constituintes afetaram o desenvolvimento embrionário dos caramujos, podendo contribuir para o controle dos hospedeiros intermediários da esquistossomose.

Assim como o EHAZ, os óleos de *Pterodon emarginatus* além de apresentarem potencial moluscicida, também foram capazes de inibir a alimentação dos caramujos adultos em todas as concentrações, sinalizando para potencialidade do material vegetal afetar o desenvolvimento e proliferação dos caramujos.

Na avaliação do potencial moluscicida dos óleos de *Pterodon emarginatus* contra caramujos adultos, deve ser enfatizado que a concentração de 100 µg/mL apresentou uma forte atividade, causando mortalidade de 100% dos organismos expostos em um intervalo de 24 horas. Sendo observado que os caramujos, ao entrarem em contato com o óleo, retraíram totalmente sua massa cefalopodal, e nas concentrações inferiores foi observado a projeção total da massa cefalopodal para fora da concha e com inchaço. Esses comportamentos ocorrem devido à quebra do equilíbrio osmótico que está sob controle neuro-hormonal (McCullough *et al.*, 1980).

Os resultados de caracterização química dos óleos de sucupira demonstram a predominância de compostos da classe dos sesquiterpenos. Estudos de Ryan; Byrne (1988) e Souza *et al.*, (2010) evidenciaram que terpenos identificados em óleos essenciais, principalmente sesquiterpenos, ocasionam forte inibição da acetilcolinesterase, atuando como neurotoxinas causando sensibilidade no sistema neuromuscular dos caramujos expostos. Tais resultados merecem destaque considerando que estudos de Chiang *et al.* (1972) e Saur *et al.* (2012) demonstraram a presença e a distribuição de acetilcolinesterase no sistema nervoso do caramujo. Pode-se inferir que o alto potencial moluscicida do óleo de *Pterodon emarginatus*

podem estar relacionados aos terpenos presentes. Assim, podemos inferir que o alto potencial moluscicida dos óleos de *Pterodon emarginatus* podem estar relacionados aos terpenos presentes com atuação na inibição da acetilcolinesterase.

Como principais constituintes químicos dos óleos extraídos das folhas de *Pterodon emarginatus* foi evidenciado Spathulenol, (-)-Caryophyllene oxide e Germacrene-D

O spatulenol composto majoritário, pertence a classe dos sesquiterpenos tricíclicos com esqueleto 5,10-cicloaromadendrano, produzido pela ciclização C5-C10 do esqueleto de adenina aromática (APA, 2025). Estudos revelam que spatulenol tem importante bioatividade como anticolinesterásico (Karakaya *et al.*, 2020), antinociceptivo, anti-hiperalgésico (Santos *et al.*, 2022), antimicobacteriano (Dzul-Beh *et al.*, 2019), antioxidante, antiproliferativo, antiedematogênico (Nascimento *et al.*, 2018), citotóxico (Mirzaei *et al.*, 2017) e como adjuvante quimioterápico anticâncer contra a multirresistência (Martins *et al.*, 2010).

Assim como o Spathulenol, o (-)-Caryophyllene oxide, um sesquiterpeno oxigenado derivado do β -caryophyllene, também exibe propriedades bioativas significativas. Encontrado em óleos essenciais de diversas plantas, esse composto é conhecido por suas ações anti-inflamatórias, antimicrobianas e antioxidantes (Yang *et al.*, 2015).

Completando o grupo de sesquiterpenos bioativos, Germacrene-D se destaca como um composto bicíclico comum em óleos essenciais de plantas aromáticas. Além de seu papel ecológico como atrativo de polinizadores e repelente de herbívoros, Germacrene-D possui propriedades antimicrobiana, antioxidante e citotóxicas (Silva *et al.*, 2018; Fernandes *et al.*, 2020; Machado *et al.*, 2019).

Em relação a atividade moluscicida, os compostos espatulenol e o oxido de cariofileno foram identificados como um dos compostos majoritários na espécie *Lippia acutidens* Mart., que apresentou potencial moluscicida com CL₉₀ 98,5 µg/mL (Ribeiro *et al.*, 2016). Ademais, o composto Germacrene-D também já foi identificado em espécie com potencial moluscicida como nos óleos essenciais das flores de *Tagetes erecta* L. e no óleo essencial das folhas de *Ocotea gadneri* (Meisn.) (Dias *et al.* 2006; Moraes 2017; Leite 2019).

Desse modo, sugere-se que a atividade moluscicida dos óleos de *Pterodon emarginatus* esteja relacionada com seus compostos majoritários ou com a sinergia dos compostos. Entretanto não é possível confirmar através deste estudo qual(is)

composto(s) está(ão) envolvido(s) nessa atividade, sendo necessário fazer o isolamento do composto e investigação biológica para confirmar.

Os ensaios com óleos de *Psidium guineenses* (araçá) apresentaram resultados conflitantes, pois foi evidenciado toxicidade em caramujos adultos, porém em recém-eclodidos não houve mortalidade expressiva; contrariando a expectativa já que os indivíduos juvenis apresentam maior sensibilidade, uma vez que seu organismo ainda não está completamente desenvolvido (Araújo *et al.*, 2019).

Esses resultados podem estar relacionados a origem diferente dos caramujos nas 03 (três) fases de desenvolvimento, considerando que os testes em adultos foram realizados com caramujos oriundos do campo e o teste em recém-eclodidos com caramujos de laboratório. Neste sentido é sugerido que os planorbídeos provenientes do campo apresentam maior suscetibilidade em relação aos de laboratório, pois são expostos a diversos fatores ambientais, já os de laboratório podem apresentar uma resistência diferente devido à ausência dessas pressões ambientais.

Neste contexto, Rapado *et al.* (2013) referem que certos compostos possuem maior toxicidade em caramujos adultos do que em fases iniciais de vida, podendo até serem inativos em estágios de desenvolvimento embrionário. Essas diferenças podem ocorrer mesmo dentro de uma mesma fase do ciclo de vida e estão associados a vários fatores, como concentrações testadas e/ou relação entre concentração e dados biométricos dos caramujos, tempo de exposição, tamanho das moléculas, formas e tempo de liberação dos compostos (Oliveira-Filho *et al.*, 2019).

Em relação a caracterização química do óleo das folhas de *Psidium guineense*, foi possível identificar 18 compostos, representando 92,91% da composição do óleo (com base na área do pico). Tendo como compostos majoritários α -pineno (67,56%), Copaene (7,31 %), Limonene (3,62 %).

O composto α -pineno, com maior abundância em nosso estudo, é um monoterpeneo, encontrado principalmente óleos de plantas aromáticas como o alecrim que somente o qumitipo alfa pineno tem este como majoritário. É conhecido por possuir propriedades antimicrobianas, apoptóticas, antifúngicos e antibióticas (Chouhan *et al.*, 2017; Leite-Sampaio *et al.*, 2020; Melkina *et al.*, 2021); sendo referido como agente promissor para o tratamento de várias doenças inflamatórias, pois foi descoberto que suprime MAPKs e a via NF- κ B (Karthikeyan *et al.*, 2018).

Os compostos identificados nessa espécie já foram relatados em outras espécies que apresentaram atividade moluscicida, com o destaque para o composto

limoneno. Esse composto foi encontrado na composição química das espécies *Citrus limon* Linneo (Fernandes. 2011); *Citrus sinensis* (L.) (Gomes *et al.*, 2019) ; *Tagetes erecta* (Leite *et al.*, 2019).

Em relação a toxicidade dos óleos essenciais selecionados nesse estudo, tanto os óleos de *Pterodon emarginatus* quanto *Psidium guineense* apresentaram alta toxicidade em *Artemia salina*. Sabe-se que para a aplicação dos produtos naturais em cursos de águas contaminadas é necessário garantir a segurança dos organismos não alvos e do meio ambiente, como os óleos estudados apresentaram uma elevada toxicidade é necessário que seja feita novas formulações dos óleos com o intuito de reduzir a concentração e, conseqüentemente, diminuir a toxicidade, uma vez que apresentaram ótimos resultados para a atividade moluscicida.

Vale, ainda, destacar que esses produtos naturais, tal como obtidos para a realização desse estudo, podem ser utilizados em criadouros artificiais, como valas, esgotos e poças d'água, onde a presença de outros organismos raramente é observada (Pereira *et al.*, 2022).

Dentre as amostras vegetais em estudo, o óleo de *Pterodon emarginatus* (sucupira), apresentou os melhores resultados em relação atividade moluscicida; considerando que apresentou toxicidade tanto para caramujos adultos como em recém-eclodidos; como também foram capazes de inibir a alimentação dos caramujos adultos.

Segundo Moreira *et al.* (2010), quanto menor for a concentração da dose letal, melhores condições de uso do produto e menores serão os impactos causados aos organismos não-alvos que coabitam regiões com os caramujos.

CONCLUSÃO

Todos os materiais vegetais selecionados nesse estudo, extratos das folhas de *Azadirachta indica* (nim) e óleos essenciais de *Pterodon emarginatus* (sucupira) e *Psidium guineense* (araçá), apresentaram potencial para emprego no controle dos caramujos de *Biomphalaria*, quer como moluscicida em caramujos adultos, recém-eclodidos e/ou embriões, quer interferindo na capacidade alimentar, influenciando, assim na sobrevivência e locomoção do hospedeiro intermediário.

A caracterização química dos óleos essenciais possibilita definição de marcadores, tais como: Spathulenol, (-)-Caryophyllene oxide e Germacrene-D no controle de integridade química de *Pterodon emarginatus*; e α -pineno, Copaene e

Limonene no controle de *Psidium guineenses*; garantindo, assim, parâmetros de avaliação de integridade química dos materiais vegetais.

A constatação de ecotoxicidade dos materiais não inviabiliza a utilização como moluscicida, considerando que podem ser utilizados diretamente em criadouros artificiais; bem como é viável o desenvolvimento tecnológico de nanoemulsões para aplicação em cursos de água contaminadas, reduzindo a toxicidade aos organismos não alvos e ao meio ambiente.

Há de ser valorizada, ainda, que os resultados devem estimular a continuidade dos estudos de validação com as espécies, com bioprospecção a partir das substâncias isoladas, para investigação de eficácia e segurança; bem como direcionar para P&D de bioprodutos obtidos a partir da associação das espécies vegetais selecionadas neste estudo, na perspectiva real de atuação mais abrangente dado sinergismo entre os compostos ativos das três espécies, com ampliação do espectro de ação pela diversificação de mecanismos de ação, maior sustentabilidade e economia dada facilidade de acesso devido a grande ocorrência de tais espécies em áreas endêmicas de esquistossomose

4.3 Capítulo 3

4.3.1 Atividade de extensão

Como já foi relatado, a esquistossomose atinge milhões de pessoas em todo o mundo, especialmente populações de baixa renda, com acesso limitado a informações, bens e serviços de saúde (Brasil, 2024).

O reconhecimento que: a) a esquistossomose impacta na saúde pública e qualidade de vida da população exigindo medidas efetivas de prevenção e controle; b) a constatação da facilidade de contaminação a qual a população está suscetível comprovada pela equipe desse estudo quando da etapa de pesquisa de campo para coleta dos caramujos e, c) o compromisso como pesquisadores e profissionais de saúde na contribuição efetiva com ações extensionista para melhorar tal cenário, são fatores que estimularam nosso Grupo de Pesquisa a elaborar uma cartilha educativa sobre a esquistossomose, intitulada “Xistose, barriga d'água, doença do caramujo e esquistossomose. Você conhece essa parasitose?”

A produção de uma cartilha sobre esquistossomose como atividade de extensão ganha ainda mais relevância, pois oferece um meio de comunicação acessível e eficaz para levar conhecimento a essas comunidades. Esse tipo de material não apenas dissemina informações essenciais para a prevenção e o combate à doença, mas também promove a conscientização e o engajamento da população em relação à saúde pública.

Assim, ao apresentar conceitos científicos em linguagem simples, direta, clara e ilustrativa, pretendemos torna a cartilha um instrumento de empoderamento, capaz de atingir diferentes públicos e contribuir para a redução dos índices de contaminação. Dessa forma, iniciativas como essa reforçam o papel social da UFMA, estreitando os laços entre academia e sociedade, evidenciando a relevância de ações extensionistas na promoção do bem-estar coletivo.

Com isso, o presente trabalho, também tem o intuito de fazer a publicação desta cartilha, disponibilizar para os gestores no âmbito das secretarias de saúde e divulgar nas áreas endêmicas para a esquistossomose.

A cartilha pode ser observada a seguir:



**Xistose, barriga d'água, doença
do caramujo e esquistossomose.
Você conhece essa parasitose?**

Educação em saúde



Autores:

Rayssa Maria Marques Pinto
Flavia Maria Mendonça do Amaral
Luciana Patrícia Lima Alves Pereira



Apresentação

Você conhece a esquistossomose?

Nesta cartilha, vamos apresentar dados importantes sobre essa doença, com informações de transmissão até as melhores formas de prevenção. Vamos lá?

Lembre-se de compartilhar as informações com sua comunidade



Você conhece a esquistossomose?

Talvez você já tenha ouvido falar em “**Xistose**”, “**barriga d'água**” ou “**doença do caramujo**”.

Esses são alguns dos nomes populares dados à esquistossomose, uma doença que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, ocorrendo em várias regiões do Brasil



Mas que é a esquistossomose?

É uma doença causada por um verme chamado *Schistosoma mansoni*, que entra no corpo através da pele, por meio de águas contaminadas.

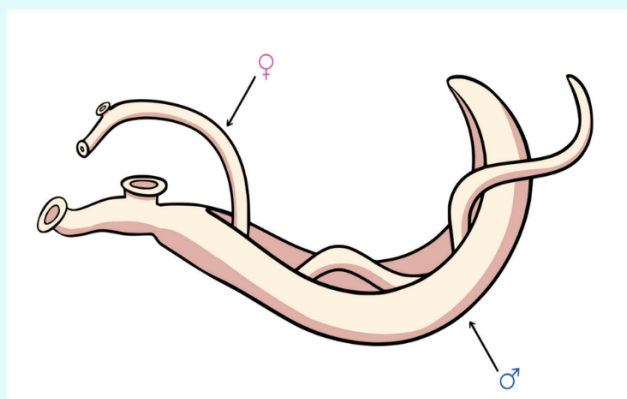
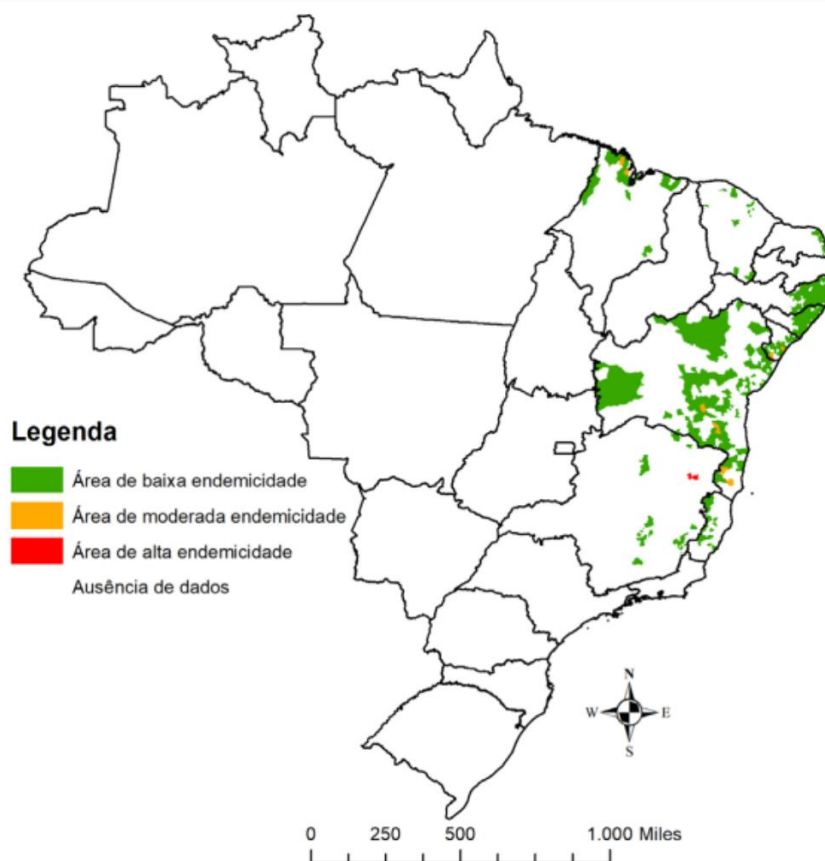


Imagem dos vermes *Schistosoma mansoni* macho e fêmea na forma adulta



A esquistossomose é considerada um grave problema de saúde pública no Brasil porque acomete milhões de pessoas. Ela representa um dos principais riscos à saúde das populações rurais e das periferias das cidades.

Onde essa doença ocorre no Brasil?



Fonte: Sistema de Informação do Programa de Vigilância e Controle da Esquistossomose (SISPCE/SVS/MS)

Hoje em dia, a esquistossomose tá mais presente numa faixa que cobre quase toda a costa do Nordeste, começando no Rio Grande do Norte e indo até o Sul. Ela aparece principalmente em áreas quentes e úmidas dos estados da Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Maranhão e Bahia. De quebra, ainda avança pro interior, chegando até Minas Gerais, seguindo o caminho de grandes bacias hidrográficas

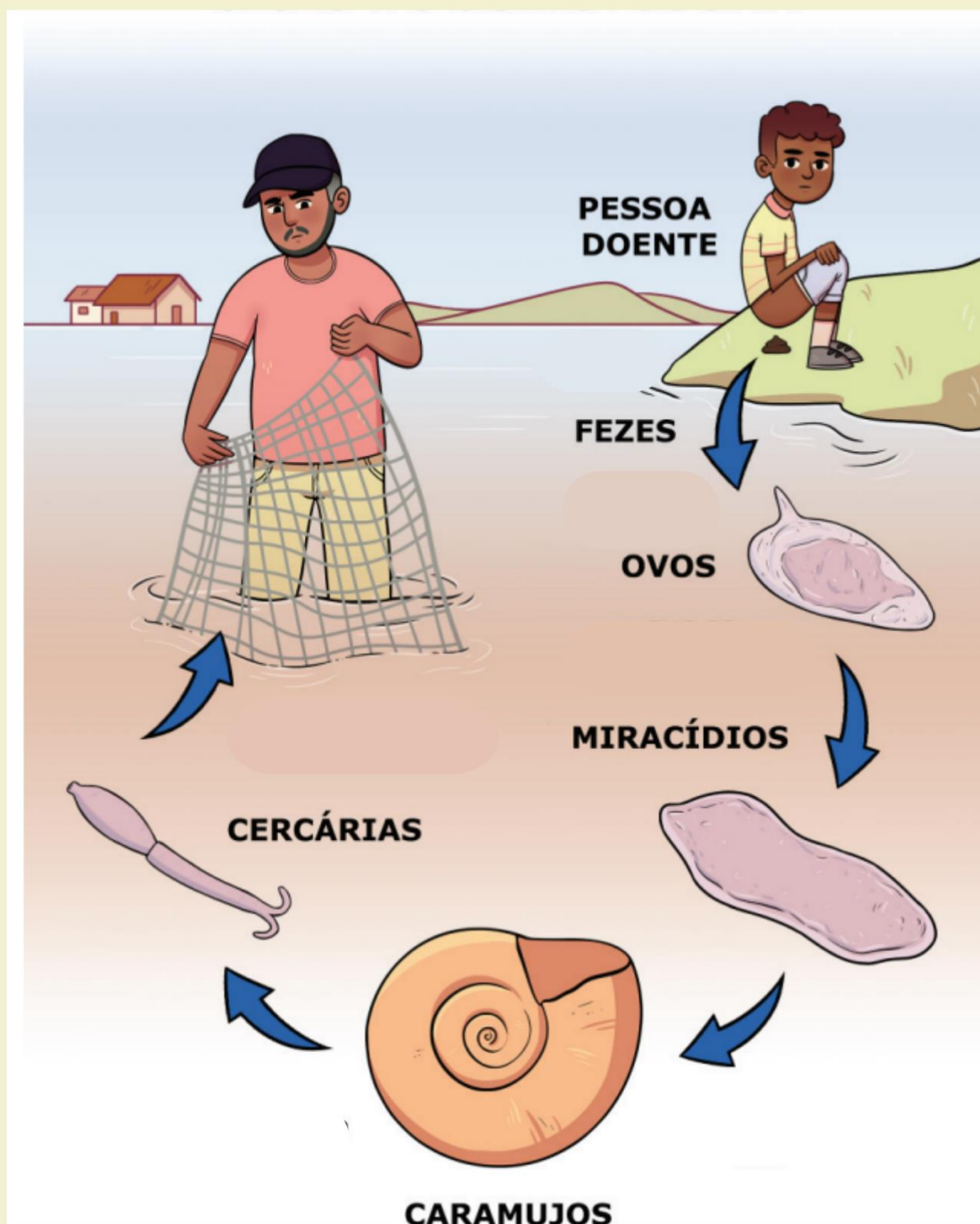


**Como se “pega”
essa doença?**

Vou te explica! Bem, tudo começa com os caramujos da água doce que “espalham” os vermes, quando as pessoas entram em contato com águas contaminadas, quer pra brincar ou trabalhar, os vermes penetram na pele e podem se alojar em diversos órgãos, causando dores de barriga, diarreia, cansaço e outros sintomas. Você vai entender melhor na próxima página



Ciclo de vida da esquistossomose



Fonte: Cartilha Esquistossomose: saiba como evitar NESC/CCS/UFPB

Desvendando o ciclo



1

Tudo começa quando uma pessoa infectada faz cocô e solta ovos do parasito (o *Schistosoma*) na água.

2

Esses ovos liberam uma “larvinha” chamada miracídio, que nada até encontrar um caramujo (*Biomphalaria*).

3

Dentro do caramujo, o miracídio se transforma em outra larva, chamada cercária, que é a forma infectante.

4

As cercárias saem do caramujo e ficam nadando na água, prontinhas para infectar alguém.

5

Quando a pessoa entra em contato com essa água (tomando banho, lavando roupa, brincando, pescando etc.), as cercárias grudam na pele, penetram e entram no corpo.

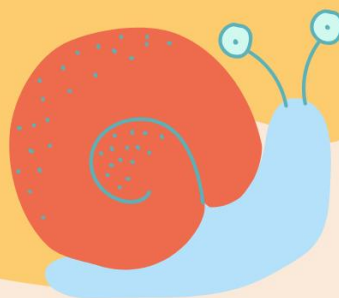
6

Dentro da gente, elas viram vermes adultos e se instalam principalmente nos vasos sanguíneos do intestino ou do fígado, onde botam mais ovos.

Qual é o caramujo que participa do ciclo da esquistossomose?



É o caramujo do gênero *Biomphalaria*. No Brasil três espécies podem participar do ciclo, são elas: *Biomphalaria glabrata*, *Biomphalaria straminea* e a *Biomphalaria tenagophila*



Como são esses caramujos?

Biomphalaria glabrata

Concha “grande” e lisa
(cerca de 40 mm)



Voltas arredondadas
que aumentam de
tamanho

Biomphalaria straminea

Concha pequena com
lados “fundos”
(cerca de 16,5 mm)



Voltas são
arredondadas,
crescendo rápido

Biomphalaria tenagophila

Concha grande, com
uma “quilha”
(borda mais
marcante) dos dois
lados



Do lado direito, ela
pode ser bem funda
ou quase plana, com
uma parte central
mais profunda.

Onde a gente encontra
esses caramujos?

São geralmente encontrados em
águas paradas ou de fluxo lento, como:

- Rios e córregos com pouca correnteza.

Lagos, lagoas e represas

- Valas de irrigação ou canais de drenagem
- Poças de água ou áreas alagadas





Quais são os sintomas dessa doença?

Olha, os primeiros sintomas da esquistossomose são: uma coceira na pele onde a cercária entrou em contato, febre, calafrios e dor no corpo. Também pode aparecer uma tosse seca, dor de barriga, diarreia e um cansaço que não passa. Se a pessoa não tratar, a doença pode evoluir e causar problemas mais sérios, viu?



A doença pode evoluir para casos graves, como o aumento do fígado e do baço. Por isso é conhecida por barriga d'água



Como é que eu sei
que estou com
esquistossomose?



Fique atento aos sintomas. Caso você venha a apresentar , deve procurar um serviço de saúde mais próximo. O médico irá examinar e solicitar exames. Mas preste atenção todos esses cuidados você faz no serviços de saúde



• Diagnóstico



O diagnóstico da esquistossomose é realizado através do método **Kato- Katz**, por meio desse exame é possível verificar através do microscópio se há presença de ovos de *Schistosoma mansoni*. Em caso positivo o médico encaminha o paciente para tratamento

Como é o tratamento da doença?



O tratamento é realizado com o medicamento chamado de **Praziquantel**

É um medicamento distribuído gratuitamente pelo Sistema único de Saúde (SUS)

O tratamento é feito preferencialmente em dose única. Em casos especiais ficam a critério médico.

A quantidade de comprimido a ser tomado depende do peso da pessoa.



Até o momento não existem outros tratamentos para a doença

O tratamento da esquistossomose é essencial!

Ele mata o verme, impede sua reprodução e evita a disseminação no meio ambiente. Além disso, o tratamento previne complicações graves que a doença pode causar à saúde.





Como se prevenir da doença?



Evite entrar em águas que possuem a presença de caramujos que participam do ciclo da doença



Saneamento básico adequado. Faça suas necessidades em banheiros ou fossas de modo que as fezes não contamine as águas



Evite o contato com águas que você não conhece.

Medidas de prevenção



Combate ao caramujo transmissor com uso de moluscicidas



Colabore com o agente de saúde, recebendo e realizando os exames



Informe a comunidade sobre os riscos da doença e como evitá-la

Onde encontrar mais informações sobre a doença?

Você pode buscar mais informações, nos seguintes locais:



Procure a Unidade básica de saúde mais próxima de sua casa



Secretaria Municipal de Saúde

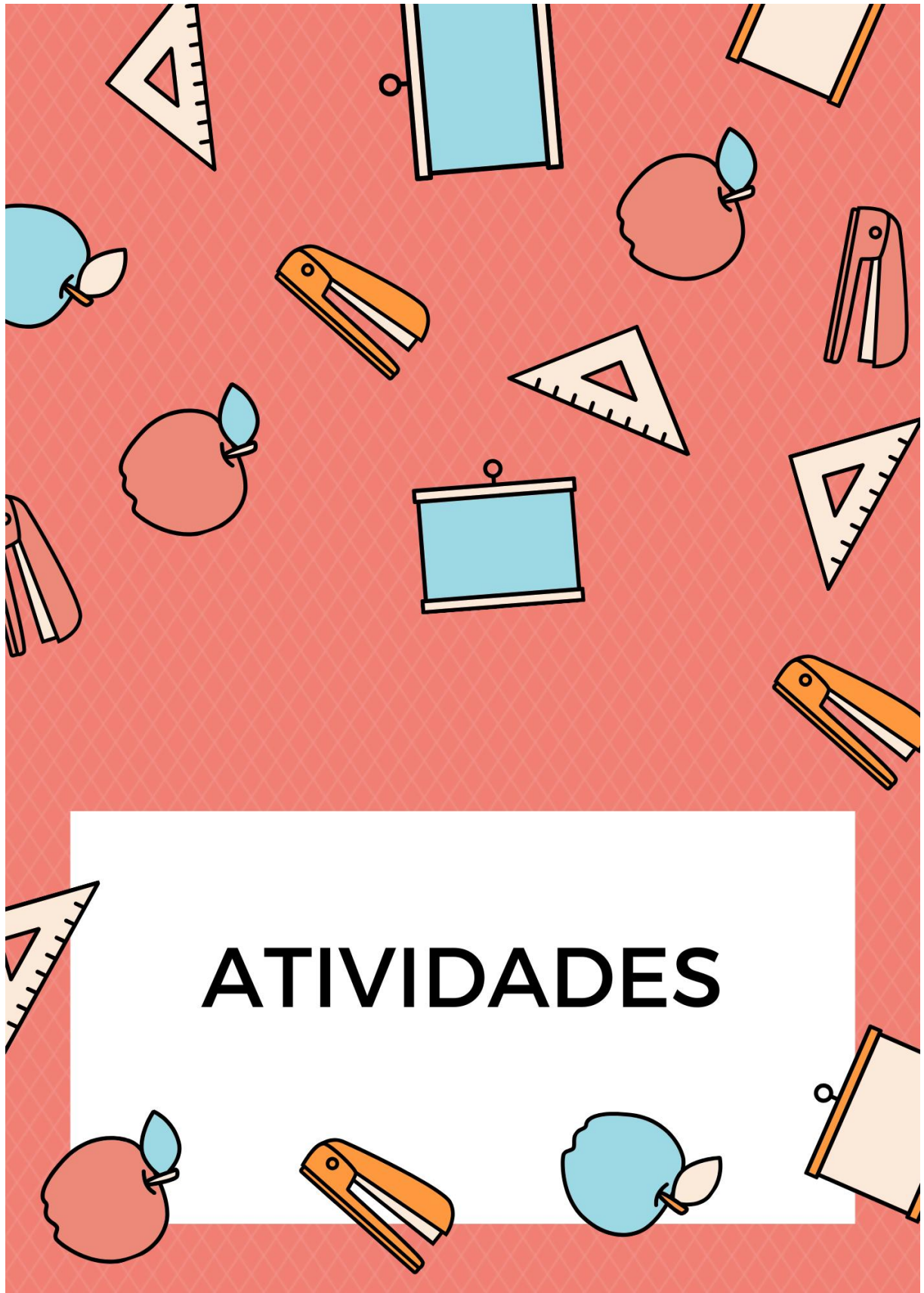


+55 (98) 3198-5500
faleconosco@saude.ma.gov.br

O Maranhão possui o **Programa de Controle da Esquistossomose (PCE)**, no qual oferece tratamento gratuito para a esquistossomose, por meio da unidade de Atenção Básica. funciona atualmente em 32 municípios

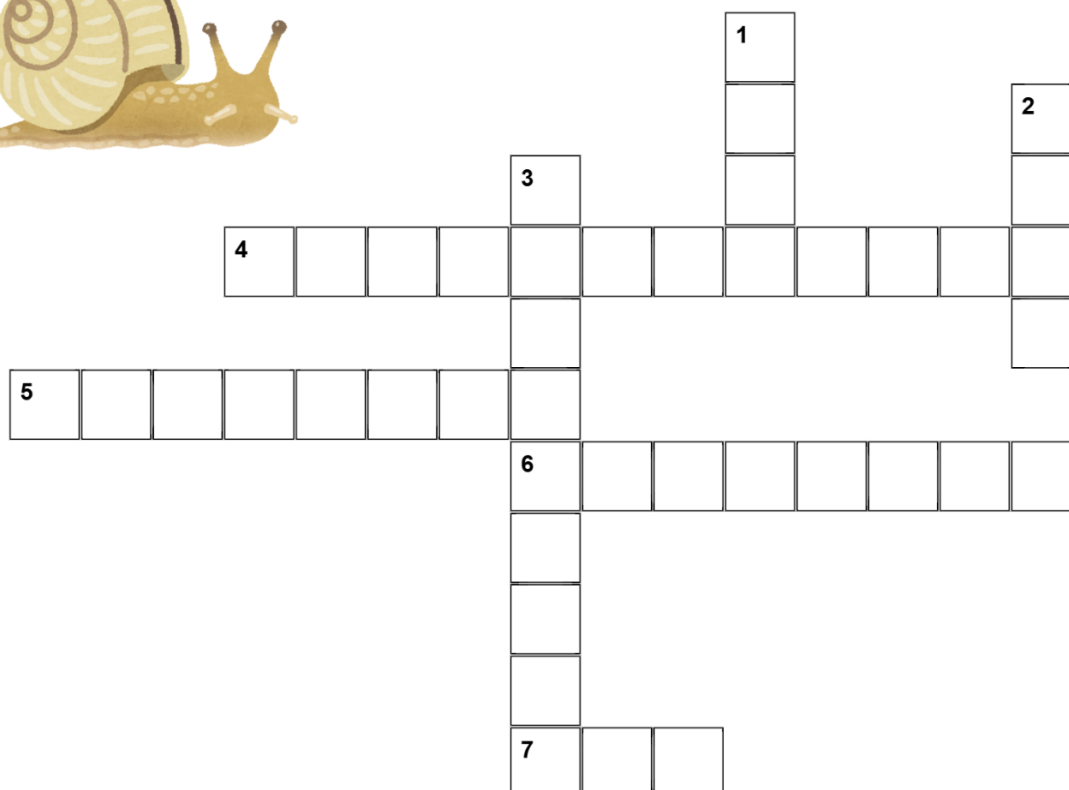
Agora que você já tudo sobre a **esquistossomose**, que tal fazer umas atividades para não esquecer das informações?





Que tal um desafio? Resolva a cruzadinha sobre esquistossomose e mostre que você sabe tudo sobre o tema!"

Esquistossomose



HORIZONTAL

4. Medicamento usado para tratar a esquistossomose
5. Forma larval que sai do caramujo e infecta o ser humano
6. Qual o animal que participa do ciclo da esquistossomose?
7. Forma do parasito eliminada nas fezes?

VERTICAL

1. Meio onde ocorre a transmissão da doença
2. Via de entrada do parasito no corpo humano
3. Primeira fase larval que infecta o caramujo

Caça palavras da Esquistossomose

Vamos procurar alguma palavras que estão relacionadas a doença que vimos agora pouco?

DICA: As palavras deste caça palavras estão escondidas na horizontal, vertical e diagonal, sem palavras ao contrário.

E	O	E	P	T	R	B	L	E	F	I	L
C	C	G	N	N	T	A	O	S	A	V	D
S	F	E	Z	E	S	R	A	C	B	E	C
E	O	S	I	Z	D	R	E	H	S	R	A
C	E	R	C	A	R	I	A	I	I	M	R
S	T	E	C	S	J	G	R	S	Y	E	A
M	D	G	E	E	A	A	E	T	S	R	M
M	I	R	A	C	Í	D	I	O	V	O	U
N	E	S	H	L	A	Á	A	S	A	R	J
A	E	E	E	T	T	G	F	O	S	H	O
X	H	R	O	T	B	U	S	M	F	C	A
B	I	O	M	P	H	A	L	A	R	I	A

BARRIGA D
ÁGUA
BIOMPHALARIA

CARAMUJO
CERCARIA

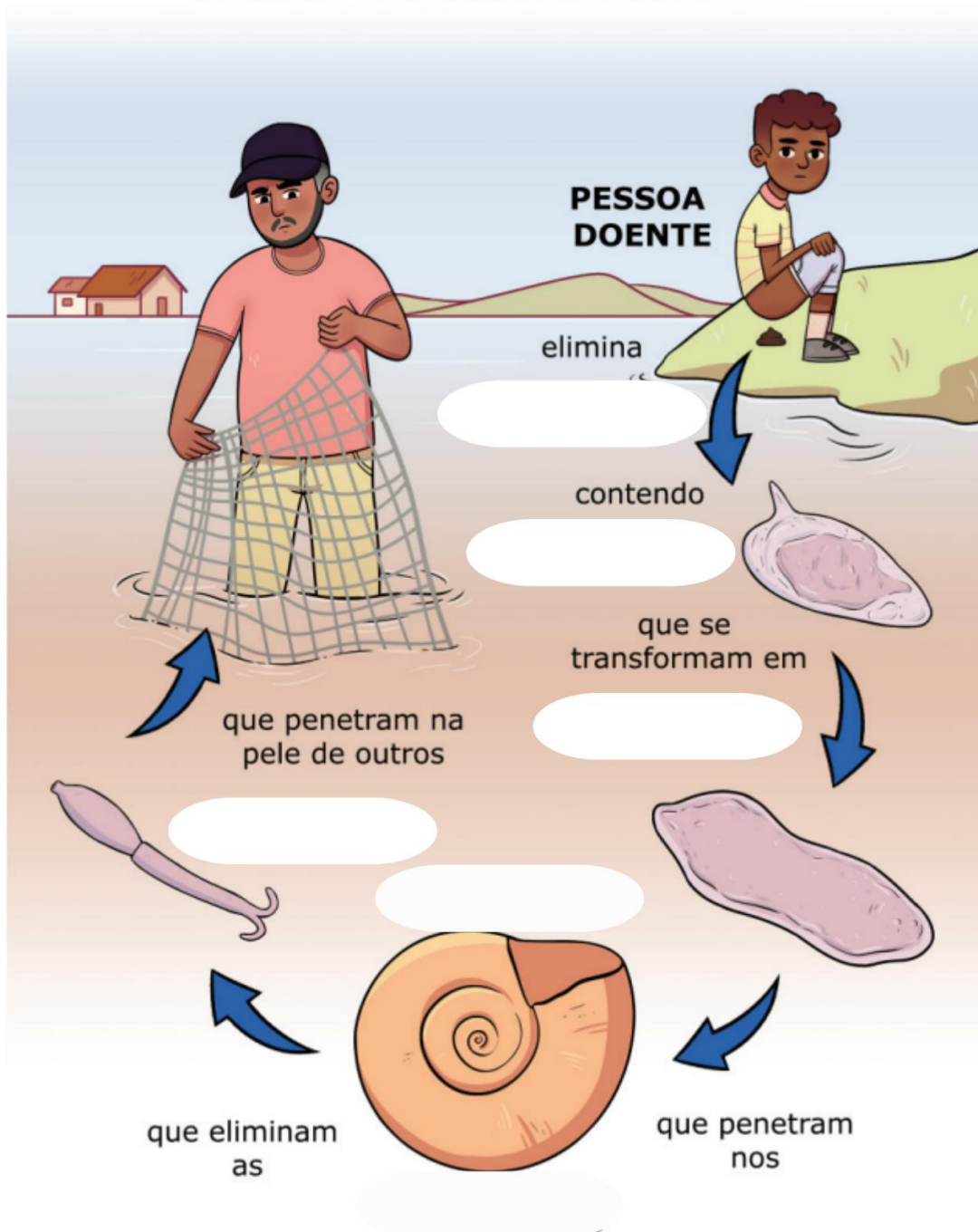
FEZES
MIRACÍDIO

OVO
SCHISTOSOMA

VERME

Ciclo da Esquistossomose

Complete o ciclo com as palavras que estão faltando nos espaços em branco



**E aí, conseguiu responder as
atividades?**
**Não esqueça de compartilhar as
informações com seus familiares,
amigos e comunidade**



Colaboradores



Laboratório de Fitoterapia e Biotecnologia em Saúde



5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, esse trabalho teve como finalidade contribuir para os estudos de controle da esquistossomose, incluindo etapa de revisão de literatura, trabalho de bioprospecção com investigação química e biológica e, ainda, ações extensionistas educativas para controle da doença.

A revisão de literatura permitiu demonstrar as espécies coletadas no Brasil com estudos de investigação do potencial moluscicida, contribuindo efetivamente para facilitar a difícil etapa de seleção de material vegetal para estudos de validação, visando P&D de novos bioprodutos para controle da doença.

As amostras vegetais em estudo apresentaram potencial moluscicida em, pelo menos, um dos estágios de vida do caramujo *Biomphalaria glabrata*; bem como alteraram o padrão alimentar dos caramujos adultos. Tais resultados despertam, ainda, para a potencialidade de obtenção de bioproduto moluscicida a partir da associação das espécies vegetais selecionadas; uma vez que a associação poderia proporcionar o benefício de otimização da ação pelo efeito sinérgico, ampliação do espectro de ação, aumento da estabilidade e biodisponibilidade, bem como maior sustentabilidade e economia.

A comprovação de ecotoxicidade nos ensaios com *Artemia salina* não inviabiliza a utilização pois tais materiais são passíveis de emprego diretamente em criadouros artificiais; bem como deve estimular estudos de desenvolvimento tecnológico de nanoemulsões na perspectiva de reduzir a toxicidade aos organismos não alvos e ao meio ambiente, possibilitando, assim, aplicação em cursos de água contaminadas.

Como limitações da parte experimental do estudo, destacamos a impossibilidade da realização de ensaios cercaricidas, como inicialmente previsto, devido os caramujos coletados não apresentarem positividade para *Schistosoma mansoni*. Reconhecemos, ainda, como limitação, a ausência dos dados da caracterização química do extrato de *Azadirachta indica*, impossibilitada de execução dado problemas técnicos no equipamento da Central Analítica do Departamento de Produtos Naturais e Alimentos (CA-DPNA) da Faculdade de Farmácia (FF) – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), mas que certamente já estará disponível para a publicação do artigo.

Com a elaboração da cartilha, esperamos promover a divulgação científica de forma acessível, visando compartilhar conhecimentos sobre a esquistossomose com a comunidade. A iniciativa buscou não apenas informar, mas também conscientizar e engajar a população em relação às medidas preventivas e de controle da doença.

Acreditamos que materiais educativos como este possam contribuir significativamente para a redução dos índices de contaminação, especialmente em regiões onde a população enfrenta vulnerabilidades socioeconômicas e baixa escolaridade. Dessa forma, a cartilha representa ser um elo entre o conhecimento acadêmico e as necessidades práticas da sociedade, reforçando o papel da universidade como agente transformador e promotor de saúde pública.

Assim, esperamos que este trabalho inspire a continuidade dos estudos visando P&D de novos bioprodutos a partir de espécies vegetais nativas e/ou grande ocorrência geográfica; bem como estimule novas ações extensionistas como contribuição efetiva para a construção de um futuro com maior equidade em saúde.

REFERÊNCIAS

ABASS M, MOSTAFA BB. Synthesis and evaluation of molluscicidal and larvicidal activities of some novel enaminones derived from 4-hydroxyquinolinones: Part IX. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 13, n. 22, p. 6133-6144, 2005;

ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas). Ecotoxicologia aquática – Toxicidade aguda – Método de ensaio com peixes. Norma ABNT-NBR 15088: 2016. Rio de Janeiro. 25p. 2016;

APA- National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary para CID 92231, Spathulenol. Recuperado em 12 de fevereiro de 2025 de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Spathulenol> .

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR. 16530:2016 - Ecotoxicologia Aquática - Toxicidade Aguda - Método de ensaio com *Artemia sp.* (Crustacea, Brachiopoda)**. São Paulo: ABNT, 2016.

ADAMS RP. Identification of essential oil components by gas chromatography / mass spectrometry. 4. Ed. Carol Stream: Allured Publishing Corporation, 804; 2007.

AGUIAR TWA, BATISTA JJ, FERREIRA SAO, SAMPAIO MVL, PEREIRA DR, FERREIRA MRA, SOARES LAL, MELO AMMA, ALBUQUERQUE MCPA, AIRES AL, ARAÚJO HDA, COELHO LCBB. Effect of *Bauhinia monandra* Kurz Leaf Preparations on Embryonic Stages and Adult Snails of *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818), *Schistosoma mansoni* Cercariae and Toxicity in *Artemia salina*. **Molecules**. V. 27, 2022

ALBUQUERQUE, R. D. D. G.; MAHOMOODALLY, M. F.; LOBINE, D.; SUROOWAN, S.; RENGASAMY, K. R. R. Botanical products in the treatment and control of schistosomiasis: recent studies and distribution of active plant resources according to a ected regions. *Biology*, v. 9, n. 223, p. 1-26, 2020.

ALVARENDA, FQ; ROYO, VA; MOTA, BFC; LAURENTIZ, RS; MENEZES, EV; MELO- JUNIOR, AF; OLIVEIRA, DA. Atividade antinociceptiva e antimicrobiana da casca do caule de *Psidium cattleianum* Sabine. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 17 n.4, supl. III, p.1125-1133, 2015.

ALVES LPL. Atividade moluscicida em *Biomphalaria glabrata* Say: revisão e avaliação do látex de *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns (Euphorbiaceae). 116 f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente), Universidade Federal do Maranhão, São Luís – MA, 2013;

ALVES, I. L. Extração assistida por ultrassom de óleo do fruto da sucupira (*Pterodon pubescens*). **Ufrgs.br**, 2023.

AMARAL, F. M. M., OLIVEIRA, M. A., COUTINHO, D. F., GODINHO, J. W. L. S., CARTÁGENES, M. S. S., NEIVA, V. A., NEIVA NETO, R. R., & BASTOS, W. M. Estudo de validação de espécies vegetais: o elo entre o saber popular e o

fitoterápico. In: Trajetória e pesquisa nas ciências farmacêuticas. 1 ed. Ponta Grossa:Atena Editora, 1, 33 – 54,2021.

AMORIM, L. V. et al. Anti-Leishmania activity of extracts from *Piper cabralanum* C.DC. (Piperaceae). **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 76, n. 5-6, p. 229–241, 2 mar. 2021.

ANDREWS, P.; LORKE, D. A biologia e toxicologia de moluscidas, Bayluscide. **Pharmacology & therapeutics** , v. 19, n. 2, p. 245-295, 1982.

ARAÚJO, FP; Albuquerque, RDDG; Rangel, LS ; Caldas, GR; Tietbohl, LAC ; Santos, MG; RICCI- JÚNIOR, E; THIENGO, S; FERNÁNDEZ, MA; SANTOS, JAA; FARIA, RX, ROCHA, L. Nanoemulsion containing essential oil from *Xylopia ochrantha* Mart. produces molluscicidal effects against different species of *Biomphalaria* (*Schistosoma* hosts). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 114, p. e180489, 2019.

ARCHIBALD RG, C.M.G., DSO MD. The use of the fruit of the tree *Balanites aegyptiaca* in the control of schistosomiasis in the Sudan. **Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene**, 27(2); 1933.

ARUMUGAM A, AGULLO P, BOOPALAN T, NANDY S, LOPEZ R, GUTIERREZ C, NARAYAN M, RAJKUMAR, L.. Neem leaf extract inhibits mammary carcinogenesis by altering cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis. **Cancer biology & therapy**, v. 15, n. 1, p. 26-34, 2014;

de Araújo, L.C.A., Rios, N.L., Boleti, A.P.A., dos Santos, E.L. 196 – Profile of antioxidant activity of fruits of the Savana Brazilian. Free Radic. **Bio. Med.** 100 (Supplement, S95).2016

AUGUSTO, R. de C.; MAGALHÃES, A. C. da S.; MELLO-SILVA, C. C. A influência da densidade populacional e a ingestão de alimentos na biologia reprodutiva da *Biomphalaria glabrata* (Mollusca) e da quantidade de cálcio em caramujos experimentalmente infectados com *schistosoma mansonii* (Trematoda). **Revista de Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology**, Goiânia, v. 41, n. 1, 2012.

AYCACHI, R. M. Actividad hemolítica y toxicológica de las Saponinas de *Colletia spinosissima* Gmelin "Tacsana". Ayacucho, 2018. **Investigación**, v. 27, n. 1, p. 87-91, 2019.

BAHI, A. et al. (-)-Caryophyllene oxide, a compound isolated from *Ocimum gratissimum*, exhibits anxiolytic and antidepressant-like effects in mice. *Phytomedicine*, v. 21, n. 5, p. 682-685, 2014.

BALDIN, V. P. et al. Anti-Mycobacterium tuberculosis activity of essential oil and 6, 7-dehydroroyleanone isolated from leaves of *Tetradenia riparia*(Hochst.) Codd (Lamiaceae).**Phytomedicine**, v. 47, p. 34-39, 2018

BALOCH, I. B.; BALOCH, M. K.; BALOCH, A. K. Bio-active compounds from *Euphorbia cornigera* Boiss. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 3188-94, 2009.

BALOCH, I. B.; BALOCH, M. K.; BALOCH, A. K. Schistosomiasis suppressing deoxyphorbol esters from *Euphorbia cauducifolia* L. latex. **Planta Medica**, v. 76, p. 809–14, 2010.

BARBOSA CS, SANTOS RS, GOMES ES, ARAUJO K, ALBUQUERQUE, J., MELO, SEVILHA MA, BRASILEIRO D, BARRETO M, LEAL OB, BARBORA V, CORREIA W, GUIMARÃES RJPS. Epidemiologia da esquistossomose no litoral de Pernambuco. **Revista de Patologia Tropical**, 43(4), 436-445, 2014;

BARRETO BL; LOBO, CG. Aspectos epidemiológicos e distribuição de casos de esquistossomose no Nordeste brasileiro no período de 2010 a 2017. **Revista Enfermagem Contemporânea**, v. 10, n. 1, p. 111-118, 2021.

BATISTA FLA; LIMA LM; ABRANTE IA; DE ARAÚJO JIF; BATISTA FLA; ABRANTE IA; MAGALHÃES, FEA; LIMA DR; LIMA MDC; PRADO BS; MOURA, LFWG; GUEDES MIF; FERREIRA, MKA; MENEZES, JESA; SANTOS, SAAR; MENDES, FRS; MOREIRA, RA; MONTEIRP-MOREIRA, ACO; CAMPOS, AR. Antinociceptive activity of ethanolic extract of *Azadirachta indica* A. Juss (Neem, Meliaceae) fruit through opioid, glutamatergic and acid-sensitive ion pathways in adult zebrafish (*Danio rerio*). **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 108, p. 408-416, 2018;

BENJAMIM, J. K. F.; DIAS DA COSTA, K. A.; SILVA SANTOS, A. Chemical, Botanical and Pharmacological Aspects of the Leguminosae. **Pharmacognosy Reviews**, v. 14, n. 28, p. 106–120, 15 dez. 2020.

BOLZANI, V. S.; JÚNIOR, O. F.; VALLI, M. Biodiversidade brasileira: uma fonte potencial de agentes terapêuticos ainda inexplorada. In: **Química de produtos naturais: novos fármacos e a moderna farmacognosia.**, Itajaí: Ed: Univali, 5ª. Edição, p. 185-214, 2016.

BOURAKNA, Z., RIGHI, K., & ASSIA RIGHI, F. Análise gc/ms do óleo essencial de folhas de *eucalyptus globulus* L. (myrtaceae) da argélia e sua atividade inseticida contra adultos de *bactrocera oleae* (rossi) (diptera; tephritidae). *journal of essential oil bearing plants* , 25 (4), 876–887, 2022.

Bustamante KGL, Figueiredo ADL, Soares ML, Bara MTF, Ferreira HD, Rezende MH, Pimenta FC, Paula JR 2005. Estudo farmacognóstico e avaliação da atividade antimicrobiana da casca de *Pterodon emarginatus* Vog. (Fabaceae). In: **Congresso de Pesquisa, Ensino e Extensão da UFG-CONPEEX**, 2,. Anais eletrônico do II Seminário de Pesquisa e Pós-Graduação (CD-ROM), Goiânia: UFG, 2005;

BRAGA LB. *Biomphalaria tenagophila guaibensis* (MOLLUSCA: PLANORBIDAE): avaliação da suscetibilidade a *Schistosoma mansoni* e do status de subespécie. Belo Horizonte, 70p. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Centro de Pesquisas René Rachou, 2012.

BRAGA, TM, ROCHA L, CHUNG TY, OLIVEIRA RF, PINHO C, OLIVEIRA A.I, MORGADO J, CRUZ A. *Azadirachta indica* A. juss. in vivo toxicity—an updated review. **Molecules**, v. 26, n. 2, p. 252, 2021;

BRAGA, TM, ROCHA L, CHUNG TY, OLIVEIRA RF, PINHO C, OLIVEIRA A.I, MORGADO J, CRUZ A. Biological activities of gedunin—A limonoid from the Meliaceae family. **Molecules**, 25, 493, 2020;

BRASIL - Agência Nacional de Águas. ANA. **Atlas esgotos: despoluição de bacias hidrográficas /Secretaria Nacional de Saneamento Ambiental**. Brasília, 88p; 2017;

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. Vigilância da Esquistossomose Mansonii - diretrizes técnicas / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 144; 2014.

BRASIL. FARMACOPEIA BRASILEIRA 5ª ED. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 832; 2024.

BRASIL. Vigilância malacológica para o controle da esquistossomose / Elaine Christine de Souza Gomes (Org). [s.d.]. Ministério da Saúde; 2024

Braz Filho, R.; Gottlieb, O. R.; Assumpção, R. M. V. As isoflavonas de *Pterodon pubescens*. **Phytochemistry**, v. 10, p. 2835-2836, 1971.

Brito JBP, Antunes AM, Ferreira RDSB, de Campos Telles MP, Targueta CP, Soares TN. Complete Chloroplast Genomes of *Pterodon emarginatus* Vogel and *Pterodon pubescens* Benth: Comparative and Phylogenetic Analyses. **Curr Genomics**. 2023

BUSTAMANTE, K. G. L. et al. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato etanólico bruto da casca da sucupira branca (*Pterodon emarginatus* Vogel) – Fabaceae. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v.12, n.3, p.341-345, 2010.

CANTANHEDE SPD, FERNANDEZ MA, MATTOS AC, MONTRESOR LC, SILVA-SOUZA N, THIENGO SC. Freshwater gastropods of the Baixada Maranhense Microregion, an endemic area for schistosomiasis in the State of Maranhão, Brazil: I. qualitative study. Uberaba, MG: *Rev Soc Bras Med Trop* 47: 79-85, 2014;

CANTANHEDE SPD, MARQUES AM, SILVA-SOUZA N, VALVERDE A. L. Atividade moluscicida de plantas: uma alternativa profilática. **Brazilian Journal of Pharmacology**, v. 20, n. 2: 282-288; 2010;

CARVALHO CA, MATTA SLP, MELO FCSA, ANDRADE DCF, CARVALHO LM, NASCIMENTO PC, SILVA MB, ROSA, MB. Cipó-cravo (*Tynnanthus fasciculatus* Miers – Bignoniaceae): estudo fitoquímico e toxicológico envolvendo *Artemia salina*. **Revista Eletrônica de Farmácia**, V. VI, N. 1, 51 - 57, 2009;

CARVALHO, JCT et al. Atividade antiinflamatória do extrato bruto dos frutos de *Pterodon emarginatus* Vog. **Revista de Etnofarmacologia** , v.64, p.127-33, 1999.

CASANOVA, L. M.; COSTA, S. S. Interações Sinérgicas em Produtos Naturais: Potencial Terapêutico e Desafios. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 2, p. 575-595, 2017.

CAIXETA, MB ; ARAUJO, P. S. ; PEREIRA, A. C. ; TALLARICO, L. F. ; Rocha, T.L. . Biomphalaria spp. embryotoxicity test (BET): 60 years of research crossing boundaries for developing standard protocols. *SCIENCE OF THE TOTAL ENVIRONMENT* , v. 833, p. 155211, 2022.

Chifundera K, Baluku B, Mashimango B. Triagem fitoquímica e potência moluscicida das mesmas plantas medicinais do Zaire. *Pharmacol Res* 28 : 333-340, 1993.
COELHO, PMZ; CALDEIRA, RL. Critical analysis of molluscicide application in schistosomiasis control programs in Brazil. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 5, n. 1, p. 57, 2016.

CHIANG P K, BOURGEOIS JG, AND BUEDING E. Histochemical distribution of acetylcholinesterase in the nervous system of the snail, *Biomphalaria glabrata*. **International Journal of Neuroscience**, 3: 47-60; 1972.

COLE, R. A.; HABER, W. A.; SETZER, W. N. Chemical composition of essential oils of seven species of *Eugenia* from Monteverde, Costa Rica. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 35, n. 12, p. 877–886, dez. 2007.

COLLINS CH, BRAGA G, BONATO P. **Fundamentos de cromatografia**. Campinas SP: Ed. UNICAMP. 2006;

CORRÊA TA, SILVA-ALVES K S, DINIZ LRL, FERREIRA-DE-SILVA FW, OLIVEIRA, AC, LEAL-CARDOSO JH, SERRA-AZUL J, ROCHA, LP, TAVARES, MCDS. Nim (*Azadirachta indica*) : Aspectos fitoquímicos e anatômicos. In: Mayker Lazaro Dantas Miranda. **Fitoquímica: potencialidades biológicas dos biomas brasileiros**, v. 1, n. 1, p. 99-115, 2022;

CORRÊA JUNIOR C. Boas Práticas Agrícolas (BPA) de Plantas Medicinais, Aromáticas e Condimentares. / Cirino Corrêa Júnior, Marianne Christina Scheffer. - Curitiba: Instituto Emater, 52 (88); 2013;

COUTINHO, D. F.; DIAS, C. S.; BARBOSA-FILHO, J. M.; AGRA, M. F.; MARTINS, R. M.; SILVA, T. M. S.; CUNHA, E. V. L.; SILVA, M. S.; CRAVEIRO, A. A. Composition and molluscicidal activity of the essential oil from the stem bark of *Ocotea bracteosa* (Meisn.) Mez. **The Journal of Essential Oil Research**, v. 19, p. 482-84, 2007.

CARDOSO, Claudia AL; RÉ-POPPI, Nilva. Identificação dos compostos voláteis do óleo da flor de *Campomanesia pubescens* (Myrtaceae). **Journal of Essential Oil Research** , v. 21, n. 5, p. 433-434, 2009.

CRUZ JIN, SALAZAR GO, CORTE RL. Retrocesso do Programa de Controle da Esquistossomose no estado de maior prevalência da doença no Brasil. Ananindeua: **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 11, 2020;

DAVID NF, CANTANHEDE SPD, MONROE, NB, PEREIRA, LPLA; SILVA-SOUZA N, ABREU-SILVA AL, OLIVEIRA VMD, TCHAICKA L. Spatial distribution and seasonality of *Biomphalaria* spp. in São Luís (Maranhão, Brazil). **Parasitology Research**, v. 117, p. 1495- 1502; 2018;

DIAS, L. C. et al. Chemotherapy of chagas' disease: state of the art and perspectives for the development of new drugs. *Quimica Nova*, v.32, n.9, p.2444-57, 2009.

DOS SANTOS CMA, DE OLIVEIRA SANTOS LS, DOS SANTOS JA, DOS SANTOS SILVA E, DOS SANTOS MH, DA SILVA DK, SUBRINHO DO, DOS SANTOS, CB. Comparativo e perfil dos infectados em esquistossomose no estado de alagoas entre 2016 e 2017. **PUBVET**, V. 13, P. 153, 2019;

Dos Santos CBR, da Silva Ramos R, Ortiz BLS, da Silva GM, Giuliatti S, Balderas-Lopez JL. Óleo dos frutos de *Pterodonemarginatus* Vog: um antiinflamatório tradicional. Estudo combinando in vivo e in silico. *J Etnofarmacol.* 2018; 222 :107–20. doi: 10.1016/j.jep.2018.04.041

DUBEUX LS, DE JESUS RPFS, SAMICO I, MENDES MFM, WANDERLEY FSO, TOMASI E, NUNES BP, FACCHINI L A. Avaliação do programa de enfrentamento às doenças negligenciadas para o controle da esquistossomose mansônica em três municípios hiperendêmicos, Pernambuco, Brasil, 2014. Brasília- DF: **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 28, n. 2, 2019;

DUARTE-ALMEIDA, J. M.; NEGRI, G.; SALATINO, A. Volatile oils in leaves of *Bauhinia* (Fabaceae Caesalpinioideae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 32, n. 8, p. 747–753, 16 mar. 2004.

DUTRA, A. S. de S.; DUTRA, R. F. F.; CRUZ, B. I. L. da; OLIVEIRA , K. de; SOUZA , L. A. de; MARQUES , F. D. M.; PARENTE , E. P.; MORAIS , D. F. de; FIGUEIREDO, C. M. de; RODRIGUES , P. D.; RAMPAZZO , J. A.; CALIXTO, T. B. M. DESAFIOS E INOVAÇÕES NA TERAPÊUTICA DE DOENÇAS NEGLIGENCIADAS: O PAPEL DOS FITOTERÁPICOS NA BUSCA POR SOLUÇÕES EFICIENTES. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences** , [S. l.], v. 6, n. 2, p. 1967–1994, 2024.

EUZÉBIO, F.P.G.; SANTOS, F.J.L.; PILÓ-VELOSO, D.; RUIZ, A.L.T.G.; CARVALHO, J.E.; FERREIRA-ALVES, D.L.; FATIMA, A. Effect of 6a,7b-dihydroxyvouacapan-17b-oic acid and its lactone derivatives on the growth of human cancer cells. **Bioorganic Chemistry**, v. 37, p. 96–100, 2009.

FAMAKINDE, Damilare O. Treading the path towards genetic control of snail resistance to schistosome infection. **Tropical medicine and infectious disease**, v. 3, n. 3, p. 86, 2018.

FARRÉ M, BARCELÓ D. Toxicity testing of wastewater and sewage sludge by biosensors, bioassays and chemical analysis. **Trends in Analytical Chemistry**, 22(5): 299-310; 2003.

Fascio M, Mors WB, Gilbert B, Mahajan JR, Monteiro MB, Dos Santos Filho D, Vichenewski W. Diterpenóides Furanos de espécies de *Pterodon*. **Fitoquímica** 15 : 201-203, 1976.

FERNANDES SR, BARREIROS L, OLIVEIRA R.F, CRUZ A, PRUDÊNCIO C, OLIVEIRA A.I, PINHO C, SANTOS N, MORGADO, J. Chemistry, bioactivities, extraction and analysis of azadirachtin: State-of-the-art. **Fitoterapia** 2019, 134, 141–150;

FERNANDEZ, MA. **Infecção por *Schistosoma mansonmi* Sambon, 1907 em *Biomphalaria straminea* (Dunker, 1848) de diferentes idades**. Dissertação (mestrado em Biologia Parasitária) - Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, 1998;

FERNANDES, C. C. et al. Antiproliferative and antioxidant activities of Germacrene-D in cancer cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 253, p. 112634, 2020.

FERNANDES, T. G. et al. *In Vitro* Synergistic Effect of *Psidium guineense* (Swartz) in Combination with Antimicrobial Agents against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Strains. **The Scientific World JOURNAL**, v. 2012, p. 1–7, 1 jan. 2012.

FERREIRA LA, LIMA FL, ANJOS MR, COSTA, JML. Forma tumoral encefálica esquistossomótica: apresentação de um caso tratado cirurgicamente. Uberaba-MG: **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, vol.31(1), p. 89-93, 1998;

FERREIRA, S. B.; DANTAS, I. C.; CATÃO, R. M. R. Avaliação da atividade antimicrobiana do óleo essencial de sucupira (*Pterodon emarginatus* Vogel). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.16, n.2, p.225-230, 2014.

FIALHO, L. G. et al. Antiviral and Immunomodulatory Effects of *Norantea brasiliensis* Choisy on Dengue Virus-2. **Intervirology**, v. 59, n. 4, p. 217–227, 1 jan. 2016.

FROLDI, Guglielmina et al. *Pterodon emarginatus* seed Preparations: Antiradical activity, Chemical Characterization, and in silico ADMET parameters of β -caryophyllene and Farnesol. **Molecules**, v. 28, n. 22, p. 7494, 2023;

Galvão, BVD. **Atividade moluscicida de óleos essenciais de plantas aromáticas da região Amazônica maranhense**. Dissertação de mestrado. Atividade moluscicida de óleos essenciais de plantas aromáticas da região Amazônica maranhense, 2022

GAHUKAR, RT. Factors affecting content and bioefficacy of neem (*Azadirachta indica* A. Juss.) phytochemicals used in agricultural pest control: A review. **Crop protection**. V. 62, p. 93-99, 2014;

GOBBO-NETO L, LOPES NP. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Química Nova*, 30(2): 374-381; 2007,

Geilenkirchen, W.LM. Cell division and morphogenesis of *Lymnaea* eggs after treatment with heat pulses at successive stages in early division cycles. *Journal of Embriology and Experimental Morphology*, 16(2): 321-337, 1966.

GERKEN, S. E. **Efeitos da alimentação e da densidade populacional sobre o crescimento, a sobrevivência e a fecundidade de *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818)**, Belo Horizonte, 1977). Belo Horizonte (Dissertação em Parasitologia–UFMG), Minas Gerais, 1977.;

GIL, A. Como elaborar projetos de pesquisa. 4o ed. São Paulo: Atlas, 2007;

Govindarajan, M., & Benelli, G. (2016). α -Humulene and β -elemene from *Syzygium zeylanicum* (Myrtaceae) essential oil: highly effective and eco-friendly larvicides against *Anopheles subpictus*, *Aedes albopictus*, and *Culex tritaeniorhynchus* (Diptera: Culicidae). **Parasitology research**, 115 (7), 2771-2778.

GONÇALVES, C. H. S. et al. Rendimento, caracterização e fitoquímica do óleo essencial de *Tetradenia riparia*. **Braz. J. Dev.**, v. 5, n. 10, p. 20207-20217, 2019.

GUTIÉRREZ-VENEGAS, G. et al. (-)-Caryophyllene oxide modulates NF- κ B signaling pathway in human gingival fibroblasts. *Journal of Periodontal Research*, v. 54, n. 3, p. 250-258, 2019.

GUIDO, R. V. C.; OLIVA, G. Structure-based drug design for tropical diseases. *Curr. Top. Med. Chem.*, v.9, n.9, p.824-43, 2009.

HERNÁNDEZ-AQUINO E, MURIEL P. Beneficial effects of naringenin in liver diseases: Molecular mechanisms. **World journal of gastroenterology**, v. 24, n. 16, p. 1679, 2018;

ISLAS JF, ACOSTA E, ZUCA G, DELGADO-GALLEGOS JL, MORENO-TREVIÑO M. G, ESCALANTE B, MORENO-CUEVAS JE. An overview of Neem (*Azadirachta indica*) and its potential impact on health. **Journal of Functional Foods**, v. 74, p. 104171, 2020;

Jaiswal M, Dudhe R, Sharma PK. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. **Biotech**. 2015; 5(2): 123-7.

Jin, W.; Xu, W.; Liang, H.; Li, Y.; Liu, S.; Li, B Nanoemulsions for food: properties, production, characterization, and applications. **Emulsions** ; Elsevier: Amsterdã, Holanda; páginas 1–36, 2016.

KATZ N, ALMEIDA K. Esquistossomose, xistosa, barriga d'água. São Paulo: **Ciência e Cultura**, v. 55, n. 1, p. 38-43, 2003;

KATZ N. Inquérito Nacional de Prevalência da Esquistossomose mansoni e Geohelmintoses/Naftale Katz. – INPEG. Fiocruz, 22: 1-76; 2018;

Kloos H, McCullough FS. Plant molluscicides. *Planta med* 46: 195-209, 1982.

KUNLE OF, EGHAREVBA HO, AHMADU PO. Standardization of herbal medicines – a review. *International Journal of Biodiversity and Conservation*, 4(3): 101-112, 2012.

LEDERMAN, I. E.; SILVA, M. F. F da; ALVES, M. A.; BEZERRA, J. E. F. Selection of superior genotypes of Brazilian guava (*Psidium guineense*, Swartz) in the Coastal Wood Forest Region of Northeast Brazil. **Acta Horticulturae**, n. 452, p. 95-100, 1997.

LEITE JAC. **Potencial de produtos vegetais de *Tagetes minuta* L. no controle da esquistossomose**: atividade moluscicida e cercaricida. p. 86. 2019.Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2019;

LEWIS FA, TUCKER MS. Schistosomiasis.In: digenetic trematodes. New York. Springer New York, 2014;

LEWIS; G.P. **Legumes of Bahia. Royal Botanica Gardens**, Kew, Richmond, England. 1987.

LIMA, Andréia Saldanha de, et al. Mecanismo de ação do extrato hidroalcoólico de araçá (*Psidium Cattleianum* Sabine) contra *Staphylococcus aureus*. Lwt , Columbia, v. 119, n. 180, pág. 108884, dezembro, 2020.

LIRA MGS, MIRANDA, GS, RODRIGUES JGM, NOGUEIRA, RA, GOMES GCC, CANTANHEDE LG, SILVA-SOUZA N. Aspectos biológicos de *Holochilus* sp., hospedeiro natural da esquistossomose. Goiânia- GO: Ciência animal brasileira, v. 17, n. 1, p. 143-153, 2016;

LORENZI, H. **Árvores brasileiras**: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas do Brasil. 2.ed. Nova Odessa, SP: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, 1998. 352p.

LORENZI, H. & MATOS, F. J. de A. **Plantas medicinais no Brasil: Nativas e exóticas**. 3 ed. São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora Ltda, 2021, p. 292.

Lorenzi, H. **Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil**. Nova Odessa: Instituto Plantarum; 2008. 384 p.

LUPEPSA, B. Z. et al. LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE TUBERCULOSE NO BRASIL E AÇÕES ALTERNATIVAS PARA AUXILIAR NO TRATAMENTO. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 26, n. 3, 2 dez. 2022.

MACEDO, F.R. Efeitos da administração da folha de nim indiano (*azadirachta indica* a.juss) no controle de helmintos em ovinos infectados naturalmente. Dissertação de Mestrado - Universidade de Brasília - Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, 2007;

MACHADO, R. R. P. et al. Screening antimycobacterial activity of *Baccharis dracunculifolia*, *Centella asiatica*, *Lantana camara* and *Pterodon emarginatus*. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 17, p. 891–899, 2015.

Marchiori, J. N. C. & M. Sobral. **Dendrologiadas Angiospermas: Myrtales**. Santa Maria: UFSM; 1997. p. 90-100

MARIMON JÚNIOR, BH; HARIDASAN, M. Comparação de vegetação arbórea e características edáficas de um cerradão e um cerrado sensu stricto em áreas adjacentes sobre solo distrófico no leste de Mato Grosso, Brasil. **Acta Botânica Brasileira**, v.19, n.04, p.913-926, 2005.

Marques, D. D.; Machado, M. I. L.; Carvalho, M. G.; Meleira, L. A. C.; Braz-Filho, R. Isoflavonóides e triterpenóides isolados de *Pterodon polygalaeiflorus*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 9, p. 295-301, 1998.

MARTINEZ, ACP; DOMINGOS, ECF; REID, MG. Estudo da extração do óleo de amendoim usando etanol como solvente. 2005. F. 88. Engenharia Química. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – RJ, 2005.

MARTINS, G.A.; PINTO, R.L. Manual para elaboração de trabalhos acadêmicos. São Paulo: Atlas, 2001;

MARTINS, M. C. B.; SILVA, M. C.; SILVA, H. A. M. F.; SILVA, L. R. S.; ALBUQUERQUE, M. C.P. A.; AIRES, A. L.; FALCÃO, E. P. S.; PEREIRA, E. C.; MELO, A. M. M. A.; SILVA, N. H. Barbatic acid offers a new possibility for control of *Biomphalaria glabrata* and schistosomiasis. *Molecules*, v. 22, p. 1-11, 2017;

MATA, R. C. S.; MENDONÇA, D. I. M. D.; VIEIRA, L.; SANTOS, A. F.; SILVA, L. A.; GASPAR, J. F.; MARTINS, C.; RUEFF, J.; SANT'ANA, A. E. G. Molluscicidal activity of compounds isolated from *Euphorbia conspicua* N. E. Br. **Journal of Brazil Chemical Society**, v. 22, n. 10, p. 1880-87, 2011.

MATOS, FJ de A. **Introdução à Fitoquímica Experimental**, 3ª. Edição, UFC, Fortaleza, 2009.

MATTOS, AC DE et al. Trematódeos larvais em gastrópodes de água doce do Mato Grosso, Brasil: diversidade e relações hospedeiro-parasitas. **Biota Neotropica**, v. 13, n. 4, p. 34–38, 2013.

MACAÚBAS-SILVA, Camila et al. Araçain, a tyrosol derivative and other phytochemicals from *Psidium guineense* Sw. *Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters*, [s. l.], 4 out. 2019.

MEDEIROS, B. M.; WALTER, B. M. T. Composição e estrutura de comunidades arbóreas de cerrado stricto sensu no norte do Tocantins e sul do Maranhão. **Árvore**, v.36, n.4, p.673-683, 2012.

MEDINA, J. M.; PEIXOTO, J. L. B.; SILVA, A. A.; HARAGUCHI, S. K.; FALAVIGNA, D. L. M.; ZAMUNER, M. L. M.; SARRAGIOTTO, M. H.; VIDOTTI, G. J. Evaluation of the molluscicidal and *Schistosoma mansoni* cercariae activity of *Croton floribundus* extracts and kaurenoic acid. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 1B, p. 207-11, 2009.

MEYER BN, FERRIGNI NR, PUTNAM JE, JACOBSEN LB, NICHOLS DJ, MCLAUGHLIN J. L. Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta Medica**, v. 45, n. 5, p. 31-34, 1982;

Miyasato, P.A., Kawano, T., Freitas, J.C., Berlinck, R.G.S., Nakano, E., Tallarico, L.F. Molluscicidal activity of some marine substances against the snail *Biomphalaria glabrata* (Mollusca, Planorbidae). *Parasitol. Res.* 11, 2012

MENDONÇA JP. Levantamento dos casos da esquistossomose entre os anos de 2008-2018 na Baixada Maranhense. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Maranhão, 2019;

MENDES, R. J. A et al. Evaluation of molluscicidal activity of three mangrove species (*Avicennia schaueriana*, *Laguncularia racemosa* and *Rhizophora mangle*) and their effects on the bioactivity of *Biomphalaria glabrata* Say, 1818. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 60, n. 7, p. 1-9, 2018

MENDES, N. M. et al. Atividade moluscicida e cercaricida de diferentes espécies de *Eucalyptus*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 23, n. 4, p. 197–199, 1990.

MIRANDA GS, RODRIGUES JGM, LIRA MGS, NOGUEIRA RA, GOMES GCC, SILVA-SOUZA, N. Monitoramento de positividade para *Schistosoma mansoni* em roedores *Holochilus* sp. naturalmente infectados. *Ciência Animal Brasileira*, 16(3), 456-463, 2015;

Mohammadi, A; Nazari, H; Imani, S; Amrollahi. Antifungal activities and chemical composition of some medicinal plants. *Journal de Mycologie Médicale* 468, pp.1-8, 2014.

MORAES, W.F.; MATOS, L.G.; NASCIMENTO. M.V.M.; PAULA, J.R.; BARA, M.T.F.; CUNHA, L.C.; VALADARES, M.C.; COSTA, E.A. Anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of *Pterodon emarginatus* stem bark alcohol extract. **Pharmaceutical Biology**, v. 47, p. 146-150, 2009.

MORAIS, Anderson Resende; FERES, Marcos Vinício Chein. Estudo de casos múltiplos e o sistema jurídico de patentes: a assimetria entre as doenças negligenciadas esquistossomose e dengue. **Direito, Processo e Cidadania**, v. 3, n. 3, p. 45-77, 2024.

Mors WB, Santos FMF, Monteiro HJ, Gilbert B. Chemoprophylactic agent in schistosomiasis: 14,15- epoxygeranilgeraniol. **Science** 157: 950-951. 1967

MOREIRA, CPS; ZANI, CL; DE ALMEIDA ALVES, TM ATIVIDADE MOLUSCICIDA DO LÁTEX DE *SYNADENIUM CARINATUM* BOISS. (EUPHORBIACEAE) SOBRE *BIOMPHALARIA GLABRATA* E ISOLAMENTO DO CONSTITUINTE MAJORITÁRIO. **Revista eletrônica de Farmácia**, v. 3, 2011.

MUTAPI, Francisca et al. Esquistossomose humana na era pós-administração em massa de medicamentos. **The Lancet Infectious Diseases** , v. 2, pág. e42-e48, 2017.

Murta FLG, Modena CM, Carvalho OS, Massara CL. Abordagem sobre esquistossomose em livros de ciências e biologia indicados pelo programa nacional do livro didático (PNLD) - 2011/2012. *Rev Patol Trop*, v.43, n.2, p.195-208,2014. Disponível em: [https:// www.arca.fiocruz.br/handle/icict/11407](https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/11407). Acesso em: 15 de julho de 2023.

Naik MR, Bhattacharya A, Behera R, Agrawal D, Dehury S, Kumar, S. Study of anti-inflammatory effect of neem seed oil (*Azadirachta indica*) on infected albino rats. **Journal of Health Research and Reviews**, v. 1, n. 3, p. 66, 2014.

NEVES DP. Parasitologia humana. 13.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2016;

NIST. Mass Spectral Library (NIST/EPA/NIH). NIST Standard Reference Database. National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD, USA. <https://www.nist.gov/srd/nist-standard-reference-database-la-v17>. 2011.

OECD, 2016. OECD, 2016. OECD test no. 243: *Lymnaea stagnalis* reproduction test. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Section 2 OECD Publishing, Paris. [https:// doi.org/10.1787/9789264264335-en](https://doi.org/10.1787/9789264264335-en).

Oliveira- Filho, E.C; De- Carvalho, R. R & Paumgarten, F.J. Effects of *Euphorbia millii* látex on the development of *Biomphalaria glabrata* embryos. In: **VII International Symposium on Schistosomiasis**, *Anais*, p, 159, Rio de Janeiro: RJ, 1999 a.

OLIVEIRA-FILHO, Eduardo C.; PAUMGARTTEN, Francisco JR. Toxicity of *Euphorbia milii* latex and niclosamide to snails and nontarget aquatic species. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 46, n. 3, p. 342-350, 2000.

Oliveira-Filho, E.C., Geraldino, B.R., Coelho, D.R., De-Carvalho, R.R., Paumgarten, F.J.R., 2010. Comparative toxicity of *Euphorbia milii* latex and synthetic molluscicides to *Biomphalaria glabrata* embryos. *Chemosphere* 81, 218–227.

Oliveira LA, Oliveira GA, Borges LL, Bara MT, Silveira D. Diterpenóides Vouacapano isolados de *Pterodon* e suas atividades biológicas. **Rev Bras Farmacogn**. 2017; 27 (5):663–72. doi: 10.1016/j.bjp.2017.05.014.

OLIVEIRA, JB de.; SILVA, BFL da.; MACHADO, AM de R.; LUCAS, EMF. Influência das condições de armazenamento da alcoolatura de sementes de sucupira (*Pterodon emarginatus*) na presença de seus metabólitos bioativos. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento** , [S. l.], v. 11, pág. e3509119833, 2020.

OLIVEIRA , AH *et al*. Essential oil from *Pterodon emarginatus* as a promising natural raw material for larvicidal nanoemulsions against a tropical disease vector. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 6, p. 1–9, 1 dez. 2017.

OMÓBÒWÁLÉ TO, OYAGBEMI AA, ADEJUMOBÌ OA, ORHERHE EV, AMID AS, ADEDAPO AA, YAKUBU MA. Preconditioning with *Azadirachta indica* ameliorates cardiorenal dysfunction through reduction in oxidative stress and extracellular signal regulated protein kinase signalling. **Journal of Ayurveda and Integrative Medicine**, v. 7, n. 4, p. 209-217, 2016;

PARAENSE, WL. Estado atual da sistemática dos planorbídeos brasileiros. Arq. Museu Nac, Rio de Janeiro, 55: 105-128; 1975;

PATEL SM, VENKATA KCN, BHATTACHARYYA P, SETHI G, BISHAYEE A. Potential of neem (*Azadirachta indica* L.) for prevention and treatment of oncologic diseases. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2016. p. 100-115;

REY L. Bases da Parasitologia Médica. 3. Ed - 2011, (Reimpressão), Rio de Janeiro: GuanabaraKoogan, 2017;

PEREIRA FILHO, A.A.; FRANÇA, C.R.C.; OLIVEIRA, D.S.; MENDES, R.J.A.; GONÇALVES, J.R.S. & ROSA, I.G. - Evaluation of the molluscicidal potential of hydroalcoholic extracts of *Jatropha gossypifolia* Linnaeus, 1753 on *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818). **Rev. Inst. Med. Trop.** Sao Paulo, 56(6): 505-10, 2014.

PEREIRA YNO. *Avaliação da atividade larvicida de produtos naturais contra Aedes aegypti (Linnaeus, 1762)*. São Luís, 83p. Tese de Doutorado, Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Rede Nordeste de Biotecnologia, 2011.

PEREIRA, LPLA; DIAS, CN ; MIRANDA, MV ; FIRMO, WDCA ; ROSA, CDS ; SANTOS, PF ; BRITO, MCA ; ARARUNA, FOS ; ARARUNA, FBA; SILVA-SOUZA, N ; COUTINHO, DF . Molluscicidal effect of *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns latex on *Biomphalaria glabrata*, *Schistosoma mansoni* host snail. **REVISTA DO INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL DE SÃO PAULO**, v. 59, p. 1-5, 2017.

PEREIRA, F. et al. Isolamento, Composição Química e Atividade Anti-inflamatória do Óleo Essencial do Pericarpo de *Copaifera langsdorffii* Desf. de acordo com Hidrodestilações Sucessivas. **Am. J. Pharm**, v. 27, n. 3, p. 369–74, 2008.

REY L. Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais. 4. Ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2008. 884 p.

PINTO C, ALMEIDA AF. Um novo método para a profilaxia da esquistossomose mansonii. *Memorando Instituto Oswaldo Cruz*, 40 (3): 291-318; 1944;

PINHEIRO, L; CORTEZ, DAG; VIDOTTI, GJ; JOVEM MCM; FERREIRA, AG. Estudo fitoquímico e avaliação da atividade moluscicida de *Kielmeyera variabilis* Mart. (Clusiáceas). **Química nova**. São paulo, 26 (2), 2003;

PERALTA-BOHÓRQUEZO, A. F. et al. Analysis of Volatile Compounds of Sour Guava (*Psidium guineense*Swartz) Fruit. **Journal of Essential Oil Research**, v. 22, n. 6, p. 493–498, nov. 2010.

POVISNKE, L. F.; PRESTES, A. F. R. O. Esquistossomose no Vale do Ribeira/Sp: incidência e prevenção- levantamento literário. **Saúde em foco**, p.21-9, 2012.

Proença CEB, Munhoz CBR, Jorge CL, Nóbrega MGG. 2001. Listagem e nível de proteção das espécies de fanerógamas do distrito federal, brasil. In: Cavalcanti TB, Ramos AE. (eds.) **Flora do distrito federal**. Brasília, EMBRAPA - Recursos Genéticos e Biotecnologia. pág. 89-359.

QUINTAS, L.E.M.; SIQUEIRA-BATISTA, R; CORRÊA, A.D. Tratamento da esquistossomose. Rev. Bras. Med. 50: 683, 1993.

RANGEL, LS; OLIVEIRA, AP; FALCÃO, DQ; SANTOS, MG; RANKE, NL; RODRIGUES, CR; SANTOS, JAA; ROCHA, L; FARIA, RX. Nanoemulsion of Sideroxylon obtusifolium as an Alternative to Combat Schistosomiasis. *Frontiers in Plant Science*, v. 13, p. 853002, 2022.

RAPADO LN, PINHEIRO ADS, LOPES PO, FOKOUE HH, SCOTTI MT, MARQUES JV, OHLWEILER FP, BORRELY SI, PEREIRA CA, KATO MJ, NAKANO E, YAMAGUCHI LF. Schistosomiasis Control Using Piplartine against *Biomphalaria glabrata* at Different Developmental Stages. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 7 (6); 2013.

RYAN MF and BYRNE O. Plant-insect coevolution and inhibition of acetylcholinesterase. **Journal of Chemical Ecology**, 14 (10): 1965-1975; 1988.

RIBEIRO, IA; SÁ, JLF; LIMA, MV; VERAS, STS; AGUIAR, JCR; AIRES, AL; ALBUQUERQUE, MCPA, SILVA, MV; MELO, AMM, NAVARRO, DMA; CORREIA, MT. Toxic effect of Croton rudolphianus leaf essential oil against *Biomphalaria glabrata*, *Schistosoma mansoni* cercariae and *Artemia salina*. *Acta Tropica*, v. 223, p. 106102, 2021.

Ribeiro, ECG. Atividade moluscicida de óleos essenciais de plantas aromáticas da região Amazônica maranhense. Dissertação de mestrado. Pós graduação em Saúde Ambiente, Universidade Federal do Maranhão, 2016.

RIZZINI, CT; MORS, WB **Botânica econômica brasileira** São Paulo: Âmbito Cultural Edições Ltda, 1995. 248p.

RITTER, M.R., et al., Plantas usadas como medicinais no município de Ipê, RS, Brasil, **Revista Brasileira de Farmacognosia** v.12, p.51-62, 2002.

Roma A, Ovadje P, Steckle M, Nicoletti L, Saleem A, Pandey S. Selective induction of apoptosis by Azadarichta indica leaf extract by targeting oxidative vulnerabilities in human cancer cells. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 18, n. 4, p. 729-746, 2015;

Rocha-Filho CA, Albuquerque LP, Silva LR, Silva PC, Coelho LC, Navarro DM, Albuquerque MC, Melo AM, Napoleão TH, Pontual EV, Paiva PM. Assessment of toxicity of Moringa oleifera flower extract to *Biomphalaria glabrata*, *Schistosoma mansoni* and *Artemia salina*. **Chemosphere**.Aug;132:188-92, 2015

ROCHA TJM, DO NASCIMENTO FILHO BP, DA ROCHA NOÉ, BD, JÚNIOR, CPV, COSTA GN, ARAGÃO MB, DOS SANTOS, AF. Estudo do efeito moluscicida de espécies vegetais em embriões e caramujos adultos de *Biomphalaria glabrata* Say, 1818 (Gastropoda, Planorbidae). **Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology**, v. 42, n. 2, 2013;

ROCKENBACH, I.I. et al. Influência do solvente no conteúdo total de polifenóis, antocianinas e atividade antioxidante de extratos de bagaço de uva (*Vitis vinifera*) variedades Tannat e Ancelota. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v.28, supl. p. 238-244, 2008.

DA ROCHA, LPB, DE OLIVEIRA ALVES, JV, DA SILVA AGUIAR IF, DA SILVA FH, DA SILVA RL, DE ARRUDA LG, DA SILVA MV. Uso de plantas medicinais: Histórico e relevância. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. e44101018282-e44101018282, 2021.

RUIZ ALTG, MAGALHÃES EG, MAGALHÃES AF, FARIA AD, AMARAL MCE; SERRANO DR, ZANOTTI-MAGALHÃES EM, MAGALHÃES LA. Avaliação da atividade tóxica em *Artemia salina* e *Biomphalaria glabrata* de extratos de quatro espécies do gênero *Eleocharis* (Cyperaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 15(2): 98-102; 2005;

SABINO, KCC et al. Estudo toxicológico *in vitro* e *in vivo* do óleo da semente de *Pterodon pubescens*. **Cartas de Toxicologia**, v.108, p.27-35, 1999.

SALEEM S, MUHAMMAD G, HUSSAIN MA, BUKHARI SNA. A comprehensive review of phytochemical profile, bioactives for pharmaceuticals, and pharmacological attributes of *Azadirachta indica*. **Phytotherapy research**, v. 32, n. 7, p. 1241-1272, 2018;

SANTOS, A. F.; SANT'ANA, A. E. G. Molluscicidal activity of the diterpenoids jatrophone and jatrofolones A and B isolated from *Jatropha elliptica* (Pohl) Muell. Arg. **Phytotherapy Research**, v. 13, p. 660–64, 1999.

SANTOS, A. F.; SANT'ANA, A. E. G. Molluscicidal properties of some species of *Annona*, **Phytomedicine Research**, v.8, p. 115-120, 2001;

SANTOS NF, AMORIM MJAAL, MENEZES TM, MOURA ACA, MARQUES HG. Esquistossomose mansonii, um grande desafio na área da saúde público: Revisão de literatura. In: XIII **Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão –JEPEX 2013** – UFRPE: Recife, dez;

SANTOS et al. Chemometric analysis of the seasonal variation in the essential oil composition of *Psidium acutangulum* growing in the Brazilian Amazon. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 105, p. 104528–104528, 14 out. 2022.

SANTOS, M. A. C. dos; QUEIROZ, M .A. de; SANTOS, A. S.; SANTOS, L. C. dos; CARNEIRO, P. C. S. Diversidade genética entre acessos de araçá de diferentes municípios do Semiárido baiano. *Revista Caatinga*, v. 27, n. 2, p. 48-57, 2014.

Disponível em: <https://periodicos.ufersa.edu.br/caatinga/article/view/2887>. Acesso em: 5 jun. 2024.

SAUR M, MOELLER V, KAPETANOPOULOS K, BRAUKMANN S, GEBAUER W, TENZER S, and Markl J. Acetylcholine-binding protein in the hemolymph of the planorbid snail *Biomphalaria glabrata* is a pentagonal dodecahedron (60 subunits). **PLoS One**, 7; 2012.

Sarma, N., Begum, T., Pandey, SK, Gogoi, R., Munda, S., & Lal, M. Composição química do óleo essencial da folha de *Syzygium cumini* (L.) Skeels com relação aos seus usos da região nordeste da Índia. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, 23 (3), 601–607, 2020.

SCUR, MC; PINTO, FGS; PANDINI, JA; COSTA, WF; LEITE, CW; TEMPONI, LG. Atividade antimicrobiana e antioxidante do óleo essencial e de diferentes extratos vegetais de *Psidium cattleianum* Sabine. **Brazilian Journal of Biology**, v.76, p. 101-108, 2016;

SIMÕES CMO, SCHENKEL EP, GOSMANN G, MELLO JCP, MENTZ LA, PETROVICK PR. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 1. ed- Artmed Editora, 486, 2017;

SILVA, M.C.C.; GAYER, C.R.M.; LOPES, C.S.; CALIXTO, N.O.; REIS, P.A.; PASSAES, C.P.B.; PAES, M.C.; DALMAU, S.R.; SABINO, K.C.C.; TEDESCHINI, A.R.; COELHO, M.G.P. Acute and topic anti-edematogenic fractions isolated from the seeds of *Pterodon pubescens*. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 55, p. 135-141, 2004.

SILVA, BG, *et al.* Chemical composition, antinociceptive and anti-inflammatory effects in mice of the essential oil of *Psidium cattleianum* Sabine leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 312, p. 116443, 10 ago. 2023.

SILVA, J. K. R. *et al.* Antimicrobial activity of Germacrene-D against pathogenic microorganisms. *Journal of Essential Oil Research*, v. 30, n. 4, p. 289-295, 2018.

SILVA-MORAES, V. *et al.*, Diagnóstico das infecções por *Schistosoma mansoni*: quais as opções em áreas de baixa endemia brasileira. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, vol. 114, n. 180478, mar. 2019.

SILVA-SOUZA N, ABREU-SILVA AL, DA SILVA APC, OLIVEIRA, RM, LIRA MGS, NOGUEIRA RA, PENHA-SILVA TA, MELO SA, ANDRADE FHE, SANTOS- RIBEIRO, LS, CARVALHO-NETA AV. Parasitological and histological aspects of *Holochilus sciureus* naturally infected by *Schistosoma mansoni*. Jaboticabal- SP: **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 28, n. 4, p. 769-772, 2019;

SILVA-NETO, IF; LEITE, IB, AGUIAR, A.M; SILVA, MR. BIOPROSPECÇÃO FARMACOLÓGICA: AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO NIM INDIANO (*Azadirachta indica* A. Juss.). **BIOFARM-Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 16, n. 2, p. 215-226, 2020.

Silva, O. N., Amaral, F. M. M., Godinho, J. W. L.S., Ferreira, T. T. D., Coutinho, D. F., Neiva, V. A., Neiva Neto, R. R., & Bastos, W. M. (2021). Toxicidade de plantas de uso medicinal: desmitificando o “se natural, não faz mal”. In: Trajetória e pesquisa nas ciências farmacêuticas. 1 ed. Ponta Grossa: Atena Editora, 1, 11 - 32.

SILVA, Renan Campos. Variabilidade química dos óleos essenciais de espécies do gênero *Psidium* (myrtaceae) com ocorrência na amazônia paraense. 2018.

Simas, NK, Lima, EC, Conceição, SR, Kuster, RM & Oliveira Filho, AM 2004. Produtos naturais para o controle da transmissão da dengue- Atividade larvicida de *Myroxylon balsamum* (óleo vermelho) e de terpenóides e fenilpropanóides. **Química Nova** 27: 46-49.

SIQUEIRA, L. P; FONTES, D. A. F; AGUILERA, C. S. B; TIMÓTEO, T. R. R; ÂNGELOS, M. A; SILVA, L. C. P. B. B; MELO, ROLIM, L. A; SILVA, R. M. F; NETO, P.J. R. Schistosomiasis: Drugs used and treatment strategies. **Acta Tropica**, v.176, pág. 179-187, ago.2017.

SITASIWI AJ, ISDADIYANTO S, MARDIATI SM. Effect of ethanolic Neem (*Azadirachta indica*) leaf extract as an herb contraceptive on Hepato-somatic Index of the male mice (*Mus musculus*). In: **Journal of Physics: Conference Series**. IOP Publishing, 2018. p. 012043;

SOBRINHO FSL, SILVA MCS, LIMA LLC, SOBRINHO GKL, LOPES EAP, FEITOSA APS. Incidência de Esquistossomose Mansônica no Nordeste brasileiro, no período de 2013 a 2017. Alagoas: Diversitas Journal, v. 5, n. 4, p. 2881-2889, 2020;

SOUZA, C. P.; LIMA, L. C. **Moluscos de interesse parasitológico do Brasil**. Belo Horizonte: Fiocruz/ CPqRR, 1990. 76.

SOUZA A, LOPES EM, CARDOSO SMC, CORDEIRO I, YOUNG MCM, SOBRAL MEG, MORENO PRH. Chemical composition and acetylcholinesterase inhibitory activity of essential oils of *Myrceugenia myrcioides* (Cambess.) O. Berg and *Eugenia riedeliana* O. Berg, Myrtaceae. *Revista Brasileira Farmacognosia*, 20 (2): 175-179; 2010.

SPARG, S.G.; LIGHT, M.E.; STADEN, J. van. Biological activities and distribution of plant saponins. **Journal of Ethnopharmacology**, n. 94, n. 2-3, p. 219–243, 2004.

SPINDOLA, H.M.; CARVALHO, J.E.; RUIZ, A.L.T.G.; RODRIGUES, R.A.F.; DENNY, C.; SOUSA, I.M.O.; TAMASHIRO, J.Y.; FOGLIO, M.A. Furanoditerpenes from *Pterodon pubescens* Benth with Selective *in vitro* Anticancer Activity for Prostate Cell Line. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, p. S1-S11, 2009.

SPINDOLA, H.L.; SERVAT, L.; DENNY, C.; RODRIGUES, R.A.F.; EBERLIN, M.N.; CABRAL, E.; SOUSA, I.M.O.; TAMASHIRO, J.Y.; CARVALHO, J.E.; FOGLIO, M.A. Antinociceptive effect of geranylgeraniol and 6a,7b-dihydroxyvouacapan-17b-oate methyl Ester isolated from *Pterodon pubescens* Benth. **BMC Pharmacology**, v. 10, p.1-10, 2010.

SUKUMAR K, PERICH MJ, BOOBAR LW. Botanical derivatives in mosquito control: a review. **J Am Mosq Control Assoc** 7: 210–237, 1991.

TAKESHIRO, A. M. et al. Atividade do óleo essencial de *Tetradenia ripariae* do 6,7-dehidrooleanona em micobactérias não tuberculosas e o efeito in vitro da combinação com fármacos antituberculose. In: 28º. Encontro anual de Iniciação Científica da Universidade Estadual de Maringá (UEM), 2019, Maringá. Anais...Maringá: UEM, 2019

TALLARICO, L.F., BORRELY, S.I., HAMADA, N., GRAZEFFE, V.S., OHLWEILER, F.P., OKAZAKI, K., GRANATELLI, A.T., PEREIRA, I.W., PEREIRA, C.A.B., NAKANO, E. Developmental toxicity, acute toxicity and mutagenicity testing in freshwater snails *Biomphalaria glabrata* (Mollusca: Gastropoda) exposed to chromium and water samples. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 110, 2014

TEIXEIRA, J. P. F. et al. Caracterização dos óleos essenciais em frutos de nove genótipos de tangerina. *Citrus Research & Technology*, Cordeirópolis, v.35, n.1, p.1-10, 2014.

THIENGO, S. C. Helmintos de interesse médico-veterinário transmitidas por moluscos no Brasil. In: SANTOS, S. B. et al. **Tópicos em malacologia** – Ecos do XVIII Encontro Brasileiro de Malacologia. Rio de Janeiro: Editora da Sociedade Brasileira de Malacologia, 2007.

TREYVAUD V, MARSTON A, DYATMIKO W, HOSTETTMANN K. Molluscicidal saponins from *Phytolacca icosandra*. *Phytochemistry* 55: 603-609, 2000.

TRINDADE, J. K. M. et al. Perfil químico e atividade antimicrobiana do óleo essencial de variedades de *Psidium guajava* L. (Myrtaceae). **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. e211101018794, 8 ago. 2021.

TORRENEGRA, R.; BAUEREIB, P.; ACHENBACH, H. Alcalóides do tipo homoomosanina de *Bowdichia virgiloides*. **Phytochemistry**, v. 28, p. 2219-2221, 1989

USMAN, L. A.; OGUNTOYE, O. S.; ISMAEEL, R. O. PHYTOCHEMICAL PROFILE, ANTIOXIDANT AND ANTIDIABETIC POTENTIAL OF ESSENTIAL OIL FROM FRESH AND DRIED LEAVES OF *Eucalyptus globulus*. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 67, n. 1, p. 5453–5461, 1 jan. 2022

VASCONCELOS, MC; SANTOS, JAA; SILVA, IP; LOPES, FEF. Molluscicidal Activity of Crown of Christ (*Euphorbia splendens* var. *hislopilii*) (Euphorbiaceae) Latex submitted to pH Variation. **Brazilian archives of Biology and Technology**. V.46, n.3, 2003

VASCONCELOS RS, KOVALESKI DF, JUNIOR ZCT. Doenças negligenciadas: revisão da literatura sobre as intervenções propostas. *Florianópolis :Saúde & Transformação Social/Health & Social Change*, v. 6, n. 2, p. 114-131, 2015;

VENDRUSCOLO, G.S.; et al., Etnobotânica no Rio Grande do Sul: Análise comparativa entre o conhecimento original e atual sobre as plantas medicinais nativas. **Pesquisas Botânica** v.56, p.285- 32, 2005.

VENDRUSCOLO, G.S.; MENTZ, L. A. Levantamento etnobotânico das plantas utilizadas como medicinais por moradores do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil, Iheringia. **Série Botânica** v.61, p.83–103, 2006.

Vieira, T.I., Gondim, B.L.C., Santiago, B.M., Valença, A.M.G. Atividade antibacteriana e antiaderente in vitro dos extratos das folhas de *Psidium guineense* Sw. e *Syzygium cumini* (L.) Skeels sobre microrganismos orais. RGO – **Rev. Gaúcha** Od. 60, 359–365. 2012

Vila Verde, GM, Barros, DA, Oliveira, MS, Aquino, GLB, M. Santos, D., De Paula, JR, Dias, LD, Piñeiro, M., & M. Pereira, M. (2018). Um protocolo verde para extração assistida por micro-ondas de terpenos de óleo volátil de *Pterodon emarginatus* Vogel. (Fabáceas). **Moléculas** , 23 (3), 651.

VITORINO RR, SOUZA FPC, COSTA AP, JÚNIOR FCF, SANTANA LA, GOMES AP. Esquistossomose mansônica: diagnóstico, tratamento, epidemiologia, profilaxia e controle. Revista Brasileira de Clínica Médica, 10(1): 39- 45; 2012;

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Memoranda: molluscicide screening and evaluation. Bul. of the World Health Organization, v. 33, p. 567-576, 1965;

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Esquistossomose**, 2023. Disponível em < <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis#>> acesso em 16 de maio de 2023;

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of the scientific working group on plant molluscicides & guidelines for evaluation of plant molluscicides. Geneva: WHO; 1983.

WAGNER, H.; BLADT, S. Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas. 2. ed. Berlin: Springer, 1996;

YANG, D. et al. Antibacterial activity of (-)-Caryophyllene oxide against multidrug-resistant bacteria. *Molecules*, v. 20, n. 5, p. 9245-9256, 2015.

ZANI, C. L.; MARSTON, A.; HAMBURGER, M.; HOSTETTMANN, K. Molluscicidal milliamines from *Euphorbia milii* var. *hislopilii*. **Phytochemistry**, v. 34, p. 89-95, 1993.

ZHU, J. 2016. Abiotic Stress Signaling and Responses in Plants. *Cell*, 167(2), 313-324