

JOSUÉ DE MORAES

**Efeito in vitro de extratos e
compostos naturais em
*Schistosoma mansoni***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Interunidades em Biotecnologia USP/Instituto Butantan/IPT, para obtenção do Título de Doutor em Biotecnologia.

Área de concentração: Biotecnologia

Orientadores: Profa. Dra. Eliana Nakano
Profa. Dra. Toshie Kawao
(in memorian)

São Paulo
2011

RESUMO

MORAES, J. **Efeito in vitro de extratos e compostos naturais em *Schistosoma mansoni***. 2011. 236 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

A esquistossomose é uma doença parasitária de grande impacto social, sendo considerada um importante problema de saúde pública em mais de 70 países. Atualmente, o tratamento quimioterápico dessa parasitose é baseado no uso de apenas um fármaco, praziquantel, mas seu uso extensivo e inapropriado culminou no aparecimento de resistência. Dessa forma, é premente a necessidade de novas alternativas terapêuticas, especialmente com o uso de produtos naturais. No presente estudo, avaliou-se o efeito in vitro de 4 compostos isolados de espécies vegetais, as amidas piplartina e piperina, a lignana grandisina e o alcaloide epiisopiloturina; 1 composto isolado da pele de anfíbio, o peptídeo antimicrobiano dermaseptina 01; e de 6 extratos etanólicos obtidos de vegetais, *Piper tuberculatum*, *P. crassinervium*, *P. diospyrifolium*, *P. fuliginum*, *P. gaudichaudianum* e *Pothomorphe umbellata* em adultos (machos e fêmeas com 49 dias) e esquistossômulos (recém-transformados, 1, 3, 5 e 7 dias) de *Schistosoma mansoni* linhagem BH. O estudo in vitro, em vermes adultos e esquistossômulos, da atividade dos compostos e extratos avaliou: 1) a viabilidade de vermes adultos; 2) a capacidade reprodutiva, avaliada pelo acasalamento e oviposição; 3) o efeito no tegumento em parasitas adultos; 4) a viabilidade e o efeito no tegumento em esquistossômulos. Além disso, a citotoxicidade de compostos e extratos em células de mamífero (célula Vero) também foi avaliada. Os resultados deste estudo mostraram que os compostos e extratos reduziram a motilidade e causaram a morte dos parasitas com alterações morfológicas no tegumento, cujos efeitos foram diretamente dependentes da concentração, do tempo de incubação e da idade dos helmintos. Nas concentrações subletais notou-se, ainda, redução na oviposição. Os ensaios in vitro revelaram que todos os compostos e extratos apresentaram ação letal aos esquistossomos sem afetar a viabilidade das células de mamífero. No geral, os esquistossômulos e adultos de *S. mansoni* foram mais susceptíveis a piplartina, dermaseptina e a todos os extratos etanólicos. Pela contagem dos tubérculos em uma área da região dorsal dos helmintos machos, usando microscopia confocal, neste estudo também é apresentado um novo modelo experimental que avalia, quantitativamente, o efeito de compostos e/ou extratos no tegumento dos esquistossomos.

Palavras-chave: *Schistosoma mansoni*. Esquistossomose. Atividade esquistossomicida. Anti-helmíntico. In vitro. Composto e extrato de plantas.

ABSTRACT

MORAES, J. **In vitro effect of extracts and natural compounds on *Schistosoma mansoni***. 2011. 236 p. Ph. D. Thesis (Biotechnology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

Schistosomiasis is a parasitic disease of great social impact, and it is considered an important public health problem in over 70 countries. Currently, chemotherapy treatment for this disease is based on only one drug, praziquantel, but its extensive and inappropriate use culminated the emergence of resistance. Thus, there is a need to develop new antischistosomal compounds, particularly with the use of natural products. In this study, the in vitro effect of 4 compounds isolated from plant species, amides piplartine and piperine, the lignin grandisin and alkaloid epiisopiloturine; 1 compound isolated from amphibian skin, the antimicrobial peptide dermaseptin 01; and 6 ethanolic extracts of plants, *Piper tuberculatum*, *P. crassinervium*, *P. diospyrifolium*, *P. fuligineum*, *P. gaudichaudianum* and *Pothomorphe umbellata* was evaluated in adults worm pairs (49-day-old) and schistosomula (newly-transformed, 1-, 3-, 5-, and 7-day-old) of *Schistosoma mansoni* BH strain. The effect of compounds and extracts against schistosomes was examined regarding: 1) adult worms survival, 2) the reproductive fitness as assessed by mating and oviposition; 3) alterations on adult worms tegumental surface, and 4) viability and morphological alterations on schistosomula. Furthermore, the cytotoxicity of compounds and extracts in mammalian cells (Vero cells) was also evaluated. Results show that all compounds and extracts reduced the motor activity of worms, caused their death, and induced morphological changes on the tegument. All these effects were dependent on concentration, incubation time and age of helminths. At sublethal concentrations, extracts and compounds inhibited egg laying. The cytotoxicity was not detected in Vero cells after treatment with natural products. In general, adults and schistosomula of *S. mansoni* were more susceptible to piplartine, dermaseptin and all the ethanolic extracts. Morphological alterations on male worms were performed using confocal microscopy analysis by counting of the numbers of tubercles. In addition, this study shows a new experimental model to evaluate quantitatively the effect of compounds and/or extracts on the tegument of the schistosomes.

Key words: *Schistosoma mansoni*. Schistosomiasis. Schistosomicidal activity. Anti-helminthic. In vitro. Compound and plant extracts.

1 INTRODUÇÃO

A esquistossomose é uma doença parasitária de grande impacto social, sendo considerada um importante problema de saúde pública em vários países. É causada pelo trematódeo digenético do gênero *Schistosoma* e apresenta formas agudas ou crônicas, com sintomatologia variada (FENWICK e WEBSTER, 2006; GRYSEELS et al., 2006).

Enquanto a maioria das parasitoses humanas vai diminuindo de importância, em função do desenvolvimento econômico e dos métodos de controle disponíveis, a esquistossomose encontra-se ainda em expansão, em muitas regiões do mundo, sendo endêmica em mais de 70 países. Estima-se a existência, em todo mundo, de mais de 200 milhões de indivíduos infectados e 800 milhões de pessoas estão expostas ao risco de contrair infecção. Esta helmintose é responsável por 280.000 a 500.000 mortes anualmente (DUPRÉ et al., 1999; STEINMANN et al., 2006). No Brasil, onde o *Schistosoma mansoni* é prevalente, a esquistossomose é endêmica em 19 estados. Acredita-se haver, no território nacional, entre 6 e 8 milhões de indivíduos infectados e 26 milhões correm o risco de infecção (AMARAL et al., 2006). De acordo com a Portaria Nº 104, de 25 de janeiro de 2011 do Ministério da Saúde (MS), a esquistossomose faz parte da Lista de Notificação Compulsória (LCN), e a doença deverá ser registrada em áreas endêmicas e não endêmicas. Entretanto, os casos ainda são subnotificados (BRASIL, 2006, 2011).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) incluiu a esquistossomose na sua lista de doenças negligenciadas e esta verminose continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A esquistossomose incapacita ou mata milhares de pessoas e representa uma necessidade médica importante que permanece não atendida. Embora as doenças negligenciadas sejam responsáveis por 11,4% da carga global de doenças, apenas 21 (1,3%) dos 1.556 novos medicamentos registrados entre 1975 e 2004 foram desenvolvidos especificamente para essas doenças. Durante o mesmo período, 1.535 medicamentos foram registrados para outras doenças (CHIRAC e TORREELE, 2006; HOTEZ et al., 2007).

Atualmente o tratamento quimioterápico da esquistossomose é baseado no uso de apenas um fármaco, praziquantel, mas seu uso extensivo e inapropriado culminou o aparecimento de resistência (CAFFREY, 2007; DOENHOFF et al., 2008). Além disso, o fármaco é eficaz somente contra as formas adultas do esquistossomo, não atuando, portanto, nas formas jovens do parasita, os esquistossômulos (SABAH et al., 1986; UTZINGER et al., 2003). Dessa forma, é premente a necessidade de novas alternativas terapêuticas, especialmente com o uso de produtos naturais (NDAMBA et al., 1994; MØLGAARD et al., 2001; SANDERSON; BARTLETT; WHITFIELD, 2002; MOHAMED; METWALLY; MAHMOUD, 2005).

No presente estudo avaliou-se o efeito *in vitro* de 4 compostos isolados de espécies vegetais, as amidas piplartina e piperina, a lignana grandisina e o alcaloide

epiisopiloturina; 1 composto isolado da pele de anfíbio, o peptídeo antimicrobiano dermaseptina 01; e de 6 extratos etanólicos obtidos de vegetais, *Piper tuberculatum*, *P. crassinervium*, *P. diospyrifolium*, *P. fuliginum*, *P. gaudichaudianum* e *Pothomorphe umbellata* em adultos (machos e fêmeas com 49 dias) e esquistossômulos (recém-transformados, 1, 3, 5 e 7 dias) de *Schistosoma mansoni* linhagem BH.

Os compostos e extratos vegetais supracitados foram utilizados neste estudo devido alguns aspectos, entre os quais: a) apresentam diversas atividades biológicas conhecidas; b) as plantas são de fácil propagação e ciclo reprodutivo curto; c) as espécies apresentam ampla distribuição geográfica no território nacional e em diversas regiões do mundo; d) facilidade no isolamento de metabólitos secundários; e) alguns compostos já são sintetizados; f) os vegetais são comumente usados na medicina popular (PALMAR et al., 1997; PINHEIRO et al., 1997; JARAMILLO e MANOS, 2001; SANTOS e MORENO, 2004; PRASAD et al., 2005; KATO e FURLAN, 2007).

A piplartina {5,6-dihydro-1-[1-oxo-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-trans-2-propenyl]-2(1H)pyridinone} é uma amida encontrada em espécies do gênero *Piper* (PARMAR et al., 1997). Na sua forma pura, a piplartina é obtida com rendimento na faixa de 1% (BRAZ-FILHO et al., 1981; BEZERRA et al., 2006; CÍCERO BEZERRA FELIPE et al., 2007). Esta substância apresenta diversas atividades biológicas avaliadas in vitro ou in vivo, tais como efeito ansiolítico e antidepressivo, anti-inflamatório, antiplaquetário e antitumoral (BEZERRA et al., 2005; 2006, 2008; CÍCERO BEZERRA FELIPE et al., 2007; FONTENELE et al., 2009). A piplartina possui efeito inseticida para formigas e lagartas, bem como atividade antifúngica em *Cladosporium sphaerospermum* e *C. cladosporioedes* (CAPRON e WIEMER, 1996; NAVICKIENE et al., 2000, 2003; VASQUES DA SILVA et al., 2002). Além disso, o efeito antiparasitário in vitro da piplartina foi descrito em promastigota de *Leishmania donovani* e epimastigota de *Trypanosoma cruzi* (BODIWALA et al., 2007; COTINGUIBA et al., 2009).

A piperina {1-[5-(1,3)-benzodioxol-5-yl]-1-oxo-2,4-pentadienyl]piperidine} é uma amida encontrada nas espécies do gênero *Piper*, sendo o principal metabólito presente em *Piper nigrum* (pimenta do reino). A piperina é abundante principalmente nos frutos e foi a primeira amida a ser isolada das espécies de *Piper*. Na sua forma pura, a piperina é obtida com rendimento de 5% a 7%. A piperina é a responsável pela sensação picante das pimentas, cujo consumo é apreciável em diversas regiões do mundo (PARMAR et al., 1997; CARDOSO et al., 2005). Apresenta diversas atividades biológicas, tais como ação antipirética, antioxidante, antitumoral, analgésica e anti-inflamatória (PARMAR et al., 1997; BEZERRA et al., 2005, 2006, 2008). A piperina também possui ação inseticida em formigas, baratas, besouros, traças, pulgões, lagartas, bem como em larvas de *Musca domestica*, *Culex quinquefasciatus* e *Aedes aegypti* (DAS et al., 1996; AHN et al., 1998; ESTRELA et al., 2003; SIMAS et al., 2007). A ação letal de piperina

também foi relatada em ácaros, fungos e bactérias (AHN et al., 1998; VASQUES DA SILVA et al., 2002; KUMAR et al., 2008; SHARMA et al., 2010). Além disso, o efeito antiparasitário da piperina foi descrito in vitro em epimastigota e amastigota de *Trypanosoma cruzi* e in vivo em camundongos e hamsters infectados com *Leishmania donovani* (RAAY et al., 1999; RIBEIRO et al., 2004; VEERAREDDY; VOBALABOINA; NAHID, 2004; FREIRE-DE-LIMA et al., 2008).

A grandisina {(2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3,4-dimethyl-2,5-bis(3,4,5 trimethoxyphenyl) oxolane} é uma lignana encontrada em diversas espécies de plantas como *Piper solmsianum* (Piperaceae), *Virola surinamensis* (Myristicaceae), *Rhaphidophora decursiva* (Araceae), *Aristolochia birostris* (Aristolochiaceae), *Aglaia leptantha* (Meliaceae), *Cryptocarya crassinervia* e *Nectandra megapotamica* (Lauraceae) (SAAD et al., 1991; ZHANG et al., 2001; FRANÇA et al., 2005; da SILVA FILHO, 2008; CARVALHO et al., 2010). Este composto possui efeito larvicida em *Aedes aegypti* e ação ovicida e larvicida em mosca varejeira *Chrysomya megacephala* (CABRAL et al., 2009; NOGUEIRA et al., 2009). Além disso, a grandisina apresenta efeito antiparasitário in vitro em tripomastigota de *Trypanosoma cruzi* (LOPES et al., 1998; MARTINS et al., 2000, 2003).

A epiisopiloturina {2(3H)-furanone,dihydro-3-[(*S*)-hydroxyphenylmethyl]-4-[(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-,(3*S*,4*R*)-} é um alcaloide imidazólico encontrado em folhas de plantas do gênero *Pilocarpus*, popularmente conhecidas como jaborandi. É o segundo composto mais abundante nas folhas do jaborandi, depois da pilocarpina (ANDRADE-NETO, 1994; SANTOS e MORENO, 2004). Segundo David Lima, 2010 (comunicação pessoal; Vegeflora Extrações do Nordeste LTDA, Parnaíba, PI) o rendimento da epiisopiloturina é próximo de 1%. Os efeitos biológicos da epiisopiloturina ainda são pouco conhecidos. Sua atividade antibacteriana foi avaliada in vitro em diversas linhagens de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis* e não apresentou ação inibitória; e também não possuiu efeito antiviral quando testado em Dengue Virus (MIURA, 2009). Por outro lado, Miura et al., 2010 (prelo) mostraram que a epiisopiloturina possui ação antiparasitária em amastigota de *Leishmania amazonensis*.

As dermaseptinas representam uma família de peptídeos antimicrobianos catiônicos, de 24 a 34 resíduos de aminoácidos, encontrados na pele de anfíbios do gênero *Phyllomedusa* (MOR; HANI; NICOLAS, 1994; BRAND et al., 2002, 2006; LEQUIN et al., 2006). Estes peptídeos exercem atividade biocida em bactérias gram-positivas e gram-negativas, fungos filamentosos e leveduras, bem como apresentam efeito antiviral (FLEURY et al., 1998; BRAND et al., 2002; CHINCHAR et al., 2004; LORIN et al., 2005; LEITE et al., 2008). Além disso, o efeito antiparasitário das dermaseptinas foi descrito in vitro em tripomastigota e epimastigota de *Trypanosoma cruzi*, em promastigota de *Leishmania amazonensis* e *L. chagasi* e também na fase eritrocitária de *Plasmodium falciparum* (BRAND et al., 2002, 2006; DAGAN et al., 2002; ZAMPA et al., 2009). Em

particular, a dermaseptina 01 é um peptídeo com 29 resíduos de aminoácidos que foi isolado da secreção cutânea de *Phyllomedusa oreades*, um pequeno anfíbio encontrado no Cerrado Brasileiro (BRAND et al., 2002). Estas moléculas antimicrobianas também exercem atividade contra bactérias, fungos e protozoários parasitas como *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania amazonensis* (BRAND et al., 2002; LEITE et al., 2008; ZAMPA et al., 2009).

Plantas da família Piperaceae são muito conhecidas pela sua utilização como terapêuticos na medicina popular e por apresentar, em sua composição, diversas substâncias com propriedades biocidas (PARMAR et al., 1997; PRASAD et al., 2005). Os vegetais são usados na medicina alternativa contra febre, dores e inflamações em geral, antídotos no caso de acidentes com animais peçonhentos, além de aplicado contra reumatismo, asma, bronquite, hemorróidas, doenças gastrointestinais, respiratórias, cardiovasculares, renais. As espécies de Piperaceae também são usadas no tratamento de pele, com características fotoprotetoras e antitumorais, assim como são desintoxicantes para o organismo, melhora a imunidade e são utilizadas para emagrecimento (PARMAR et al., 1997; PRASAD et al., 2005). Extratos e compostos isolados de diferentes partes de Piperaceae (raiz, caule, folha, flor fruto e semente) foram avaliados quanto ao efeito biológico em diversos organismos. *Piper tuberculatum*, *P. crassinervium* e *P. gaudichaudianum* apresentam efeito fungicida (LAGO et al., 2004; MORANDIM et al., 2010). *Piper tuberculatum* também possui efeito inseticida em lagartas, besouros e larvas de *Aedes atropalpus* (SCOTT et al., 2002, 2004; REGASINI et al., 2009). *Piper diospyrifolium* e *P. crassinervium* apresentam atividade moluscicida em *Biomphalaria tenagophila* (RAPADO et al., 2010). *Pothomorphe umbellata* possui ação antibacteriana em *Helicobacter pylori* e também é utilizado como antimalárico na medicina popular (DE FERREIRA-DA-CRUZ et al., 2000; ISOBE et al., 2002). Além disso, *P. tuberculatum*, *P. crassinervium* e *P. gaudichaudianum* são tóxicos em epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* (BATISTA et al., 2008; REGASINI et al., 2009). O valor nutricional de diversas espécies de Piperaceae é relativamente alto, por constituir boas fontes de vitaminas, e apresenta, ainda, caroteno, fibras cálcio, ferro, entre outros (PARMAR et al., 1997; PRASAD et al., 2005)

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 *Schistosoma mansoni* e a esquistossomose

Helmintos do gênero *Schistosoma* pertencem ao filo Platyhelminthes, classe Trematoda e subclasse Digenea. Os trematódeos digenéticos são organismos inteiramente adaptados ao parasitismo, com um ciclo biológico complexo que envolve hospedeiros intermediários e definitivos. São achatados dorsoventralmente, de simetria bilateral, sem segmentação, tendo o tegumento coberto por uma citomembrana de aspecto sincicial. Os órgãos de fixação são constituídos por duas ventosas: a mais anterior, oral, onde se encontra a abertura bucal, e a ventral ou acetábulo. O sistema digestivo termina em um fundo cego, isto é, sem ânus (SCHELL, 1970). Muitas espécies de trematódeos afetam a população humana em regiões tropicais e subtropicais do mundo, particularmente nas áreas menos desenvolvidas. As esquistossomoses estão entre as doenças de mais alta endemicidade no planeta; elas são devidas a helmintos trematódeos do gênero *Schistosoma* (CHITSULO et al., 2000; STEINMANN et al., 2006).

As espécies de *Schistosoma* pertencem à família Schistosomatidae, que se caracteriza por apresentar sexos separados e acentuado dimorfismo sexual. Essa família possui parasitas que, em sua fase adulta, vivem nos vasos sanguíneos de mamíferos, aves e alguns répteis. Os parasitas do homem são todos do gênero *Schistosoma*, que determinam a doença denominada esquistossomose (CHITSULO et al., 2000; BROOKER; CLEMENTS; BUNDY, 2006; GRYSEELS et al., 2006; STEINMANN et al., 2006).

O *Schistosoma mansoni* adulto é tipicamente um helminto delgado e longo. O macho mede cerca de 1 cm de comprimento, formando um sulco longitudinal ou canal ginecóforo; é bem claro, com tegumento recoberto por minúsculos espinhos e tubérculos. A fêmea é mais delgada, medindo cerca de 1,5 cm de comprimento, é mais escura (acinzentada), em decorrência do sangue semidigerido presente no ceco e do pigmento dessa digestão, a homozoína. A topografia da superfície do corpo é bem mais simples que a do macho, com aspecto escavado. A superfície inteira do verme é recoberta por uma camada sincicial denominada de tegumento, o qual é ligado por estreitas conexões citoplasmáticas aos corpos celulares nucleados. As membranas apicais do tegumento, interface de contato entre o parasita e o hospedeiro, são constituídas por sete camadas (heptalaminar), cuja estrutura é formada por duas camadas lipídicas justapostas, constituindo o membranocálix. Essas camadas estão em contínuo processo de renovação, fato importante na capacidade de escape do helminto à resposta imune do hospedeiro (RACE et al., 1971; HOCKLEY, 1973). O acasalamento é fundamental para proteção da fêmea e, principalmente, para maturidade sexual, incluindo-se a produção de ovos, que são os responsáveis pela patologia da esquistossomose (ERASMUS, 1973, 1986; MACHADO-SILVA et al., 2008).

As esquistossomoses, denominadas também esquitossomíases ou bilharzioses, são doenças que, para o homem, têm como os principais agentes etiológicos as espécies *Schistosoma mansoni*, *S. intercalatum*, *S. haematobium*, *S. japonicum* e *S. mekongi* (Figura 1). *Schistosoma mansoni* está presente em mais de 50 países nos continentes africano e americano, onde determina uma infecção denominada esquitossomose mansônica (CHITSULO et al., 2000; BROOKER; CLEMENTS; BUNDY, 2006; GRYSEELS et al., 2006).

No Brasil, a esquistossomose mansônica foi detectada pela primeira vez por Pirajá da Silva em 1907 no estado da Bahia, e ainda hoje é considerado um grande problema de saúde pública (AMARAL et al., 2006). A doença é conhecida popularmente por xistossomose, xistosa, doença dos caramujos ou mal dos caramujos, moléstia de Pirajá da Silva e, também, por "barriga d'água", devido à ascite que acompanha as formas mais graves com fibrose hepática. Atualmente, a esquistossomose mansônica é endêmica em 19 estados e no Distrito Federal (Figura 2). Em decorrência da intensa migração interna, existe uma zona endêmica quase contínua do Ceará ao Espírito Santo, concentrada principalmente na região costeira. Bahia e Minas Gerais são os estados mais endêmicos, com distribuição de casos em quase todo território (KATZ e PEIXOTO, 2000; AMARAL et al., 2006); focos isolados também foram assinalados nos estados do Pará, Goiás e na região Sul do país.

Em São Paulo, existem focos nos Vales do Ribeira, do Paraíba, do Tietê e do Paranapanema; nas Zonas Litorânea e Alta Sorocabana; além dos municípios de São Paulo, São Caetano do Sul, Guarulhos e Campinas (SILVA, 1985; REY, 2008; NEVES, 2005; AMARAL et al., 2006; MORAES, 2009). Segundo o Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, a maior ocorrência da doença é por casos importados, mas 22 municípios ainda registraram casos autóctones. No ano de 2005, por exemplo, foram confirmados 2.352 casos de esquistossomose, dos quais 72,3% eram importados (CVE, 2005).

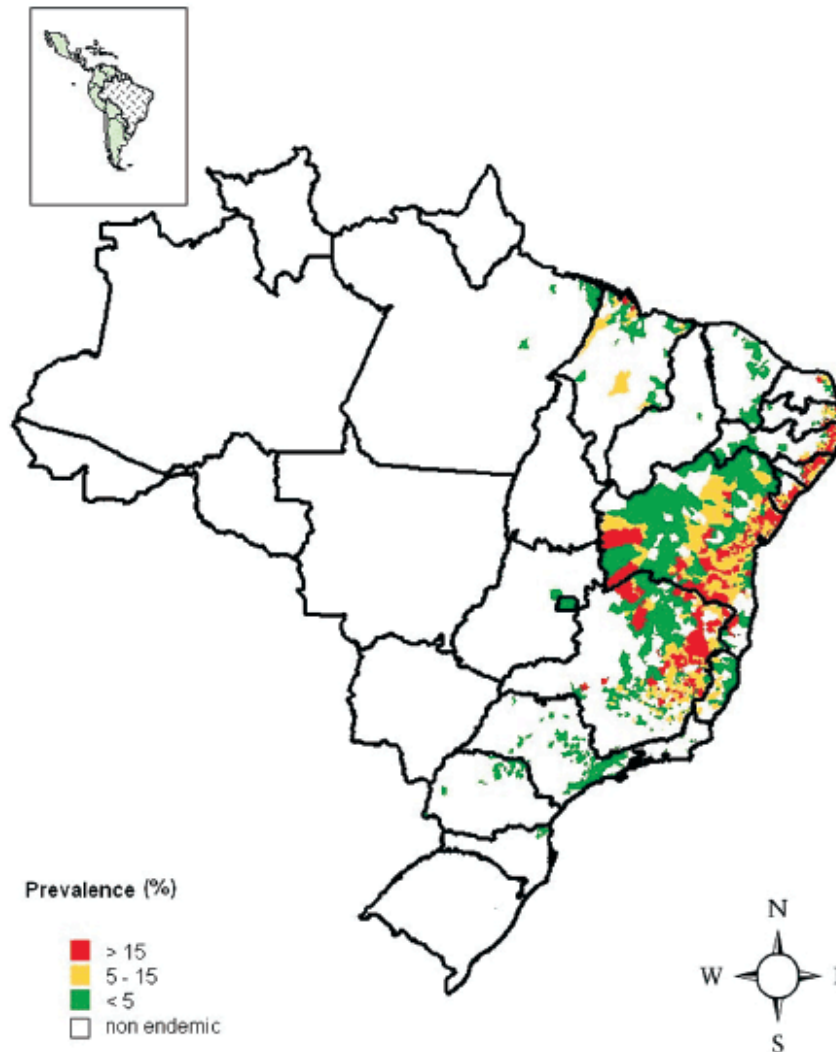


Figura 2. **Distribuição da esquistossomose mansônica no Brasil, de acordo com o nível de prevalência dos municípios.** Distribuição da verminose causada pelo *Schistosoma mansoni*.

Fonte: Amaral et al. (2006).

A esquistossomose mansônica é transmitida por caramujos de água doce, hermafroditas e pertencentes ao gênero *Biomphalaria* da família Planorbidae. Três espécies de *Biomphalaria* são responsáveis pela transmissão da esquistossomose no continente americano: *B. glabrata*, *B. tenagophila* e *B. straminea*. *Biomphalaria glabrata* é o principal vetor da esquistossomose no Brasil e é a espécie mais estudada devido a sua ampla distribuição geográfica e eficiência na suscetibilidade pelo parasita, apresentando altos índices de infecção natural e experimental (MORGAN et al., 2001; PARAENSE, 2001).

Schistosoma mansoni possui uma biologia muito interessante, pois passa por diversas fases e vive em hospedeiros e ambientes diversificados, com uma grande

capacidade de adaptação, multiplicação e resistência. As fases do ciclo biológico do *S. mansoni* compreendem dois períodos de vida parasitária: um no hospedeiro intermediário e outro no hospedeiro definitivo. Entre as fases parasitárias há dois períodos de vida livre em meio aquático: as fases de miracídio e cercária (ROSS et al., 2002; BLANCHARD, 2004; GRYSEELS et al., 2006). *Schistosoma mansoni*, em geral, realizam ciclo assexuado nos moluscos do gênero *Biomphalaria*, enquanto que os espécimes adultos são encontrados nos vasos mesentéricos e no sistema porta de mamíferos das ordens Primates, Rodentia, Artiodactyla e Carnivora. O ciclo de vida do *S. mansoni* está representado na Figura 3.

Os vermes adultos de *S. mansoni* alojam-se aos pares em vênulas terminais do plexo mesentérico inferior que drenam a parede intestinal. A cada dia, cerca de 300 ovos medindo 110-180 µm por 45-70 µm, são eliminados pela fêmea no interior das vênulas. Com base em modelos experimentais, estima-se que entre a metade e um terço desses ovos chegam ao meio externo através das fezes. A inflamação que a presença dos ovos desperta no hospedeiro pode resultar em ruptura da parede da vênula, liberando os ovos nos tecidos perivasculares e, finalmente, na luz intestinal. Cinco anos é a vida média do *S. mansoni*, embora alguns casais possam viver mais de 30 anos eliminando ovos (ROSS et al., 2002; GRYSEELS et al., 2006).

Quando as fezes contendo ovos do parasita entram em contato com a água, os ovos se rompem e liberam os miracídios, forma larvária do helminto que penetra no caramujo. No interior dos moluscos os parasitas se multiplicam dando origem às cercárias, que são liberadas na água após cerca de 30 dias. Penetrando através da pele, a cercária perde a cauda transformando-se em esquistossômulo. Ganhando acesso aos vasos e à circulação sistêmica, os parasitas jovens migram através dos pulmões e do fígado. Cerca de 5 semanas após a infecção, já estando alojados nas veias mesentéricas, os vermes atingem a maturidade sexual e tem início a postura de ovos, de modo que eles aparecem nas fezes cerca de 40 dias após a penetração das cercárias. Dessa forma, no hospedeiro vertebrado, o parasita passa de cercária para esquistossômulo de pele, esquistossômulo pulmonar, verme imaturo (adulto jovem) e verme adulto macho ou fêmea (ROSS et al., 2002; BLANCHARD, 2004; GRYSEELS et al., 2006).

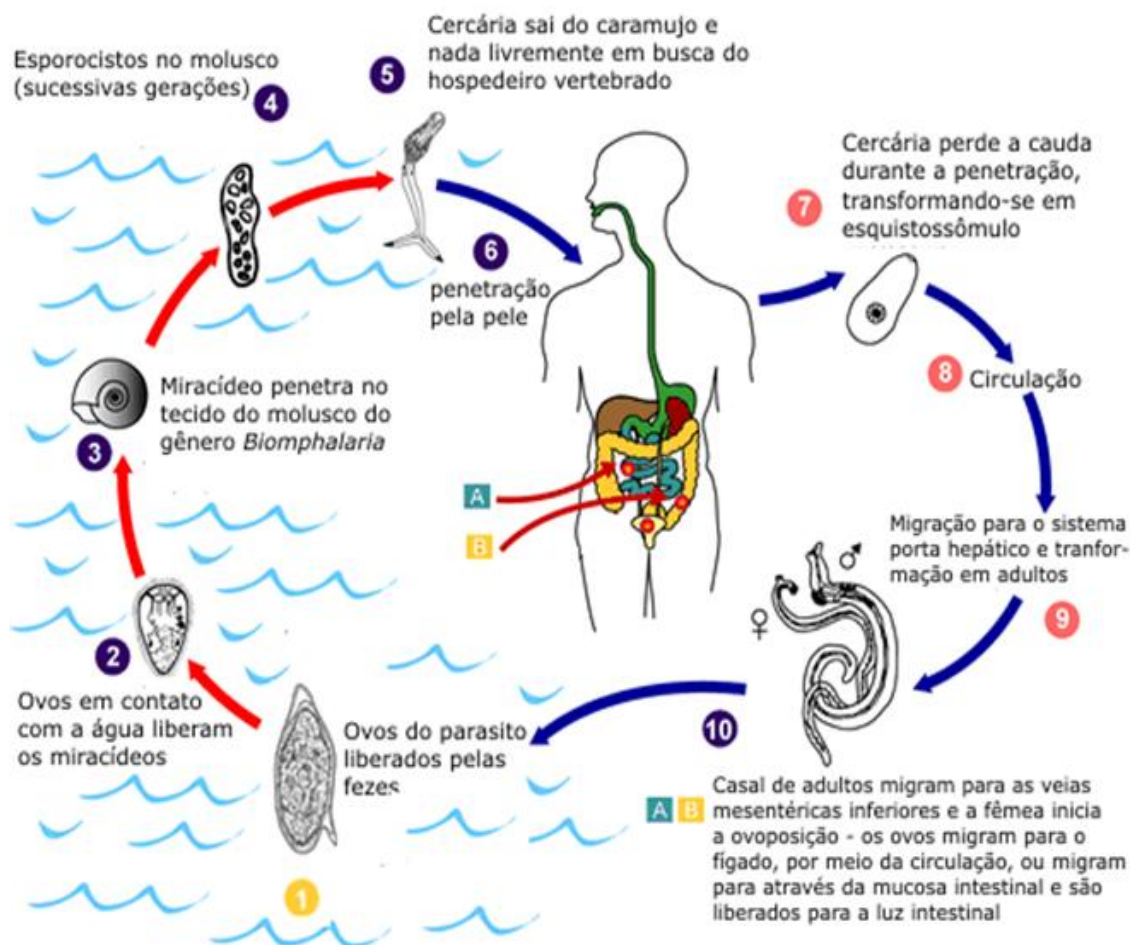


Figura 3. **Ciclo de vida do *Schistosoma mansoni*.**
Fonte: CVE (2005).

Os vários aspectos patogênicos e patológicos observados na esquistossomose mansônica dependem da interação parasito-hospedeiro nas três fases evolutivas e migratórias do verme no hospedeiro definitivo: esquistossômulo, verme adulto e ovo. Não há dúvida que, de longe, os ovos e a reação granulomatosa que os envolvem constituem os principais fatores causadores da morbidade. A infecção por *Schistosoma mansoni* costuma ser oligossintomática com predominância intestinal; mas pode produzir alterações anatomopatológicas cujo caráter e gravidade cobre extensa gama de situações, o que imprime a essa doença grande polimorfismo e, em muitos casos, prognóstico incerto. Assim, a esquistossomose deve ser encarada como uma doença de múltiplos mecanismos, com lesões diretamente ligadas à presença local do agente etiológico (cercárias, esquistossômulos, vermes adultos, ovos), alterações hemodinâmicas, alterações de reatividade imunológica, lesões à distância devidas a imunocomplexos, e alterações gerais sobre o organismo, além de interagir e favorecer outras patologias por agentes infecciosos. Nas formas mais graves, há predominância de hepatoesplenomegalia e fibrose periportal. Entre os vários fatores dos quais a patogenia

da helmintose está ligada, os mais importantes são a carga parasitária, que influencia diretamente no número de ovos, e a resposta do sistema imunológico de cada hospedeiro (BLANCHARD, 2004; WYNN et al., 2004; YOSRY, 2006; GRYSEELS et al., 2006; SECOR, 2006; WILSON et al., 2007).

2.2 Controle da esquistossomose mansônica

O controle da esquistossomose permanece um grande desafio para os países endêmicos. As estratégias de controle baseiam-se em programas públicos de saneamento básico, educação sanitária, controle do hospedeiro intermediário e tratamentos das pessoas infectadas. O impacto econômico da esquistossomose é sentido por vários grupos sociais, principalmente pelos países mais pobres e pelas populações que vivem sob condições mais difíceis. O abastecimento de água tratada, as instalações sanitárias e o destino adequado dos esgotos sanitários são os recursos básicos de saneamento que, associados à educação sanitária, constituem o melhor método de controle da doença em médio e longo prazo. Entretanto, tais medidas estão muito distantes nas áreas endêmicas (BERGQUIST, 2002; BROOKER; CLEMENTS; BUNDY, 2006; FENWICK et al., 2006; STEINMANN et al., 2006). Além disso, conscientizar a população e mudar os seus hábitos não é uma tarefa fácil, uma vez que a população, especialmente mulheres e crianças, depende das coleções hídricas para suas atividades domésticas e pessoais, além de usá-las como áreas de lazer (Figura 4).

A transmissão da esquistossomose ocorre devido à presença de moluscos do gênero *Biomphalaria* infectados nas coleções hídricas, por isso, o combate ao hospedeiro intermediário é importante para o controle da doença. Por outro lado, o controle do caramujo é considerado complexo devido seu alto potencial reprodutivo e capacidade de adaptação em diferentes ambientes. Além disso, esses moluscos hermafroditas são capazes de autofecundação e, portanto, repovoar criadouros em um curto período de tempo. O controle de moluscos pode ser feito com alguns métodos, a saber: a) ambientais, como canalização, aterro, assoreamento, drenagem, limpeza de margens; b) biológicos, com a presença de predadores como, por exemplo, peixes e aves, além de microorganismos que podem esterilizar os caramujos e; c) químicos, como adição de substâncias moluscidas. Na prática, no entanto, esses métodos de controle são complexos, dispendiosos, causam alterações no ambiente e dificilmente são empregados nas áreas endêmicas (TELES e CARVALHO, 2008).



Figura 4. **Área que comumente está associado à transmissão da esquistossomose.** Segundo a OMS é o local que normalmente está associado à transmissão da esquistossomose em diversas regiões do mundo.
Fonte: WHO (2009).

Associada à luta antivetorial, ao saneamento do meio e a outras medidas práticas, a quimioterapia é, no entanto, a forma mais eficaz no controle da esquistossomose (FENWICK et al., 2003; HOTEZ et al., 2010; ZHANG et al., 2010). O tratamento desta parasitose sempre foi limitado pela dificuldade de serem encontrados quimioterápicos que exibissem alta eficácia e grande tolerabilidade. No início, na década de 1910, foi utilizado o tártaro emético (tartarato de antimônio e potássio). Em seguida, vários sais de antimônio foram introduzidos em uso clínico, a saber, dissulfonato-bis-pirocatecol de sódio e antimônio (Stibofen), gluconato de antimônio e sódio (Tiofam) e tiomalato de antimônio e sódio (Anthiomaline) administrados por via intramuscular ou intravenosa (CIOLI; PICA-MATTOCCIA; ARCHER, 1995; CIOLI, 1998). Os derivados antimoniais, que foram a base da quimioterapia da esquistossomose durante quase 50 anos, apesar de atuarem com eficácia contra as três principais espécies do gênero *Schistosoma*, o *S. mansoni*, o *S. haematobium* e o *S. japonicum*, deixaram de ser usados no tratamento desta helmintose, por ocasionarem inúmeros efeitos colaterais e tóxicos, com alterações nas células sanguíneas, além de, não raramente, ocorrência de morte súbita (CIOLI; PICA-MATTOCCIA; ARCHER, 1995; CIOLI, 1998).

Após a Segunda Guerra Mundial, o cloridrato de 1-N-dietil-amino-etil-amino-4-metil-9-tioxantona, a lucantona (miracil D), passou a ser o primeiro esquistossomicida conhecido de uso oral, mas apenas na década de 1960 houve um avanço na terapia da esquistossomose com o surgimento da hicantona, do niridazol, dos nitrofuranos e do metrifonato. A hidrometilação da lucantona deu origem ao fármaco ativo por via oral e dose única, o 1-N-b-dietil-amino-etil-amino-4-(hidroximetil)-9-tioxantona, a hicantona,

com eficácia, especificamente, contra o *S. mansoni* e o *S. haematobium*. Entretanto, efeitos tóxicos e graves apareceram com o uso da hancantona (Etreinol), causando óbitos, inclusive no Brasil, por lesões hepáticas agudas, o que, portanto, deixou a terapêutica da esquistossomose sem opção (ANDRADE et al., 1974). O niridazol (Ambilhar), outro fármaco de uso oral e eficaz contra *S. haematobium* e *S. japonicum*, exigia administração por cerca de uma semana; no entanto, apresentava baixa tolerância, especialmente causando convulsão, alucinação e outros efeitos indesejáveis sobre o sistema nervoso central, além de lesões hepáticas e renais. O niridazol também apresentou mutagenicidade, carcinogenicidade, ação imunossupressora e, por conta disso, teve seu uso proscrito (KATZ, 1977; CIOLI; PICA-MATTOCCIA; ARCHER, 1995). Ainda na década de 1960, dois compostos surgiram para o tratamento da esquistossomose: os nitrofuranos e o metrifonato. Os nitrofuranos são antimicrobianos de amplo espectro e foram utilizados pelos chineses em pessoas infectadas com *S. japonicum*; entretanto, a ação esquistossomicida era somente em doses que apresentavam toxicidade ao hospedeiro e, portanto, logo deixou de ser utilizado. No mesmo período, o metrifonato, um organofosforado inibidor de acetilcolinesterase, passou a ser utilizado; mas seu uso, que ainda persiste até os dias de hoje, tem sido limitado aos casos de esquistossomose urinária (CIOLI; PICA-MATTOCCIA; ARCHER, 1995).

Na década de 1970, funcionários da indústria farmacêutica Pfizer (Sandwich, Inglaterra) descreveram uma série de derivados 2-aminometil-tetra-hidroquinolínicos que apresentaram ação marcante esquistossomicida, sendo que o mais promissor foi o UK-3883. Esse composto, além de ação curativa em dose oral única, apresentou também atividade profilática e ação contra todos os estágios em camundongos. A hidroxilação do grupo 6-metil deu origem ao UK 4271, posteriormente denominado oxamniquina, na qual em dose oral única apresenta elevada atividade curativa contra *S. mansoni* em roedores e primatas. Em todos os hospedeiros, os vermes machos mostraram-se mais susceptíveis à droga do que as fêmeas. O novo esquistossomicida recebeu o nome comercial de Mansil[®], que é uma mistura das palavras "mansoni" e "Brasil", onde foram realizados os primeiros ensaios clínicos com essa droga. Ensaios clínicos no Brasil mostraram que a dose oral única de 15 mg/kg a 20 mg/kg apresentava boa tolerância, poucos efeitos tóxicos e índice de cura de até 90% nos pacientes. Apesar do registro de alguns efeitos colaterais como tonturas, náuseas, cefaléia e sonolência, os ensaios clínicos demonstraram boa aceitação pela população pesquisada e impacto imediato sobre as manifestações clínicas, além de reduzir a prevalência da parasitose. Dessa forma, assim, esses resultados favoráveis permitiram que o fármaco pudesse ser aplicado a milhares de pessoas, sem grandes riscos, pelo Ministério da Saúde brasileiro por iniciativa do Programa Especial de Controle da Esquistossomose (PECE). Após mais de 13 milhões de

tratamentos realizados nas áreas endêmicas de esquistossomose pode-se concluir que a oxamniquina é um fármaco eficaz para tratamento individual ou em larga escala, mas chama a atenção que seu preço elevado é um fator limitante a sua maior disseminação, principalmente como medida de saúde pública. A oxamniquina é ineficaz nas outras espécies de *Schistosoma* e seu uso ficou mais direcionado aos países da América do Sul, principalmente o Brasil. A oxamniquina é mais ativa para eliminar os machos do que as fêmeas do parasita, no entanto as fêmeas que sobrevivem ao tratamento deixam de colocar ovos, cessando assim a progressão da doença. A oxamniquina provoca o desprendimento dos parasitas dos seus lugares de fixação no interior das veias mesentéricas e são arrastados então até o fígado onde são destruídos. O mecanismo de ação da oxamniquina parece estar relacionado com sua capacidade de inibição da síntese de ácidos nucléicos nos vermes. Diversos relatos de resistência, efeitos colaterais consideráveis, alto custo e especificidade somente com uma espécie de esquistosoma estão tornando o uso da oxamniquina cada vez mais restrito (CIOLI; PICA-MATTOCCIA; ARCHER, 1993, 1995).

Na década de 1970, ainda, iniciaram-se estudos conjuntos entre os laboratórios Bayer e Merck com derivados de pirazinoisoquinolínicos como antiparasitários. Após síntese de mais de quatrocentos compostos o mais promissor revelou ser o {2-(ciclohexilcarbonil)-1,2,3,6,7,11b-hexa-hidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolina-4-one}, praziquantel. Além da atividade tóxica em cestóides e trematóides, o praziquantel foi o primeiro fármaco que mostrou atividade acentuada, por via oral ou intramuscular, em dose única, contra todas as espécies de *Schistosoma* que acometem o homem. A ação anti-helmíntica do praziquantel deve-se provavelmente na alteração dos canais de Ca^{2+} dos esquistossomos, aumentando a permeabilidade da membrana do helminto a certos cátions monovalentes e divalentes, principalmente o cálcio, o que leva à intensificação da atividade muscular, seguida por contração e paralisia espástica. Como consequência, os helmintos se separam dos tecidos do hospedeiro e são rapidamente deslocados das veias mesentéricas para o fígado e, após algumas horas, há vacuolização em diferentes partes do tegumento. Assim, são três as principais ações do praziquantel sobre os vermes: contração muscular, lesão do tegumento e alterações metabólicas. Atualmente, o praziquantel é o único fármaco recomendado pela OMS (MEHLHORN et al., 1981; DOENHOFF; KIMANI; CIOLI, 2000; DOENHOFF; CIOLI; UTZINGER, 2008; CIOLI e PICA-MATTOCCIA, 2003; WHO, 1985, 2002).

Nos últimos 30 anos houve uma significativa melhora na eficiência terapêutica do tratamento contra a esquistossomose com a introdução do praziquantel, que, administrado em dose única, por via oral, apresenta atividade terapêutica elevada. O tratamento com praziquantel (40 mg/kg a 60 mg/kg, dependendo da espécie de *Schistosoma*) é eficaz na redução da morbidade, porém os resultados com o uso dessa

droga têm sido menos promissores do que o esperado. Além de não atuar nas formas jovens do parasita, existem relatos de resistência ao fármaco (BENNET et al., 1997; CIOLI et al., 2000; LIANG et al., 2001; DOENHOFF; KIMANI; CIOLI, 2000; DOENHOFF et al., 2002; CIOLI e PICA-MATTOCCIA, 2003; GRYSEELS et al., 2001; FENWICK e WEBSTER, 2006).

A população que reside em área endêmica de esquistossomose precisa ser submetida a tratamentos sequenciais, existindo, portanto, a possibilidade da seleção de linhagens de *S. mansoni* resistentes aos fármacos. Rogers e Bueding (1971) demonstraram, pela primeira vez, a existência de uma linhagem de *S. mansoni* resistente a um agente esquistossomicida; no caso, a hicantona. No Brasil, a resistência à hicantona foi relatada pela primeira vez por Katz et al. (1973). Vários estudos posteriores confirmaram a presença de linhagens resistentes aos agentes esquistossomicidas, incluindo oxamniquina e praziquantel (DIAS et al., 1978; De SOUZA DIAS; de JESUS PEDRO; DEBERALDINI, 1982; COLES et al., 1987; CIOLI; PICA-MATTOCCIA; ARCHER, 1993; FALLON e DOENHOEF, 1994; ISMAIL et al., 1996, 1999; COELHO; LIMA e SILVA; NOGUEIRA-MACHADO, 1997; CONCEIÇÃO; ARGENTO, CORRÊA, 2000; LIANG et al., 2001; WILLIAN et al., 2001).

O desenvolvimento de tolerância ou resistência ao praziquantel justifica a pesquisa e produção de novas drogas para prevenção e cura da esquistossomose. De fato, desde a descoberta do praziquantel nos anos 1970, pouco avanço terapêutico foi alcançado. Estudos nos anos 1980 demonstram atividade esquistossomicida promissora do imunossupressor ciclosporina A (BOUT; DESLÉE; CAPRON, 1984, 1986; CHAPPELL et al., 1987). Entretanto, investigações ainda estão sendo realizadas com o intuito de elucidar o mecanismo de ação e possíveis efeitos adversos (CIOLI, 1998). No início da década de 1980, a artemisina, uma lactona sesquiterpênica obtida das folhas de *Artemisia annua*, e derivados, especialmente o arteméter e o artenusato, foram utilizados como agente esquistossomicida na China, inicialmente com o *S. japonicum*; posteriormente, ficou demonstrado que os compostos possuem atividade esquistossomicida contra as outras espécies que parasitam o homem (XIAO et al., 2002; UTZINGER et al., 2001, 2003). Diferentemente da oxamniquina e do praziquantel, a atividade dos derivados de artemisina é maior nas formas jovens do que nos vermes adultos (XIAO et al., 2002). Por apresentar atividade acentuada contra vermes imaturos, o arteméter vem sendo ensaiado, em áreas endêmicas, como droga profilática na esquistossomose; mas com atenção, pois o arteméter é um importante antimalárico e seu uso inapropriado poderá causar o aparecimento de resistência nos agentes etiológicos da malária (CHIPPAUX et al., 2003; FENWICK et al., 2003; UTZINGER et al., 2001, 2003; KEISER et al., 2009).

No século XXI, intensificou-se a busca por novos compostos com características esquistossomicidas, mas ainda falta a avaliação na terapêutica clínica (Tabela 1). Abdulla et al. (2007) mostraram que o vinil sulfona K11777, um inibidor de cisteíno protease, possui interessante efeito esquistossomicida. Esses inibidores de proteases também são potenciais fármacos para a doença de Chagas (BARR et al., 2005). Embora tenha mostrado redução significativa da carga parasitária de camundongos infectados, o mecanismo de ação e possíveis efeitos adversos precisam ser investigados durante a terapêutica experimental (ABDULLA et al., 2007). No mesmo ano de 2007, foram assinalados que os antimaláricos trioxolanos possuem considerável atividade esquistossomicida (XIAO et al., 2007). Posteriormente, Sayed et al. (2008) descreveram que oxadiazóis são esquistossomicidas quando administrados, diariamente, por até cinco dias, em camundongos infectados com *S. mansoni*. A mefloquina, um aminoálcool usado como antimalárico, é um composto promissor, pois apresenta efeito esquistossomicida em parasitas jovens e adultos quando administrados por via oral em camundongos (VAN NASSAUW et al., 2008; KEISER et al., 2009). Mais recentemente, El Ridi et al. (2010) mostraram, em *S. mansoni* e *S. haematobium*, que o ácido araquidônico apresenta propriedade esquistossomicida. Finalmente, em 2011 foi mostrado que a miltefosina, um importante fármaco para o tratamento de leishmaniose, também reduz a carga parasitária de camundongos com esquistossomose mansônica (EISSA et al., 2011). Na Tabela 1 está uma lista de compostos esquistossomicidas utilizados na terapêutica experimental ou clínica da esquistossomose.

Considerando a dificuldade na descoberta de esquistossomicidas, a alternativa pode estar nos produtos naturais. De fato, a atividade anti-helmintica de plantas é bem conhecida na medicina tradicional em muitas regiões do mundo. Extratos de diferentes partes de plantas ou de seus frutos são preparados por curandeiros, que representam o conhecimento empírico e cultural em comunidades do mundo inteiro (NDAMBA et al., 1994; CLARK; APPLETON; KVALSVIG, 1997; SPARG et al., 2000; MOLGAARD et al., 2001). Na Ásia e África existem diversas evidências de que preparados como esses são eficazes contra parasitas, o que destaca a fitoterapia como uma ferramenta em potencial para o controle das parasitoses. O modo de ação ou substância química que causa dano ao parasita foi muito pouco investigado. São necessários, portanto, mais estudos para confirmar o real valor terapêutico dessas plantas no tratamento das doenças parasitárias (NDAMBA et al., 1994; CLARK; APPLETON; KVALSVIG, 1997; SPARG et al., 2000; MOLGAARD et al., 2001). Nesse contexto, a busca por extratos e compostos naturais com propriedades esquistossomicidas tem aumentado nos últimos anos. A tabela 2 apresenta uma lista de extratos ou compostos naturais que são tóxicos, in vitro, para os esquistossomos.

Tabela 1 - **Compostos com características esquistossomicidas usados na terapêutica experimental ou clínica da esquistossomose**

Data*	Compostos	Observações
1918	Antimoniais ^a	Altamente tóxicos
1920	Emetina ^a	Moderadamente efetivo; tóxico
1960	Metrifonato ^a	Ainda usado em <i>S. haematobium</i>
1962	Nitrofuranos ^a	Moderadamente efetivo
1962	Lucantona ^a	Substituído pela hicantona
1964	Niridazol ^a	Oral; moderadamente efetivo
1965	Hicantona ^a	Uso descontinuado por mutagenicidade
1969	Oxamniquina ^a	Ainda usado em <i>S. mansoni</i>
1971	Tubercidina ^a	Ativo em animais; nenhum teste em humanos
1976	Amoscanato ^a	Amplamente testado na China; tóxico
1977	Praziquantel ^a	Fármaco de escolha para todas as esquistossomoses
1978	Ro 11-3128 ^a	Benzodiazepínico: efetivo em vermes imaturos
1978	Oltipraz ^a	Uso descontinuado por causar problemas na unha
1981	Ciclosporina A ^a	Ativo em animais; nenhum teste em humanos; curativo e profilático
1984	9-Acridanona-hidrazona ^a	Ativo em animais; nenhum teste em humanos
1980	Artemisina ^b	Moderadamente efetivo; baixa solubilidade
1982	Arteméter ^b	Efetivo em vermes imaturos
1983	Artenusato ^b	Efetivo em vermes imaturos
2007	Vinil sulfona K11777 ^c	Ativo em animais; nenhum teste em humanos
2007	Trioxalanos ^d	Moderadamente efetivo em parasitas jovens e adultos; ativo em animais; nenhum teste em humanos
2008	Oxadiazóis ^e	Moderadamente efetivo em parasitas jovens e adultos; ativo em animais; nenhum teste em humanos
2008	Mefloquina ^{f,g}	Oral; efetivo em parasitas jovens e adultos; ativo em animais; nenhum teste em humanos
2010	Ácido aracdônico ^h	Oral; efetivo em parasitas jovens e adultos; ativo em animais; nenhum teste em humanos
2011	Miltefosina ⁱ	Oral; efetivo em parasitas jovens e adultos; ativo em animais; nenhum teste em humanos

* Data da publicação ou início dos ensaios.

^a(CIOLI, 1998). ^b(UTZINGER et al., 2001). ^c(ABDULLA et al., 2007). ^d(XIAO et al., 2007). ^e(SAYED et al., 2008). ^f(Van NASSAUW et al., 2008). ^g(KEISER et al., 2009). ^h(EL RIDI et al., 2010). ⁱ(EISSA et al., 2011).

Tabela 2 - Extratos ou compostos naturais com efeito esquistossomicida, in vitro, em *Schistosoma mansoni*

Data*	Extrato/ Composto	Vegetal	Nome popular	Observações
2001	Extrato de caule e raiz ^a	<i>Abrus precatorius</i> L. (Fabaceae)	Jequiriti, olho-de-pombo, olho-de-cabra	Ativo em esquistossômulos recém-transformados (caule 1.500 µg/ml e raiz 600 µg/ml); nenhum teste de citotoxicidade
2001	Extrato da casca de caule ^a	<i>Elephantorrhiza goetzei</i> Harms (Mimosaceae).	---	Ativo em esquistossômulos recém-transformados (800 µg/ml); nenhum teste de citotoxicidade
2001	Extrato de folha e casca da raiz ^a	<i>Ozoroa insignis</i> Del. (Anacardiaceae)	---	Ativo em esquistossômulos recém-transformados (folha 33.800 µg/ml e caule 25.300 µg/ml); nenhum teste de citotoxicidade
2005	Extrato de rizoma ^b	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe (Zingiberaceae)	Gengibre, mangaratá	Machos mais susceptíveis que as fêmeas; redução na oviposição; nenhum teste em esquistossômulos
2005	Extrato de semente ^c	<i>Nigella sativa</i> L. (Ranunculaceae)	Alprive, cominho, diabo-na-mata	Machos mais susceptíveis que as fêmeas; redução na oviposição; nenhum teste em esquistossômulos
2009	Extratos e compostos de folha ^d	<i>Zanthoxylum naranjillo</i> Griseb (Rutaceae)	Juva, naranjillo, tembetari	Ativo em vermes adultos; reduz a oviposição; nenhum teste em esquistossômulos
2009	Curcumina Isolado de rizoma ^e	<i>Curcuma longa</i> L. (Zingiberaceae)	Gengibre, açafraão, cúrcuma	Ativo em vermes adultos; reduz a oviposição; nenhum teste em esquistossômulos
2010	Óleo essencial de folha ^f	<i>Baccharis dracunculifolia</i> DC. (Asteraceae)	Alecrim do campo	Ativo em vermes adultos; nenhum teste em esquistossômulos
2010	Floroglucínóis (aspidina, aspidinol, ácido flavaspídico e desaspidina) obtidos do rizoma ^g	<i>Dryopteris</i> sp (Dryopteridaceae)	Samambaia	Ativo em vermes adultos; reduz a oviposição; nenhum teste em esquistossômulos
2011	Óleo essencial ^h	<i>Ageratum conyzoides</i> L. (Asteraceae)	Mentrato	Ativo em vermes adultos; reduz a oviposição; nenhum teste em esquistossômulos

* Data da publicação.

^a(MØLGAARD et al., 2001). ^b(SANDERSON; BARTLETT; WHITFIELD, 2005). ^c(MOHAMED et al., 2005). ^d(BRAGUINE et al., 2009). ^e(MAGALHÃES et al., 2009). ^f(PARREIRA et al., 2010). ^g(MAGALHÃES et al., 2010). ^h(de MELO et al., 2011).

As estratégias da quimioterapia podem ser direcionadas para toda a população de uma determinada área endêmica (quimioterapia em massa) ou segmentos da população (quimioterapia dirigida). A disponibilidade de apenas um fármaco para o tratamento de dezenas de milhões de pessoas com esquistossomose é um fato preocupante nos últimos anos. É possível que com o advento do praziquantel, associado à ocorrência da esquistossomose em países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, o que implica, portanto, na baixa capacidade de compra, tenha feito com que as indústrias farmacêuticas não se interessem em promover investimentos vultosos para descobrir novos fármacos contra essa importante parasitose (TOUILLER et al., 2002; HOTEZ et al., 2007). Nesse sentido, a OMS classificou a esquistossomose como uma doença negligenciada (REMME et al., 2002; FENWICK et al., 2003; CAFFREY, 2007). E, de fato, a falha no sistema em vigor para desenvolver novos fármacos de interesse foi enfatizada pela organização não governamental *Médecins Sans Frontières* (MSF, em português: Médicos Sem Fronteiras), que salientou a necessidade de haver novas iniciativas, envolvendo órgãos públicos, instituições de pesquisas e unidades de produção. A organização MSF destinou os recursos recebidos pelo Prêmio Nobel da Paz, em 1999, ao desenvolvimento de um modelo alternativo de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos para tratar as doenças negligenciadas. Como resultado dessa ação, em 2003, sete organizações de diferentes países uniram esforços para fundar a iniciativa *Drugs for Neglected Diseases initiative* (DNDi, em português: Medicamentos para Doenças Negligenciadas).

Acredita-se que a alternativa pode estar na exploração dos produtos naturais (BLEICHER et al., 2003). Tendo em vista a biodiversidade no território brasileiro, o Bioprospecta, em associação com o Programa Biota/FAPESP, iniciou um programa que procura drogas potenciais no tratamento de doenças tropicais e outras patologias. Os estudos de bioprospecção visam à descoberta de produtos biologicamente ativos (como esquistossomicidas), esperando contribuir para programas de desenvolvimento auto-sustentável, pelo uso de produtos naturais. Nesse sentido, a triagem de compostos e extratos esquistossomicidas *in vitro* apresenta uma abordagem inicialmente importante.

Neste trabalho é apresentado o efeito de 4 compostos isolados de espécies vegetais, 1 composto isolado da pele de anfíbio e 6 extratos etanólicos obtidos de vegetais em adultos e esquistossômulos de *Schistosoma mansoni*. Os resultados e discussões estão divididos em 6 partes, sendo complementados por 3 artigos que estão anexados no final do manuscrito.

6 CONCLUSÃO

1. Todos os compostos e extratos ensaiados causaram alterações na viabilidade das diferentes fases evolutivas do *Schistosoma mansoni* (esquistossômulos recém-transformados, 1, 3, 5 e 7 dias de idade; e adultos, machos e fêmeas com 49 dias de idade). Os compostos e extratos reduziram a motilidade e causaram a morte dos parasitas de forma diretamente dependente da concentração, do tempo de incubação e da fase evolutiva do verme.

2. Considerando os compostos e extratos ensaiados, a amida piplartina, o peptídeo dermaseptina e o extrato das folhas de *Piper tuberculatum* foram os que apresentaram efeito esquistossomicida em menor concentração para os vermes adultos e esquistossômulos. No geral, a atividade helminticida dos produtos naturais em esquistossômulos ocorreu em concentrações menores do que o observado com o praziquantel.

3. A autofluorescência dos esquistossomos permite a análise morfológica do parasita por microscopia confocal sem a presença de um fluoróforo. Desta forma, a contagem de tubérculos em parasitas machos é um modelo experimental que avalia, quantitativamente, o efeito de drogas no tegumento do *Schistosoma mansoni*.

4. Nas concentrações letais, os compostos, exceto grandisina, e extratos causaram alterações morfológicas no tegumento dos esquistossômulos e adultos. A análise quantitativa, feita por microscopia confocal em vermes adultos, revelou que os danos nos tubérculos ocorrem de forma dose-dependente.

5. Os extratos e compostos causaram contração nos esquistossômulos, independentemente da idade, previamente ao efeito antiparasitário.

6. Nas concentrações subletais, exceto grandisina e o extrato de *Piper gaudichaudianum*, os compostos e extratos causaram redução na oviposição dos parasitas, de forma diretamente dependente da concentração. Os compostos dermaseptina e epiisopiloturina, assim como o extrato das folhas de *Piper crassinervium* inibiram, em quase 100%, a postura das fêmeas.

7. Nas concentrações letais para adultos e esquistossômulos, os compostos e extratos não apresentam toxicidade para células de mamífero (células Vero). Em alguns casos, a viabilidade celular foi reduzida somente em concentrações aproximadamente dez vezes superior à dose mínima capaz de matar 100% dos parasitas. Por outro lado, o praziquantel é citotóxico na concentração letal para os esquistossômulos.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS*

ABDULLA, M. H.; LIM, K. C.; SAJID, M.; MCKERROW, J. H.; CAFFREY, C. R. Schistosomiasis mansoni: novel chemotherapy using a cysteine protease inhibitor. **PLoS Med.**, v. 4, p. e14, 2007.

ABDULLA, M. H.; RUELAS, D. S.; WOLFF, B.; SNEDECOR, J.; LIM, K. C.; XU, F.; RENSLO, A. R.; WILLIAMS, J.; MCKERROW, J. H.; CAFFREY, C. R. Drug discovery for schistosomiasis: hit and lead compounds identified in a library of known drugs by medium-throughput phenotypic screening. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 3, p. e478, 2009.

AHN, Y. J.; LEE, S. B.; LEE, H. S.; KIM, G. H. Insecticidal and acaricidal activity of carvacrol and beta-thujaplicine derived from *Thujopsis dolabrata* var. *hondai* sawdust. **J. Chem. Ecol.**, v. 24, p. 81-90, 1998.

AMARAL, R.; TAUILL, P. L.; LIMA, D. D.; ENGELS, D. An analysis of the impact of the schistosomiasis control programme in Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 101, p. 79-85, 2006. Suppl. 1.

ANDRADE, Z. A.; dos SANTOS, H. A.; BOROJEVIC, R.; GRIMAUD, J. A. Lesões hepáticas produzidas por hycanthone (Etrenol). **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo**, v. 16, p. 160-170, 1974.

ANDRADE-NETO, M.; SILVEIRA, E. R.; BRAZ-FILHO, R.; GAMBARDELA, M. T. P.; SANTOS, R. H. A. 24-methyl-25-ethyl-dammarane derivatives from *Pilocarpus spicatus*. **Phytochemistry**, v. 35, p. 739-743, 1994.

ARAÚJO, N.; KOHN, A.; OLIVEIRA, Á. A.; KATZ, N. *Schistosoma mansoni*: ação da lovastatina no modelo murino. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 35, p. 35-38, 2002.

AURIAULT, C.; OUAISSI, M. A.; TORPIER, G.; EISEN, H.; CAPRON, A. Proteolytic cleavage of IgG bound to the Fc receptor of *Schistosoma mansoni* schistosomula. **Parasite Immunol.**, v. 3, p. 33-44, 1981.

AURIAULT, C.; PIERCE, R.; CESARI, I. M.; CAPRON, A. Neutral protease activities at different developmental stages of *Schistosoma mansoni* in mammalian hosts. **Comp. Biochem. Physiol. B**, v. 72, p. 377-384, 1982.

BARR, S. G.; WARNER, K. L.; KORNREIC, B. G.; PISCITELLI, J.; WOLFE, A. A cysteine protease inhibitor protects dogs from cardiac damage during infection by *Trypanosoma cruzi*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 49, p. 5160-5161, 2005.

BASCH, P. F. Cultivation of *Schistosoma mansoni* in vitro. I. Establishment of cultures from cercariae and development until pairing. **J. Parasitol.**, v. 67, p. 179-185, 1981a.

BASCH, P. F. Cultivation of *Schistosoma mansoni* in vitro. II. Production of infertile eggs by worm pairs cultured from cercariae. **J. Parasitol.**, v. 67, p. 186-190, 1981b.

BASCH P. F.; HUMBERT R. Cultivation of *Schistosoma mansoni* in vitro. III. Implantation of cultured worms into mouse mesenteric veins. **J. Parasitol.**, v. 67, p. 191-195, 1981.

* De acordo com:
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMA TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

BATISTA, J. M. Jr.; LOPES, A. A.; AMBRÓSIO, D. L.; REGASINI, L. O.; KATO, M. J.; BOLZANI, V. DAS.; CICALI, R. M. B.; FURLAN, M. Natural chromenes and chromene derivatives as potential anti-trypanosomal agents. **Biol. Pharm. Bull.**, v. 31, p. 538-540, 2008.

BERGQUIST, N. R. Schistosomiasis vaccine development: progress and prospects. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 93, p. 95-101, 1998. Suppl. 1.

BERGQUIST, N. R. Schistosomiasis: from risk assessment to control. **Trends Parasitol.**, v. 18, p. 309-314, 2002.

BERGQUIST, N. R.; Leonardo, L. R.; Mitchell, G. F. Vaccine-linked chemotherapy: can schistosomiasis control benefit from an integrated approach? **Trends Parasitol.**, v. 21, p. 112-117, 2005.

BEZERRA, D. P. **Potencial anticâncer da piplartina e piperina, amidas isoladas de plantas do gênero Piper**, 2005. 140 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2005.

BEZERRA, D. P.; PESSOA, C.; DE MORAES, M. O.; SILVEIRA, E. R.; LIMA, M. A.; ELMIRO, F. J.; COSTA-LOTUFO, L. V. Antiproliferative effects of two amides, piperine and piplartine, from *Piper* species. **Z. Naturforsch. C**, v. 60, p. 539-543, 2005.

BEZERRA, D. P.; CASTRO, F.O.; ALVES, A. P.; PESSOA, C.; MORAES, M. O.; SILVEIRA, E. R.; LIMA, M. A.; ELMIRO, F. J.; COSTA-LOTUFO, L. V. In vivo growth-inhibition of Sarcoma 180 by piplartine and piperine, two alkaloid amides from *Piper*. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 39, p. 801-807, 2006.

BEZERRA, D. P.; MILITÃO, G. C.; DE CASTRO, F. O.; PESSOA, C.; DE MORAES, M. O.; SILVEIRA, E. R.; LIMA, M. A.; ELMIRO, F. J.; COSTA-LOTUFO, L. V. Piplartine induces inhibition of leukemia cell proliferation triggering both apoptosis and necrosis pathways. **Toxicol. in Vitro**, v. 21, p.1-8, 2007.

BEZERRA, D. P.; DE CASTRO, F. O.; ALVES, A. P.; PESSOA, C.; DE MORAES, M. O.; SILVEIRA, E. R.; LIMA, M. A.; ELMIRO, F. J.; DE ALENCAR, N. M.; MESQUITA, R. O.; LIMA, M. W.; COSTA-LOTUFO, L. V. In vitro and in vivo antitumor effect of 5-FU combined with piplartine and piperine. **J. Appl. Toxicol.**, v. 28, p. 156-163, 2008.

BHUNIA, A. K.; WAMPLER, J. L. Animal and cell culture models for foodborne bacterial pathogens. In: FRATAMICO, P. M.; BHUNIA, A. K.; SMITH, J. L. **Foodborne pathogens: microbiology and molecular biology**. Norfolk, UK: Caister Academic Press, 2005. p. 15-32.

BLANCHARD, T. J. Schistosomiasis. **Travel Med. Infect. Dis.**, v. 2, p. 5-11, 2004.

BLANTON, R. E.; LICATE, L. S. Developmental regulation of protein synthesis in schistosomes. **Mol. Biochem. Parasitol.**, v. 51, p. 201-208, 1992.

BLEICHER, K. H.; BÖHM, H. J.; MÜLLER, K.; ALANINE, A. I. Hit and lead generation: beyond high-throughput screening. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 2, p. 369-378, 2003.

BOISSIER, J.; COSLÉDAN, F.; ROBERT, A.; MEUNIER, B. In vitro activities of trioxaquines against *Schistosoma mansoni*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 53, p. 4903-4906, 2009.

BODIWALA, H. S.; SINGH, G.; SINGH, R.; DEY, C. S.; SHARMA, S. S.; BHUTANI, K. K.; SINGH, I. P. Antileishmanial amides and lignans from *Piper cubeba* and *Piper retrofractum*. **J. Nat. Med.**, v. 61, p. 418-421, 2007.

BOUT, D. T.; DESLÉE, D.; CAPRON, A. Protection against schistosomiasis produced by cyclosporine A. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 33, p. 185-186, 1984.

BOUT, D.; DESLÉE, D.; CAPRON, A. Antischistosomal effect of cyclosporin A: cure and prevention of mouse and rat schistosomiasis mansoni. **Infect. Immun.**, v. 52, p. 823-827, 1986.

BRAGUINE, C. G.; COSTA, E. S.; MAGALHÃES, L. G.; RODRIGUES, V.; DA SILVA FILHO, A. A.; BASTOS, J. K.; SILVA, M. L.; CUNHA, W. R.; JANUÁRIO, A. H.; PAULETTI, P. M. Schistosomicidal evaluation of *Zanthoxylum naranjillo* and its isolated compounds against *Schistosoma mansoni* adult worms. **Z. Naturforsch. C**, v. 64, p. 793-797, 2009.

BRAND, G. D.; LEITE, J. R.; SILVA, L. P.; ALBUQUERQUE, S.; PRATES, M. V.; AZEVEDO, R. B.; CARREGARO, V.; SILVA, J. S.; SÁ, V. C.; BRANDÃO, R. A.; BLOCH, C. Jr. Dermaseptins from *Phyllomedusa oreades* and *Phyllomedusa distincta*. Anti-Trypanosoma cruzi activity without cytotoxicity to mammalian cells. **J. Biol. Chem.**, v. 277, p. 49332-49340, 2002.

BRAND, G. D.; LEITE, J. R.; DE SÁ MANDEL, S. M.; MESQUITA, D. A.; SILVA, L. P.; PRATES, M. V.; BARBOSA, E. A.; VINECKY, F.; MARTINS, G. R.; GALASSO, J. H.; KUCKELHAUS, S. A.; SAMPAIO, R. N.; FURTADO, J. R. JR.; ANDRADE, A. C.; BLOCH, C. Jr. Novel dermaseptins from *Phyllomedusa hypochondrialis* (Amphibia) **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 347, p. 739-746, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica e controle da mielorradiculopatia esquistossomótica**. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Gabinete do Ministro: Portaria Nº 104 de 25 de janeiro de 2011. **Diário Oficial da União**. Brasília, DF, n. 18, 26 de jan. 2011. Seção 1. p. 37-38.

BRAZ-FILHO, R.; SOUZA, M. P.; MATOS, M. E. O. Piplartine-dimer A, a new alkaloid from *Piper tuberculatum*. **Phytochemistry**, v. 20, p. 345-346, 1981.

BRITO, C. F.; OLIVEIRA, G. C.; OLIVEIRA, S. C.; STREET, M.; RIENGROJPITAK, S.; WILSON, R. A.; SIMPSON, A. J.; CORREA-OLIVEIRA, R. Sm14 gene expression in different stages of the *Schistosoma mansoni* life cycle and immunolocalization of the Sm14 protein within the adult worm. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 35, p. 377-381, 2002.

BROOKER, S.; CLEMENTS, A. C.; BUNDY, D. A. Global epidemiology, ecology and control of soil-transmitted helminth infections. **Adv. Parasitol.**, v. 62, p. 221-261, 2006.

CABRAL, M. M.; ALENCAR, J. A.; GUIMARÃES, A. E.; KATO, M. J. Larvicidal activity of grandisin against *Aedes aegypti*. **J. Am. Mosq. Control. Assoc.**, v. 25, p. 103-105, 2009.

CAFFREY, C. R. Chemotherapy of schistosomiasis: present and future. **Curr. Opin. Chem. Biol.**, v. 11, p. 433-439, 2007.

- CAPRON, A. R. Immunity to schistosomes. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 4, p. 419-424, 1992.
- CAPRON, M. A.; WIEMER, D. F. Piplaroxide, an ant-repellent piperidine epoxide from *Piper tuberculatum*. **J. Nat. Prod.**, v. 59, p. 794-795, 1996.
- CARDOSO, J .F .R.; VIANA, E. B.; WARDINI, A. B.; EVANGELISTA, D. W.; LIMA, M. E. F.; SOARES, B. A.; BARRETO JUNIOR, C. B.; BRITO, M. F.; DANELLI, M. G. M.; MAZUR, C. Avaliação do efeito tóxico da piperina isolada da pimenta do reino (*Piper nigrum* L) em camundongos. **Rev. Univ. Rural, Sér. Ci. Vida**, v. 25, p. 85-91, 2005.
- CARNEIRO-SANTOS P.; THORNHILL, J. A.; DOENHOFF, M. J.; HAGAN, P.; KUSEL, J. R. Acidic vesicles of *Schistosoma mansoni*. **Parasitol. Res.**, v. 87, p. 1001-1006, 2001.
- CARVALHO, A. A.; GALDINO, P. M.; NASCIMENTO, M. V.; KATO, M. J.; VALADARES, M. C.; CUNHA, L. C.; COSTA, E. A. Antinociceptive and antiinflammatory activities of grandisin extracted from *Viola surinamensis*. **Phytother. Res.**, v. 24, p.113-118, 2010.
- CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DE SÃO PAULO. **Divisão de doenças de transmissão hídrica e alimentar**: dados estatísticos. São Paulo: CVE, 2005.
- CHAPPELL, L. H.; THOMSON, A. W.; BARKER, G. C.; SMITH, S. W. G. Dosage, timing, and route of administration of cyclosporin A and nonimmunosuppressive derivatives of dihydrocyclosporin A and cyclosporin C against *Schistosoma mansoni* in vivo and in vitro. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 31, p. 1567-1571, 1987.
- CHINCHAR, V. G.; BRYAN, L.; SILPHADAUNG, U.; NOGA, E.; WADE, D.; ROLLINS-SMITH, L. Inactivation of viruses infecting ectothermic animals by amphibian and piscine antimicrobial. **Virology**, v. 323, p. 268-275, 2004.
- CHIPPAUX, J. P.; LE HESRAN, J. Y.; GARCIA, A.; BRASSEUR, P. Recent studies have reported significant toxicity of artemisinin and its derivatives for schistosomula in various *Schistosoma* species. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 69, p. 1-2, 2003.
- CHIRAC, P.; TORREELE E. Global framework on essential health R&D. **Lancet**, v. 377, p. 1560-1561, 2006.
- CHITSULO, L.; ENGELS, D.; MONTRESOR, A.; SAVIOLI, L. The global status of schistosomiasis and its control. **Acta Trop.**, v. 77, p. 41-51, 2000.
- CÍCERO BEZERRA FELIPE, F.; TRAJANO SOUSA FILHO, J.; DE OLIVEIRA SOUZA, L. E.; ALEXANDRE SILVEIRA, J.; ESDRAS DE ANDRADE UCHOA, D.; ROCHA SILVEIRA, E.; DEUSDÊNIA LOIOLA PESSOA, O.; DE BARROS VIANA, G. S. Piplartine, an amide alkaloid from *Piper tuberculatum*, presents anxiolytic and antidepressant effects in mice. **Phytomedicine**, v. 14, p. 605-612, 2007.
- CIOLI, D. Chemotherapy of schistosomiasis: an update. **Parasitol. Today**, v. 14, p. 418-421, 1998.
- CIOLI, D. Praziquantel: is there real resistance and are there alternatives? **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v. 13, p. 659-663, 2000.

- CIOLI, D.; PICA-MATTOCCIA, L., Praziquantel. **Parasitol. Res.**, v. 90, p. S3-S9, 2003.
- CIOLI, D.; PICA-MATTOCCIA, L.; ARCHER, S. Drug resistance in schistosomes. **Parasitol. Today**, v. 9, p. 162-166, 1993.
- CIOLI, D.; PICA-MATTOCCIA, L.; ARCHER, S. Antischistosomal drugs: past, present...and future? **Pharmac. Ther.**, v. 68, p. 35-85, 1995.
- CLARK, T. E.; APPLETON, C. C.; KVALSVIG, J. D. Schistosomiasis and the use of indigenous plant molluscicides: a rural South African perspective. **Acta Trop.**, v. 66, p. 93-107, 1997.
- COELHO, P. M.; LIMA e SILVA, F. C.; NOGUEIRA-MACHADO, J. A. Resistance to oxamniquine of a *Schistosoma mansoni* strain isolated from patient submitted to repeated treatments. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.**, v. 39, p. 101-106, 1997.
- COLES, G. C.; MUTAHI, W. T.; KINOTI, G. K.; BRUCE, J. I.; KATZ, N. Tolerance of Kenyan *Schistosoma mansoni* to oxamniquine. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 81, p. 782-785, 1987.
- CONCEIÇÃO, M. J.; ARGENTO, C. A.; CORRÊA, A. Study of *Schistosoma mansoni* isolates from patients with failure of treatment with oxamniquine. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 95, p. 375-380, 2000.
- COLLEY, D. G.; WIKEL, S.K. *Schistosoma mansoni*: simplified method for the production of schistosomules. **Exp. Parasitol.**, v. 35, p. 44-51, 1974.
- COTINGUIBA, F.; REGASINI, L. O.; DA SILVA BOLZANI, V.; DEBONSI, H. M.; DUÓ PASSERINI, G.; CICARELLI, R. M. B.; KATO, M. J.; FURLAN, M. Piperamides and their derivatives as potential anti-trypanosomal agents. **Med. Chem. Res.**, v. 18, p. 703-711, 2009.
- CRABTREE, J. E.; WILSON, R. A. *Schistosoma mansoni*: a scanning electron microscope study of the developing schistosomulum. **Parasitology**, v. 81, p. 553-564, 1980.
- CRUZ, A. H.; MENDONÇA, R. Z.; PETRICEVICH, V. L. *Crotalus durissus terrificus* venom interferes with morphological, functional, and biochemical changes in murine macrophage. **Mediators Inflamm.**, v. 2005, p. 349-359, 2005.
- CURWEN, R. S.; WILSON, R. A. Invasion of skin by schistosome cercariae: some neglected facts. **Trends Parasitol.**, v. 19, p. 63-66, 2003.
- CURWEN, R. S.; ASHTON, P. D.; SUNDARALINGAM, S.; WILSON, R. A. Identification of novel proteases and immunomodulators in the secretions of schistosome cercariae that facilitate host entry. **Mol. Cell Proteomics**, v. 5, p. 835-844, 2006.
- Da SILVA, S. P.; NOËL, F. Time course of the effect of praziquantel on *Schistosoma mansoni* attachment in vitro: comparison with its effects on worm length and motility. **Parasitol. Res.**, v. 81, p. 543-548, 1995.
- Da SILVA FILHO, A. A.; COSTA, E. S.; CUNHA, W. R.; SILVA, M. L. NANAYAKKARA, N. P.; BASTOS, J. K. In vitro antileishmanial and antimalarial activities of tetrahydrofuran lignans isolated from *Nectandra megapota* (Lauraceae). **Phytother. Res.**, v. 22, p. 1307-1310, 2008.

DAGAN, A.; EFRON, L.; GAIDUKOV, L.; MOR, A.; GINSBURG, H. In vitro antiplasmodium effects of dermaseptin S4 derivatives. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 46, p. 1059-1066, 2002.

DAMONNEVILLE, M.; AURIAULT, C.; PIERCE, R. J.; CAPRON, A. Antigenic properties of *Schistosoma mansoni* aminopeptidases: evolution during the development in mammalian hosts. **Mol. Biochem. Parasitol.**, v. 6, p. 265-275, 1982.

DAS, B. P.; CHOWDHURY, D. N.; CHOWDHURY, B.; DAS, G. K.; RAY, T. Studies on some alkaloides for toxicity on larvae of *Culex quinquefasciatus*. **Indian J. Environ. Health**, v. 38, p. 81-85, 1996.

De ARAÚJO, S. C.; de MATTOS, A. C.; TEIXEIRA, H. F.; COELHO, P. M.; NELSON, D. L.; de OLIVEIRA, M. C. Improvement of in vitro efficacy of a novel schistosomicidal drug by incorporation into nanoemulsions. **Int. J. Pharm.**, v. 337, p. 307-315, 2007.

De FERREIRA-DA-CRUZ, M.; ADAMI, Y. L.; da ESPINOLA-MENDES, E.; FIGUEIREDO, M. R.; DANIEL-RIBEIRO, C. T. The intraperitoneal *Plasmodium berghei*-Pasteur infection of Swiss mice is not a system that is able to detect the antiplasmodial activity in the *Pothomorphe* plant extracts that are used as antimalarials in Brazilian endemic areas. **Exp. Parasitol.**, v. 94, p. 243-247, 2000.

De MELO, N. I.; MAGALHAES, L. G.; de CARVALHO, C. E.; WAKABAYASHI, K. A.; de P AGUIAR, G.; RAMOS, R. C.; MANTOVANI, A. L.; TURATTI, I. C.; RODRIGUES, V.; GROppo, M.; CUNHA, W. R.; VENEZIANI, R. C.; CROTTI, A. E. Schistosomicidal activity of the essential oil of *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae) against adult *Schistosoma mansoni* worms. **Molecules**, v. 16, p. 762-73, 2011.

De OLIVEIRA PENIDO, M. L.; ZECH COELHO, P. M.; de MELLO, R. T.; PILÓ-VELOSO, D.; de OLIVEIRA, M. C.; KUSEL, J. R.; NELSON, D. L. Antischistosoma activity of aminoalkanethiols, alkylaminoalkanethiosulfuric acids and the corresponding disulfides. **Acta Trop.**, v. 108, 249-255, 2008.

De SOUZA DIAS, L. C.; de JESUS PEDRO, R.; DEBERALDINI E. R. Use of praziquantel in patients with schistosomiasis mansoni previously treated with oxamniquine and/or hycanthon: resistance of *Schistosoma mansoni* to schistosomicidal agents. **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 76, p. 652-659, 1982.

DIAS, L. C.; PEDRO, R. J.; RIGO, E.; GOTO, M. M.; MAFRA, G. L. A human strain of *Schistosoma mansoni* resistant to schistosomicides. **Rev. Saude Publica**, v. 12, p. 110, 1978.

DILLON, G. P.; FELTWELL, T.; SKELTON, J. P.; ASHTON, P. D.; COULSON, P. S.; QUAIL, M. A.; NIKOLAIDOU-KATSARIDOU, N.; WILSON, R. A.; IVENS, A. C. Microarray analysis identifies genes preferentially expressed in the lung schistosomulum of *Schistosoma mansoni*. **Int. J. Parasitol.**, v. 36, p. 1-8, 2006.

DOENHOFF, M. J.; KIMANI, G.; CIOLI, D. Praziquantel and the control of schistosomiasis. **Parasitol. Today**, v. 16, p. 364-366, 2000.

DOENHOFF, M.; CIOLI, D.; UTZINGER, J. Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. **Curr. Opin. Chem. Biol.**, v. 21, p. 659-667, 2008.

DOENHOFF, M. J.; KUSEL, J. R.; COLES, G. C.; CIOLI, D. Resistance of *Schistosoma mansoni* to praziquantel: is there a problem? **Trans R. Soc. Trop. Méd.**, v. 96, p. 465-469, 2002.

DUBOIS, F.; CABY, S.; OGER, F.; COSSEAU, C.; CAPRON, M.; GRUNAU, C.; DISSOUS, C.; PIERCE, R. J. Histone deacetylase inhibitors induce apoptosis, histone hyperacetylation and up-regulation of gene transcription in *Schistosoma mansoni*. **Mol. Biochem. Parasitol.**, v. 168, p. 7-15, 2009.

DUPRÉ, HERV M.; SCHACHT, A. M.; CAPRON, A.; RIVEAU, G. Control of schistosomiasis pathology by combination of Sm28GST DNA immunization and praziquantel. **J. Infect. Dis.**, v. 180, p. 454-463, 1999.

DUPRÉ, L.; KREMER, L.; WOLOWCZUK, I.; RIVEAU, G.; CAPRON, A.; LOCHT, C. Immunostimulatory effect of IL-18-encoding plasmid in DNA vaccination against murine *Schistosoma mansoni* infection. **Vaccine**, v. 19, p. 1373-1380, 2001.

EISSA, M. M.; EL-AZZOUNI, M. Z.; AMER, E. I.; BADDOUR, N. M. Miltefosine, a promising novel agent for schistosomiasis mansoni. **Int. J. Parasitol.**, v. 41, p. 235-242, 2011.

EKWALL, B.; SILANO, V.; PAGANUZZI-STAMMATI, A.; ZUCCO, F. Toxicity tests with mammalian cell cultures. In: BOURDEAU, P.; SOMMERS, E.; MARK RICHARDSON, G.; HICKMAN, J. R. **Short-term toxicity tests for non-genotoxic effects**. Chichester, UK: Wiley, 1990, p. 75-97.

EL RIDI, R.; ABOUELDAHAB, M.; TALLIMA, H.; SALAH, M.; MAHANA, N.; FAWZI, S.; MOHAMED, S. H.; FAHMY, O. M. In vitro and in vivo activities of arachidonic acid against *Schistosoma mansoni* and *Schistosoma haematobium*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 54, p. 3383-3389., 2010.

ERASMUS, D. A. A comparative study of the reproductive system of mature, immature and "unisexual" female *Schistosoma mansoni*. **Parasitology**, v. 67, p. 165-183, 1973.

ERASMUS, D. A. A. Structural and metabolic changes in female *Schistosoma mansoni* following male stimulation. **J. Chem. Ecol.**, v. 12, p. 1755-1764, 1986.

ESTRELA, J. L. V.; GUEDES, R. N. C.; MALTHA, C. R. A.; FAZOLIN, M. Toxicidade de amidas análogas à piperina a larvas de *Ascia monusteorseis* Godart (Lepidoptera: Pieridae) e *Spodoptera frugiperda* (J. E. Smith) (Lepidoptera: Noctuidae). **Neotrop. Entomol.**, v. 32, p. 343-346, 2003.

FAGHIRI, Z.; CAMARGO, S. M.; HUGGEL, K.; FORSTER, I. C.; NDEGWA, D.; VERREY, F.; SKELLY, P. J. The tegument of the human parasitic worm *Schistosoma mansoni* as an excretory organ: the surface aquaporin SmAQP is a lactate transporter. **PLoS One**, v. 5, p. e10451, 2010.

FALLON, P. G.; DOENHOFF, M. J. Drug-resistance schistosomiasis: resistance to praziquantel and oxamniquine induced in *Schistosoma mansoni* in mice is drug specific. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 51, p. 83-88, 1994.

FENWICH, A.; SAVIOLI, L.; ENGELS, D.; BERGQUIST, R.; TODD, M. H. Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development in schistosomiasis. **Trends Parasitol.**, v. 19, p. 509-515, 2003.

FENWICH, A.; WEBSTER, J. P. Schistosomiasis: challenges for control, treatment, and drug resistance. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v. 19, p. 577-582, 2006.

FLEURY, Y.; VOUILLE, V.; BEVEN, L.; AMICHE, M.; WRÓBLEWSKI, H.; DELFOUR, A.; NICOLAS P. Synthesis, antimicrobial activity and gene structure of a novel member of the dermaseptin B family. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1396, p. 228-236, 1998.

FONTENELE J. B.; LEAL, L. K.; SILVEIRA, E. R.; FELIX, F. H.; BEZERRA FELIPE, C. F.; VIANA, G. S. Antiplatelet effects of piplartine, an alkaloid isolated from *Piper tuberculatum*: possible involvement of cyclooxygenase blockade and antioxidant activity. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 61, p. 511-515, 2009.

FRANÇA, V. C.; VIEIRA, K. V. M.; LIMA, E. DE O.; BARBOSA-FILHO, J. M.; DA-CUNHA, E. V. L.; SILVA, M. S. Estudo fitoquímico das partes aéreas de *Aristolochia birostris* Ducht. (Aristolochiaceae). **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 15, p. 326-330, 2005.

FREIRE-DE-LIMA, L.; RIBEIRO, T. S.; ROCHA, G. M.; BRANDÃO, B. A.; ROMEIRO, A.; MENDONÇA-PREVIATO, L.; PREVIATO, J. O.; DE LIMA M. E.; DE CARVALHO, T. M.; HEISE, N. The toxic effects of piperine against *Trypanosoma cruzi*: ultrastructural alterations and reversible blockage of cytokinesis in epimastigote forms. **Parasitol. Res.**, v. 102, p. 1059-1067, 2008.

GAZZINELLI, G.; DE OLIVEIRA, C. C.; FIGUEIREDO, E. A.; PEREIRA, L. H.; COELHO, P. M.; PELLEGRINO, J. *Schistosoma mansoni*: biochemical evidence for morphogenetic change from cercaria to schistosomule. **Exp. Parasitol.**, v. 34, p. 181-188, 1973.

GOBERT, G. N.; CHAI, M.; MCMANUS, D. P. Biology of the schistosome lung-stage schistosomulum. **Parasitology**, v. 134, p. 453-460, 2007.

GOBERT, G. N.; TRAN, M. H.; MOERTEL, L.; MULVENNA, J.; JONES, M. K.; MCMANUS, D. P.; LOUKAS, A. Transcriptional changes in *Schistosoma mansoni* during early schistosomula development and in the presence of erythrocytes. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 4, p. e600, 2010.

GRYSEELS, B.; MBAYE, A.; DE VLAS, S. J.; STELMA, F. F.; GUISSSE, F. VAN LIESHOUT, L.; FAYE, D.; DIOP, M.; LY, A.; TCHUEM-TCHUENTE, L. A.; ENGLER, D.; POLMAN, K. Are poor responses to praziquantel for the treatment of *Schistosoma mansoni* infections in Senegal due to resistance? An overview of the evidence. **Trop. Med. Int. Health**, v. 6, p. 864-873, 2001.

GRYSEELS, B.; POLMAN, K.; CLERINX, J.; KESTENS, L. Human schistosomiasis. **Lancet**, v. 368, p. 1106-1118, 2006.

HAGAN, P.; APPLETON, C. C.; COLES, G. C.; KUSEL, J.R.; TCHUEM-TCHUENTÉ, L.A. Schistosomiasis control: keep taking the tablets. **Trends Parasitol.**, v. 20, p. 92-7, 2004.

HARROP, R.; WILSON, R. A. Protein synthesis and release by cultured schistosomula of *Schistosoma mansoni*. **Parasitology**, v. 107, p. 265-274, 1993.

HOCKLEY, D. J. Ultrastructure of the tegument of *Schistosoma*. **Adv. Parasitol.**, v. 11, p. 233-305, 1973.

HOCKLEY, D. J.; MCLAREN, D. J. *Schistosoma mansoni*: changes in the outer membrane of the tegument during development from cercaria to adult worm. **Int. J. Parasitol.**, v. 3, p. 13-25, 1973.

HOTEZ, P. J.; MOLYNEUX, D. H.; FENWICH, A.; KUMARESAN, J.; SACHS, S. E.; SACHS, J. D.; SAVIOLI, L. Control of neglected tropical diseases. **N. Engl. J. Med.**, v. 357, p. 1018-1026, 2007.

HOTEZ, P. J.; ENGELS, D.; FENWICK, A.; SAVIOLI, L. Africa is desperate for praziquantel. **Lancet**. v. 376, p. 496-498, 2010.

HOWELLS, R. E.; RAMALHO-PINTO, F. J.; GAZZINELLI, G.; DE OLIVEIRA, C. C.; FIGUEIREDO, E. A.; PELLEGRINO, J. *Schistosoma mansoni*: mechanism of cercarial tail loss and its significance to host penetration. **Exp. Parasitol.**, v. 36, p. 373-385, 1974.

HOWELLS, R. E.; GERKEN, S. E.; RAMALHO-PINTO, F. J.; KAWAZOE, U.; GAZZINELLI, G.; PELLEGRINO, J. *Schistosoma mansoni*: tail loss in relation to permeability changes during cercaria-schistosomulum transformation. **Parasitology**, v. 71, p. 9-18, 1975.

HULSTIJN, M.; BARROS, L. A.; NEVES, R. H.; MOURA, E. G.; MACHADO-SILVA, J. R. Morphological changes in the reproductive organs of male and female *Schistosoma mansoni* worms caused by streptozotocin, a drug used to induce diabetes mellitus. **Parasitology**, v. 126, p. 53-61, 2003.

ISMAIL, M.; METWALLY, A.; FARGHALY, A.; BRUCE, J.; TAO, L. F.; BENNETT, J. L. Characterization of isolates of *Schistosoma mansoni* from Egyptian villagers that tolerate high doses of praziquantel. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 55, p. 214-218, 1996.

ISMAIL, M.; BOTROS, S.; METWALLY, A.; WILLIAM, S.; FARGHALLY, A.; TAO, L. F.; DAY, T. A.; BENNETT, J. L. Resistance to praziquantel: direct evidence from *Schistosoma mansoni* isolated from Egyptian villagers. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 60, p. 932-935, 1999.

ISOBE, T.; OHSAKI, A.; NAGATA, K. Antibacterial constituents against *Helicobacter pylori* of Brazilian medicinal plant, Pariparoba. **Yakugaku Zasshi.**, v. 122, p. 291-294, 2002.

JARAMILLO, M. A.; MANOS, P. S. Phylogeny and patterns of floral diversity in the genus *Piper* (Piperaceae). **Am. J. Bot.**, v. 88, p. 706-716, 2001.

KATO, M. J.; FURLAN, M. Chemistry and evolution of the Piperaceae. **Pure Appl. Chem.**, v. 79, p. 529-538, 2007.

KATZ, N.; DIAS, E. P.; ARAÚJO, N.; SOUZA, C. P. Estudo de uma cepa humana de *Schistosoma mansoni* resistente a agentes esquistossomicidas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 7, p. 381-387, 1973.

KATZ, N. Chemotherapy of schistosomiasis mansoni. **Adv. Pharmacol. Chemother.**, v. 14, p. 1-70, 1977.

KATZ, N.; PEIXOTO, S. V. Análise crítica da estimativa do número de portadores de esquistossomose mansoni no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 33, p. 303-308, 2000.

KATZ, N. Terapêutica experimental da esquistossomose mansoni. In: CARVALHO, O. S.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L. **Schistosoma mansoni & esquistossomose**: uma visão interdisciplinar. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2008. p. 823-847.

KEISER, J. In vitro and in vivo trematode models for chemotherapeutic studies. **Parasitology**, v. 137, p. 589-603, 2010.

KEISER, J.; CHOLLET, J.; XIAO, S. H.; MEI, J. Y.; JIAO, P. Y.; UTZINGER, J.; TANNER, M. Mefloquine-an aminoalcohol with promising antischistosomal properties in mice. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 3, p. e350, 2009.

KUMAR, A.; KHAN, I. A.; KOUL, S.; KOUL, J. L.; TANEJA, S. C.; ALI, I.; ALI, F.; SHARMA, S.; MIRZA, Z. M.; KUMAR, M.; SANGWAN, P. L.; GUPTA, P.; THOTA, N.; QAZI, G.N. Novel structural analogues of piperine as inhibitors of the NorA efflux pump of *Staphylococcus aureus*. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 61, p. 1270-1276, 2008.

LAGO, J. H.; RAMOS, C. S.; CASANOVA, D. C.; MORANDIM, A. DE A.; BERGAMO, D. C.; CAVALHEIRO, A. J.; BOLZANI, V. DA S.; FURLAN, M.; GUIMARÃES, E. F.; YOUNG, M. C.; KATO, M. J. Benzoic acid derivatives from *Piper* species and their fungitoxic activity against *Cladosporium cladosporioides* and *C. sphaerospermum*. **J. Nat. Prod.**, v. 67, p. 1783-1788, 2004.

LEITE, J. R.; BRAND, G. D.; SILVA, L. P.; KÜCKELHAUS, S. A.; BENTO, W. R.; ARAÚJO, A. L.; MARTINS, G. R.; LAZZARI, A. M.; BLOCH, C. Jr. Dermaseptins from *Phyllomedusa oreades* and *Phyllomedusa distincta*: Secondary structure, antimicrobial activity, and mammalian cell toxicity. **Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.**, v. 151, p. 336-343, 2008.

LEQUIN, O.; LADRAM, A.; CHABBERT, L.; BRUSTON, F.; CONVERT, O.; VANHOYE, D.; CHASSAING, G.; NICOLAS, P.; AMICHE, M. Dermaseptin S9, an alpha-helical antimicrobial peptide with a hydrophobic core and cationic termini. **Biochemistry**, v. 45, p. 468-480, 2006.

LIANG, Y. S.; COLES, G. C.; DOENHOFF, M. J.; SOUTHGATE, V. R. In vitro responses of praziquantel-resistant and -susceptible *Schistosoma mansoni* to praziquantel. **Int. J. Parasitol.**, v. 31, p. 1227-1235, 2001.

LOPES, N. P.; CHICARO, P.; KATO, M. J.; ALBUQUERQUE, S.; YOSHIDA, M. Flavonoids and lignans from *Viola surinamensis* twigs and their in vitro activity against *Trypanosoma cruzi*. **Planta Med.**, v. 64, p. 667-668, 1998.

LORIN, C.; SAIDI, H.; BELAID, A.; ZAIRI, A.; BALEUX, F.; HOCINI, H.; BÉLEC, L.; HANI, K.; TANGY, F. The antimicrobial peptide dermaseptin S4 inhibits HIV-1 infectivity in vitro. **Virology**, v. 334, p. 264-75, 2005.

MACHADO-SILVA, J. R.; NEVES, R. H.; GOMES, D. C. Filogenia, co-evolução, aspectos morfológicos e biológicos das diferentes fases de desenvolvimento do *Schistosoma mansoni*. In: CARVALHO, O. S.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L. **Schistosoma mansoni & esquistossomose: uma visão interdisciplinar**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2008. p. 43-84.

MAGALHÃES, L. G.; MACHADO, C. B.; MORAIS, E. R.; MOREIRA, E. B.; SOARES, C. S.; DA SILVA, S. H.; DA SILVA FILHO, A. A.; RODRIGUES, V. In vitro schistosomicidal activity of curcumin against *Schistosoma mansoni* adult worms. **Parasitol. Res.**, v. 104, p. 1197-1201, 2009.

MAGALHÃES, L. G.; KAPADIA, G. J.; DA SILVA TONUCCI, L. R.; CAIXETA, S. C.; PARREIRA, N. A.; RODRIGUES, V.; DA SILVA FILHO, A. A. In vitro schistosomicidal effects of some phloroglucinol derivatives from *Dryopteris* species against *Schistosoma mansoni* adult worms. **Parasitol. Res.**, 106, 395-401, 2010.

- MAIR, G. R.; MAULE, A. G.; SHAW, C.; HALTON, D. W. Muscling in on parasitic flatworms. **Parasitol. Today**, v. 14, p. 73-76, 1998.
- MAIR, G. R.; MAULE, A. G.; DAY, T. A.; HALTON, D. W. A confocal microscopical study of the musculature of adult *Schistosoma mansoni*. **Parasitology**, v. 121, p. 163-170, 2000.
- MANNECK, T.; HAGGENMÜLLER, Y.; KEISER, J. Morphological effects and tegumental alterations induced by mefloquine on schistosomula and adult flukes of *Schistosoma mansoni*. **Parasitology**, v. 137, p. 85-98, 2010.
- MARKS, N. J.; MAULE, A. G. Neuropeptides in helminths: occurrence and distribution. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 692, p. 49-77, 2010.
- MARQUES, J. V.; OLIVEIRA, A.; RAGGI, L.; YOUNG, M. C. M.; KATO, M. J. Antifungal activity of natural and synthetic amides from *Piper* species. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 21, p. 1807-1813, 2010.
- MARTINS, R. C.; LATORRE, L. R.; SARTORELLI, P.; KATO, M. J. Phenylpropanoids and tetrahydrofuran lignans from *Piper solmsianum*. **Phytochemistry**, v. 55, p. 843-846, 2000.
- MARTINS, R. C.; LAGO, J. H.; ALBUQUERQUE, S.; KATO, M. J. Trypanocidal tetrahydrofuran lignans from inflorescences of *Piper solmsianum*. **Phytochemistry**, v. 64, p. 667-670, 2003.
- MCCLANE, B. A. Osmotic stabilizers differentially inhibit permeability alterations induced in Vero cells by *Clostridium perfringens* enterotoxin. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 777, p. 99-106, 1984.
- MCKERROW, J. H. Parasite proteases. **Exp. Parasitol.**, v. 68, p. 111-115, 1989.
- MCKERROW, J. H.; SALTER, J. Invasion of skin by *Schistosoma* cercariae. **Trends Parasitol.**, v. 18, p. 193-195, 2002.
- MCMANUS, D. P.; LOUKAS, A. Current status of vaccines for schistosomiasis. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 21, p. 225-242, 2008.
- MEHLHORN, H.; BECKER, B.; ANDREWS, P.; THOMAS, H.; FRENKEL, J. K. In vivo and in vitro experiments on the effects of praziquantel *Schistosoma mansoni*. **Drug. Res.**, v. 31, p. 544-554, 1981.
- MILLER, P.; WILSON, R. A. Migration of the schistosomula of *Schistosoma mansoni* from skin to lungs. **Parasitology**, v. 77, p. 281-302, 1978.
- MITSUI, Y.; MIURA, M.; AOKI, Y. In vitro effects of artesunate on the survival of worm pairs and egg production of *Schistosoma mansoni*. **J. Helminthol.**, v. 83, p. 7-11, 2009.
- MIURA, L. M. C. V. **Isolamento do alcalóide epiisopiloturina a partir da biomassa do jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*) e avaliação de suas atividades antibacteriana, antileishmania, antiviral, antiesquistosoma e sialagoga**. 2009. 123 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Pós-Graduação em Ciência Animal, Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2009.

MIURA L. M.; LIMA, D. F.; MORAES, J.; CARNEIRO, S. M.; BRAND, G. D.; KAWANO, T.; CARVALHO, F. A.; BLOCH C. JR.; BATISTA, M. C. S.; LEITE, J. R. S. A. Evaluation of the in vitro activity of epiisopiloturin alkaloid isolated from jaborandi (*Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Holm.; Rutaceae) against *Schistosoma mansoni* and *Leishmania amazonensis*. **Acta Trop.**, 2010. In Press.

MOHAMED, A. M.; METWALLY, N. M.; MAHMOUD, S. S. *Sativa* seeds against *Schistosoma mansoni* different stages. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 100, p. 205-211, 2005.

MØLGAARD, P.; NIELSEN, S. B.; RASMUSSEN, D. E.; DRUMMOND, R. B.; MAKAZA, N.; ANDREASSEN, J. Anthelmintic screening of Zimbabwean plants traditionally used against schistosomiasis. **J. Ethnopharmacol.**, v. 74, p. 257-264, 2001.

MOR, A.; HANI, K.; NICOLAS, P. The vertebrate peptide antibiotics dermaseptins have overlapping structural features but target specific microorganisms. **J. Biol. Chem.**, v. 269, p. 31635-31641, 1994.

MORAES, J.; NASCIMENTO, C.; LOPES, P. O.; NAKANO, E.; YAMAGUCHI, L. F.; KATO, M. J.; KAWANO, T. *Schistosoma mansoni*: In vitro schistosomicidal activity of piplartine. **Exp. Parasitol.**, v. 127, p. 357-364, 2011a.

MORAES, J.; NASCIMENTO, C.; MIURA, L. M. C.; LEITE, J. R. S.; NAKANO, E.; KAWANO, T. Evaluation of the in vitro activity of dermaseptin 01, cationic antimicrobial peptide, against *Schistosoma mansoni*. **Chem. Biodivers.**, v. 8, p. 548-558, 2011b.

MORAES, J.; SILVA, M. P.; OHLWEILER, F. P.; KAWANO, T. *Schistosoma mansoni* and other larval trematodes in *Biomphalaria tenagophila* (Planorbidae) from Guarulhos, São Paulo State, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo**, v. 51, p. 77-82, 2009.

MORAND, S.; MÜLLER-GRAF, C. D. Muscles or testes? Comparative evidence for sexual competition among dioecious blood parasites (Schistosomatidae) of vertebrates. **Parasitology**, v. 120, p. 45-56, 2000.

MORANDIM, A. A.; PIN, A. R.; PIETRO, N. A. S.; ALECIO, A. C.; KATO, M. J.; YOUNG, C. M.; DE OLIVEIRA, J. E.; FURLAN, M. Composition and screening of antifungal activity against *Cladosporium sphaerospermum* and *Cladosporium cladosporioides* of essential oils of leaves and fruits of *Piper* species. **Afr. J. Biotechnol.**, v. 9, p. 6135-6139, 2010.

MORGAN, J. A. T.; DEJONG, R. J.; SNYDER, S. D.; MKOJI, G. M.; LOKER, E. S. *Schistosoma mansoni* and *Biomphalaria*: past history and future trends. **Parasitology**, v. 123, p. S211-S228, 2001.

NAVICKIENE, H. M.; ALÉCIO, A. C.; KATO, M. J.; BOLZANI, V. D.; YOUNG, M. C.; CAVALHEIRO, A. J.; FURLAN, M. Antifungal amides from *Piper hispidum* and *Piper tuberculatum*. **Phytochemistry**, v. 55, p. 621-626, 2000.

NAVICKIENE, H. M.; BOLZANI, V. da S.; KATO, M. J.; PEREIRA, A. M.; BERTONI, B. W.; FRANÇA, S. C.; FURLAN, M. Quantitative determination of anti-fungal and insecticide amides in adult plants, plantlets and callus from *Piper tuberculatum* by reverse-phase high-performance liquid chromatography. **Phytochem. Anal.**, v. 14, p. 281-284, 2003.

NDAMBA, J.; NYAZEMA, N.; MAKAZA, N.; ANDERSON, C.; KAONDERA, K. C. Traditional herbal remedies used for the treatment of urinary schistosomiasis in Zimbabwe. **J. Ethnopharmacol.**, v. 42, p. 125-132, 1994.

NEVES, D. P. **Parasitologia Humana**. 11. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

NEVES, J. K.; BOTELHO, S. P.; DE MELO, C. M.; PEREIRA, V. R.; DE LIMA, M. DO C.; PITTA IDA R.; ALBUQUERQUE, M. C.; GALDINO, S. L. Biological and immunological activity of new imidazolidines against adult worms of *Schistosoma mansoni*. **Parasitol. Res.**, v. 107, p. 531-538, 2010.

NOËL, F. Sistema neuromuscular e controle da motilidade no verme adulto. In: CARVALHO, O. S.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L. **Schistosoma mansoni & esquistossomose: uma visão interdisciplinar**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2008. p. 207-244.

NOGUEIRA, C. D.; DE MELLO, R. P.; KATO, M. J.; CABRAL, M. M. Disruption of *Chrysomya megacephala* growth caused by lignan grandisin. **J. Med. Entomol.** v. 46, p. 281-283, 2009.

PARAENSE, W. L. The schistosome vectors in Americas. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 96, p. 7-16, 2001. Suppl.

PARREIRA, N. A.; MAGALHÃES, L. G.; MORAIS, D. R.; CAIXETA, S. C.; DE SOUSA, J. P.; BASTOS, J. K.; CUNHA, W. R.; SILVA, M. L.; NANAYAKKARA, N. P.; RODRIGUES, V.; da SILVA FILHO, A. A. Antiprotozoal, schistosomicidal, and antimicrobial activities of the essential oil from the leaves of *Baccharis dracunculifolia*. **Chem. Biodivers.**, v. p. 993-1001, 2010.

PARMAR, V. S.; JAIN, S. C.; BISHT, K. S.; JAIN, R.; TANEJA, P.; JHA, A.; TYAGI, O. M.; PRASAD, A. K.; WENGEL, J.; OLSEN, C. E.; BOLL, P. M. Phytochemistry of the genus *Piper*. **Phytochemistry**, v. 46, p. 597-673, 1997.

PAX, R. A.; BENNETT, J. L. Neurobiology of parasitic platyhelminths: possible solutions to the problems of correlating structure with function. **Parasitology**, v. 102, p. S31-S39, 1991. Suppl.

PAX, R. A.; DAY, T. A.; MILLER, C. L.; BENNETT, J. L. Neuromuscular physiology and pharmacology of parasitic flatworms. **Parasitology**, v. 113, p. S83-S96, 1996. Suppl.

PAYARES, G.; MCLAREN, D. J.; EVANS, W. H.; SMITHERS, S. R. Changes in the surface antigen profile of *Schistosoma mansoni* during maturation from cercaria to adult worm. **Parasitology**, v. 91, p. 83-99, 1985.

PEARCE, E. J.; SHER, A. Mechanisms of immune evasion in schistosomiasis. **Contrib. Microbiol. Immunol.**, v. 8, p. 219-32, 1987.

PELLEGRINO, J.; OLIVEIRA, C. A.; FARIA, J.; CUNHA, A. S. New approach to the screening of drugs in experimental schistosomiasis mansoni in mice. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 11, p. 201-215, 1962.

PELLEGRINO, J.; KATZ, N. Experimental chemotherapy of schistosomiasis mansoni. **Adv. Parasitol.**, v. 6, p. 233-290, 1968.

PICA-MATTOCIA, L.; CIOLI, D. Sex- and stage-related sensitivity of *Schistosoma mansoni* to in vivo and in vitro praziquantel treatment. **Int. J. Parasitol.**, v. 34, p. 527-533, 2004.

PINHEIRO, C. U. B. Jaborandi (*Pilocarpus* sp., Rutaceae): A wild species and its rapid transformation into a crop. **Econ. Bot.**, v. 51, p. 49-58, 1997.

PRADEEP, C. R.; KUTTAN, G. Effect of piperine on the inhibition of lung metastasis induced B16F-10 melanoma cells in mice. **Clin. Exp. Metastasis**, v. 19, p. 703-708, 2002.

PRASAD, A. K.; KUMAR, V.; ARYA, P.; KUMAR, S.; DABUR, R.; SINGH, N.; CHHILLAR, A. K.; SHARMA, G.; GHOSH, B.; WENGEL, J.; OLSEN, C. E.; PARMAR, V. S. Investigations toward new lead compounds from medicinally important plants. **Pure Appl. Chem.**, v. 77, p. 25-40, 2005.

RAAY, B.; MEDDA, S.; MUKHOPADHYAY, S.; BASU, M. K. Targeting of piperine intercalated in mannose-coated liposomes in experimental leishmaniasis. **Indian J. Biochem. Biophys.**, v. 36, p. 248-251, 1999.

RACE, G. J.; MARTIN, J. H.; MOORE, D. V.; LARSH, J. E. Jr. Scanning and transmission electron microscopy of *Schistosoma mansoni* eggs, cercariae, and adults. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 20, p. 914-924, 1971.

RAMALHO-PINTO, F. J.; GAZZINELLI, G.; HOWELLS, R. E.; MOTA-SANTOS, T. A.; FIGUEIREDO, E. A.; PELLEGRINO, J. *Schistosoma mansoni*: defined system for stepwise transformation of cercaria to schistosomule in vitro. **Exp. Parasitol.**, v. 36, p. 360-372, 1974.

RAMALHO-PINTO, F. J.; GAZZINELLI, G.; HOWELLS, R. E.; PELLEGRINO, J. Factors affecting surface changes in intact cercariae and cercarial bodies of *Schistosoma mansoni*. **Parasitology**, v. 71, p. 19-25, 1975.

RAMIREZ, B.; BICKLE, Q.; YOUSIF, F.; FAKOREDE, F.; MOURIES, M. A.; NWAKA, S. Schistosomes: Challenges in drug screening. **Exp. Opin. Drug Discov.**, v. 2, p. 53-61, 2007.

RAPADO, L. N.; NAKANO, E.; OHLWEILER, F. P.; KATO, M. J.; YAMAGUCHI, L. F.; PEREIRA, C. A.; KAWANO, T. Molluscicidal and ovicidal activities of plant extracts of the Piperaceae on *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818). **J. Helminthol.**, v. 6, p. 1-7, 2010.

REGASINI, L. O.; COTINGUIBA, F.; PASSERINI, G. D.; BOLZANI, V. DA S.; CICARELLI, R.M.B.; KATO, M. J.; FURLAN, M. Trypanocidal activity of *Piper arboreum* and *Piper tuberculatum* (Piperaceae). **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 19, p. 199-203, 2009.

REMME, J. H.; BLAS, E.; CHITSULO, L.; DESJEUX, P. M.; ENGERS, H. D.; KANYOK, T. P.; KAYONDO, J. F.; KIOY, D. W.; KUMARASWAMI, V.; LAZDINS, J. K.; NUNN, P. P.; ODUOLA, A.; RIDLEY, R. G.; TOURE, Y. T.; ZICKER, F.; MOREL, C. M. Strategic emphases for tropical diseases research: a TDR perspective. **Trends Microbiol.**, v. 10, p. 435-440, 2002.

REY, L. **Parasitologia: parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

RIBEIRO, T. S.; FREIRE-DE-LIMA, L.; PREVIATO, J. O.; MENDONÇA-PREVIATO, L.; HEISE, N.; DE LIMA, M. E. Toxic effects of natural piperine and its derivatives on epimastigotes and amastigotes of *Trypanosoma cruzi*. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 14, p. 3555-3558, 2004.

ROGERS, S. H.; BUEDING, E. Hycanthon resistance: development in *Schistosoma mansoni*. **Science**, v. 172, p. 1057-1058, 1971.

ROSS A. G.; BARTLEY, P. B.; SLEIGH, A. C.; OLDS G. R.; LI, Y.; WILLIAMS, G. M.; MCMANUS, D. P. Schistosomiasis. **N. Engl. J. Med.**, v. 346, p. 1212-1220, 2002.

SAAD, J. M.; SOEPADAMO, E.; FANG, X. P.; MCLAUGHLIN, J. L.; FANWICK, P. E. (-)-Grandisin form *Cryptocarya crassinervia*. **J. Nat. Prod.**, v. 54, p. 1681-1683, 1991.

SABAH, A. A.; FLETCHER, C.; WEBBE, G.; DOENHOFF, M. J. *Schistosoma mansoni*: chemotherapy of infections of different ages. **Exp. Parasitol.**, v. 61, p. 294-303, 1986.

SANDERSON, L.; BARTLETT, A.; WHITFIELD, P. J. In vitro and in vivo studies on the bioactivity of a ginger (*Zingiber officinale*) extract towards adult schistosomes and their egg production. **J. Helminthol.**, v. 76, p. 241-247, 2002.

SANGSTER, N. C.; SONG, J.; DEMELER, J. Resistance as a tool for discovering and understanding targets in parasite neuromusculature. **Parasitology**, v. 131, p. S179-S190, 2005. Suppl.

SANTOS, A. P.; MORENO, P. R. H. *Pilocarpus* spp.: A survey of its chemical constituents and biological activities. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v. 40, p. 115-137, 2004.

SAYED, A. A.; SIMEONOV, A.; THOMAS, C. J.; INGLESE, J.; AUSTIN, C. P.; WILLIAMS, D. L. Identification of oxadiazoles as new drug leads for the control of schistosomiasis. **Nat. Med.**, v. 14, p. 407-412, 2008.

SCHELL, S. C. **How to know the trematodes**. Dubuque: WMC Brown, 1970.

SCOTT, I. M.; PUNIANI, E.; DURST, T.; PHELPS, D.; MERALI, S.; ASSABGUI, R. A.; SÁNCHEZ-VINDAS, P.; POVEDA, L.; PHILOGÈNE, B. J. R.; ARNASON, J. T. Insecticidal activity of *Piper tuberculatum* Jacq. extracts: synergistic interaction of piperamides. **Agr. Forest. Entomol.**, v. 4, p. 137-144, 2002.

SCOTT, I. M.; JENSEN, H.; NICOL, R.; LESAGE, L.; BRADBURY, R.; SÁNCHEZ-VINDAS, P.; POVEDA, L.; ARNASON, J. T.; PHILOGÈNE, B. J. R. Efficacy of *Piper* (Piperaceae) extracts for control of common home and garden insect pests. **J. Econ. Entomol.**, v. 97, p. 1390-1403, 2004.

SECOR, W. E. Interactions between schistosomiasis and infection with HIV-1. **Parasite Immunol.**, v. 28, p. 597-603, 2006.

SHARMA, S.; KUMAR, M.; SHARMA, S.; NARGOTRA, A.; KOUL, S.; KHAN, I. A. Piperine as an inhibitor of Rv1258c, a putative multidrug efflux pump of *Mycobacterium tuberculosis*. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 65, p. 1694-701, 2010.

SHUHUA, X.; BINGGUI, S.; CHOLLET, J.; TANNER, M. Tegumental changes in adult *Schistosoma mansoni* harbored in mice treated with praziquantel enantiomers. **Acta Trop.**, v. 76, p. 107-117, 2000a.

SHUHUA, X.; CHOLLET, J.; WEISS, N. A.; BERGQUIST, R. N.; TANNER, M. Preventive effect of artemether in experimental animals infected with *Schistosoma mansoni*. **Parasitol. Int.**, v. 49, p. 19-24, 2000b.

SILVA, L. J. Crescimento urbano e doença: A esquistossomose no município de São Paulo (Brasil). **Rev. Saude Públ.**, v. 19, p. 1-7, 1985.

SIMAS, N. K.; LIMA, E. D. A. C.; KUSTER, R. M.; LAGE, C. L.; DE OLIVEIRA FILHO, A. M. Potential use of *Piper nigrum* ethanol extract against pyrethroid-resistant *Aedes aegypti* larvae. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 40, p. 405-407, 2007.

SKELLY, P. J.; ALAN WILSON, R. Making sense of the schistosome surface. **Adv. Parasitol.**, v. 63, p. 185-284, 2006.

SKELLY, P. J.; SHOEMAKER, C. B. Induction cues for tegument formation during the transformation of *Schistosoma mansoni* cercariae. **Int. J. Parasitol.**, v. 30, p. 625-631, 2000.

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

SPARG, S. G.; Van STANDEN, J., JAGER, A. K. Efficiency of traditionally used South African plants against schistosomiasis. **J. Ethnopharmacol.**, v. 73, v. 1-2, p. 209-214, 2000.

STEINAUER, M. L. The sex lives of parasites: investigating the mating system and mechanisms of sexual selection of the human pathogen *Schistosoma mansoni*. **Int. J. Parasitol.**, v. 39, p. 1157-1163, 2009.

STEINMANN, P.; KEISER, J.; BOS, R.; TANNER, M.; UTZINGER, J. Schistosomiasis and water resources development: systematic review, meta-analysis, and estimates of people at risk. **Lancet Infect. Dis.**, v. 6, p. 411-425, 2006.

STIREWALT, M. A. *Schistosoma mansoni*: cercaria to schistosomule. **Adv. Parasitol.**, v. 12, p. 115-182, 1974.

SUNILA, E. S.; KUTTAN, G. Immunomodulatory and antitumor activity of *Piper longum* Linn. and piperine. **J. Ethnopharmacol.**, v. 90, p. 339-346, 2004.

TALLIMA, H.; EL RIDI, R. *Schistosoma mansoni* glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase is a lung-stage schistosomula surface membrane antigen. **Folia Parasitol.**, v. 55, p. 180-186, 2008.

TAMAN, A.; RIBEIRO, P. Investigation of a dopamine receptor in *Schistosoma mansoni*: functional studies and immunolocalization. **Mol. Biochem. Parasitol.**, v. 168, p. 24-33, 2009.

TAMAN, A.; RIBEIRO, P. Glutamate-mediated signaling in *Schistosoma mansoni*: a novel glutamate receptor is expressed in neurons and the female reproductive tract. **Mol. Biochem. Parasitol.**, v. 176, p. 42-50, 2011.

TCHUEM TCHUENTÉ, L. A.; SOUTHGATE, V. R.; COMBES, C.; JOURDANE, J. Mating behaviour in schistosomes: are paired worms always faithful? **Parasitol. Today**, v. 12, p. 231-236, 1996.

TELES, H. M. S.; CARVALHO, O. S. Implicações da biologia de *Biomphalaria* no controle da esquistossomose. In: CARVALHO, O. S.; COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L. **Schistosoma mansoni & esquistossomose: uma visão interdisciplinar**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2008. p. 459-484.

TROUILLER, P.; OLLIARO, P.; TORREELE, E.; ORBINSKI, J.; LAING, R.; FORD, N. Drug development for neglected diseases: a deficient market and a public-health policy failure. **Lancet**. v. 359, p. 2188-2194, 2002.

UTZINGER, J.; XIAO, S.; N'GORAN, E. K.; BERGQUIST, R.; TANNER, M. The potential of artemether for the control of schistosomiasis. **Int. J. Parasitol.**, v. 31, p. 1549-1562, 2001a.

UTZINGER, J.; XIAO, S.; KEISER, J.; CHEN, M.; ZHENG, J.; TANNER, M. Current progress in the development and use of artemether for chemoprophylaxis of major human schistosome parasites. **Curr. Med. Chem.**, v. 8, p. 1841-1860, 2001b.

UTZINGER, J.; KEISER, J.; SHUHUA, X.; TANNER, M.; SINGER, B. H. Combination chemotherapy of schistosomiasis in laboratory studies and clinical trials. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 47, p. 1487-1495, 2003.

Van HELLEMOND, J. J.; RETRA, K.; BROUWERS, J. F.; Van BALKOM, B. W.; YAZDANBAKHS, M.; SHOEMAKER, C. B.; TIELENS, A. G. Functions of the tegument of schistosomes: clues from the proteome and lipidome. **Int. J. Parasitol.**, v. 36, p. 691-699, 2006.

Van NASSAUW, L.; TOOVEY, S.; Van OP DEN BOSCH, J.; TIMMERMANS, J. P.; VERCRUYSE, J. Schistosomicidal activity of the antimalarial drug, mefloquine, in *Schistosoma mansoni*-infected mice. **Travel Med. Infect. Dis.**, v. 6, p. 253-258, 2008.

VASQUES DA SILVA, R.; NAVICKIENE, H. M.; KATO, M. J.; BOLZANI, V. da S.; MÉDA, C. I.; YOUNG, M. C.; FURLAN, M. Antifungal amides from *Piper arboreum* and *Piper tuberculatum*. **Phytochemistry**, v. 59, p. 521-527, 2002.

VEERAREDDY, P. R.; VOBALABOINA, V.; NAHID, A. Formulation and evaluation of oil-in-water emulsions of piperine in visceral leishmaniasis. **Pharmazie**, v. 59, p. 194-197, 2004.

WILLIAM, S., BOTROS, S., ISMAIL, M., FARGHALLY, A., DAY, T. A., BENNETT, J. L. Praziquantel-induced tegumental damage in vitro is diminished in schistosomes derived from praziquantel-resistant infections. **Parasitology**, v. 122, p. 63-66, 2001.

WILSON, R. A.; DRASKAU, T.; MILLER, P.; LAWSON, J. R. *Schistosoma mansoni*: the activity and development of the schistosomulum during migration from the skin to the hepatic portal system. **Parasitology**, v. 77, p. 57-73, 1978.

WILSON, R. A.; COULSON, P. S. *Schistosoma mansoni*: dynamics of migration through the vascular system of the mouse. **Parasitology**, v. 92, p. 83-100, 1986.

WILSON, R. A.; COULSON, P. S.; DIXON, B. Migration of the schistosomula of *Schistosoma mansoni* in mice vaccinated with radiation-attenuated cercariae, and normal mice: an attempt to identify the timing and site of parasite death. **Parasitology**, v. 92, p. 101-116, 1986.

WILSON, R. A.; COULSON, P. S.; STURROCK, R. F.; REID, G. D. Schistosome migration in primates: a study in the olive baboon (*Papio anubis*). **Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.**, v. 84, p. 80-83, 1990.

WILSON, R. A. The saga of schistosome migration and attrition. **Parasitology**, v. 136, p. 1581-1592, 2009.

WILSON, M. S.; MENTINK-KANE, M. M.; PESCE, J. T.; RAMALINGAM, T. R.; THOMPSON, R.; WYNN, T. A. Immunopathology of schistosomiasis. **Immunol. Cell Biol.**, v. 85, p. 148-154, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The control of schistosomiasis. **Tech. Rep. Ser.**, v. 728, p. 1-113, 1985.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The control of Schistosomiasis**: second report of the WHO Expert Committee. Geneva: WHO, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Report of the WHO informal Consultation on Schistosomiasis Control**. Geneva: WHO, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis**. Technical Report Series 912. Geneva: WHO, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Preventive chemotherapy in human helminthiasis**: coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions. Geneva: WHO, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Partners for parasite control**: Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis", Available from: <http://www.who.int/wormcontrol/documents/joint_statements/en/ppc_unicef_finalreport.pdf>. Acesso em 20 jan. 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The global atlas on schistosomiasis**. Available from: www.who.int/schistosomiasis/epidemiology. Acesso em 20 jan. 2011.

WYNN, T. A.; THOMPSON, R. W.; CHEEVER, A. W.; MENTINK-KANE, M. M. Immunopathogenesis of schistosomiasis. **Immunol. Rev.**, v. 201, p. 156-167, 2004.

XAVIER, A. M.; MAGALHÃES, J. A.; CUNHA, G. DOS S.; SILVA, A. C.; TAVARES, D. A.; SARRO-SILVA, M. DE F.; DE MORAES NETO, A. H. Morphological tegument alterations of adult *Schistosoma mansoni*, harbored in non anti-helminthic treated, high-immune-tolerogenic and low-inflammatory mice. **Acta Trop.**, v. 116, p. 95-99, 2010.

XIAO, S. H.; CATTO, B. A. In vitro and in vivo studies of the effect of artemether on *Schistosoma mansoni*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 33, p. 1557-1562, 1989.

XIAO, S. H.; CATTO, B. A.; WEBSTER Jr., L.T. Effects of praziquantel on different developmental stages of *Schistosoma mansoni* in vitro and in vivo. **J. Infect. Dis.**, v. 151, p. 1130-1137, 1985.

XIAO, S.; BINGGUI, S.; CHOLLET, J.; TANNER, M. Tegumental changes in 21-day-old *Schistosoma mansoni* harboured in mice treated with artemether. **Acta Trop.**, v. 75, p. 341-348, 2000a.

XIAO, S.; SHEN, B.; CHOLLET, J.; UTZINGER, J.; TANNER, M. Tegumental changes in adult *Schistosoma mansoni* harbored in mice treated with artemether. **J. Parasitol.**, v. 86, p. 1125-1132, 2000b.

XIAO, S.; TANNER, M.; N'GORAN, E. K.; UTZINGER, J.; CHOLLET, J.; BERGQUIST, R.; CHEN, M.; ZHENG, J. Recent investigations of artemether, a novel agent for the prevention of schistosomiasis japonica, mansoni and haematobia. **Acta Trop.**, v. 82, p. 175-181, 2002.

XIAO, S. H.; KEISER, J.; CHOLLET, J.; UTZINGER, J.; DONG, Y.; ENDRISS, Y.; VENNERSTROM, J. L.; TANNER, M. In vitro and in vivo activities of synthetic trioxolanes against major human schistosome species. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 51, p. 1440-1445, 2007.

XIAO, S. H.; MEI, J. Y.; JIAO, P. Y. The in vitro effect of mefloquine and praziquantel against juvenile and adult *Schistosoma japonicum*. **Parasitol. Res.**, v. 106, p. 237-246, 2009.

YANG, W.; JACKSON, D. C.; ZENG, Q.; MCMANUS, D. P. Multi-epitope schistosome vaccine candidates tested for protective immunogenicity in mice. **Vaccine**, v. 19, p. 103-113, 2000.

YOSRY, A. Schistosomiasis and neoplasia. **Contrib. Microbiol.**, v. 13, p. 81-100, 2006.

ZAMPA, M. F.; ARAÚJO, I. M.; COSTA, V.; NERY COSTA, C. H.; SANTOS, J. R. JR.; ZUCOLOTTI, V.; EIRAS, C.; LEITE, J. R. Leishmanicidal activity and immobilization of dermaseptin 01 antimicrobial peptides in ultrathin films for nanomedicine applications. **Nanomedicine**, v. 5, p. 352-358, 2009.

ZHANG, H. J.; TAMEZ, P. A.; VU, D. H.; GHEE, T. T.; NGUYEN, V. H.; LE, T. X. ; LE, M. H.; NGUYEN, M. C.; DO, T. T.; SOEJARTO, D. D.; FONG, H. H. Antimalarial compounds from *Rhaphidophora decursiva*. **J. Nat. Prod.**, v. 64, p. 772-777, 2001.

ZHANG, Y.; MACARTHUR, C.; MUBILA, L.; BAKER, S. Control of neglected tropical diseases needs a long-term commitment. **BMC Med.**, v. 8, p. 67, 2010.