

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
DOUTORADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

José Márcio Fernandes da Silva

**Desenvolvimento de uma formulação de carreador lipídico nanoestruturado
contendo partenolido com ação esquistossomicida**

Juiz de Fora

2026

José Márcio Fernandes da Silva

**Desenvolvimento de uma formulação de carreador lipídico nanoestruturado
contendo partenolido com ação esquistossomicida**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos Ativos.

Orientador: Prof. Dr. Ademar Alves da Silva Filho

Coorientador: Prof. Dr. Guilherme Diniz Tavares

Juiz de Fora

2026

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Fernandes da Silva, José Márcio.

Desenvolvimento de uma formulação de carreador lipídico nanoestruturado contendo partenolido com ação esquistossomicida. / José Márcio Fernandes da Silva. - 2026.

118 p.

Orientador: Ademar Alves da Silva Filho / Coorientador: Guilherme Diniz Tavares

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Farmácia e Bioquímica. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2026.

1. Partenolido. 2. Esquistossomose . 3. Carreadores Lipídicos

Nanoestruturados. 4. Schistosoma mansoni.

I. Alves da Silva Filho, Ademar, orient. II. Diniz Tavares, Guilherme, coorient. III. Título.

José Márcio Fernandes da Silva

**Desenvolvimento de uma formulação de Carreador Lipídico
Nanoestruturado contendo Partenolido com ação esquistossomicida**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos Ativos

Aprovada em **14 de maio de 2026**.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Ademar Alves da Silva Filho - Orientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Dr. Guilherme Diniz Tavares - Coorientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Dra. Paula Rocha Chellini

Universidade Federal de Juiz de Fora

Dra. Lauren Hubert Jaeger

Universidade Federal de Juiz de Fora

Dr. João Paulo Figueiró Longo

Universidade de Brasília

Dr. Helvécio Vinícius Antunes Rocha

Fundação Oswaldo Cruz

Juiz de Fora, 21/04/2026.



Documento assinado eletronicamente por **Ademar Alves da Silva Filho, Professor(a)**, em 14/05/2026, às 13:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme Diniz Tavares, Professor(a)**, em 14/05/2026, às 13:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lauren Hubert Jaeger, Professor(a)**, em 14/05/2026, às 13:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Helvécio Vinícius Antunes Rocha, Usuário Externo**, em 14/05/2026, às 14:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paula Rocha Chellini, Professor(a)**, em 14/05/2026, às 15:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **João Paulo Figueiró 3, Usuário Externo**, em 27/05/2026, às 16:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-UFJF (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **2954730** e o código CRC **989D4E85**.

Dedico este trabalho à minha família, minha esposa Grazielle, meus filhos Rafael e Isabela, e também aos meus pais Jorge e Rosária.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida e conhecimento fornecido. Por todo o suporte emocional e por possibilitar alcançar meus objetivos de vida.

Aos meus pais, Rosária e Jorge, que lutaram com muita dificuldade e sacrifício para me educar e para a minha formação.

À minha esposa, Grazielle, pela paciência, amor e apoio nos momentos difíceis e aos meus filhos, Rafael e Isabela, pelo amor, carinho e por suportarem os momentos de ausência e impaciência de minha parte.

À minha irmã Cida, pelos conselhos e afeto.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ademar Alves da Silva Filho, por me aceitar como aluno de pós-graduação em seu laboratório e me fornecer orientação, conhecimento, estrutura e condições para a realização do projeto.

Ao Prof. Dr. Guilherme Diniz Tavares, coorientador, que de igual forma contribuiu intelectualmente, abriu as portas dos seus Laboratórios e também proveu meios para a execução do projeto.

Ao, Prof. Dr. Humberto Húngaro, por me permitir utilizar equipamentos no Laboratório de Análise de Alimentos e Águas, que está sob sua supervisão.

À Profa. Dra. Nádia Rezende Barbosa Raposo, por autorizar e flexibilizar meu horário de trabalho possibilitando a execução de disciplinas.

Aos professores da Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, pelo aprendizado adquirido em todas as disciplinas ofertadas que contribuíram para minha formação

Aos meus companheiros TAE's que me auxiliaram na execução das minhas atividades. Às TAE's da Centralbio, pela colaboração.

Aos amigos do laboratório NIPPAN, obrigado pelo convívio, ajuda e paciência, especial à Júlia e ao Tiago, que trabalharam diretamente comigo. Também ao Allan e Danilo que me ajudaram consideravelmente.

Aos amigos do LDNano, obrigado pela ajuda. À Dominique, pela parceria no trabalho desenvolvido e nos artigos.

Ao grupo de pesquisa do Prof. Dr. Josué de Moraes, pela realização dos ensaios biológicos, e à aluna de pós-graduação Rayssa Cajás.

À CentralBio, pelo apoio com a estrutura.

À Lorena e Jucélia pela ajuda e suporte nas análises realizadas na CentralBio.

Ao Claude Ai e ao chatgpt, por me auxiliarem, na verificação ortográfica, quanto às normas gramaticais corretas da língua portuguesa e o processo de tradução e adequação de textos.

À FAPEMIG, pelos auxílios financeiros concedidos (Processos APQ 00705-22 e APQ 03773-22), CNPq e CAPES que permitiram o fornecimento de reagentes, solventes e materiais indispensáveis à execução deste trabalho.

À Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), pela excelência no ensino e por oferecer o suporte institucional e a infraestrutura necessários para a realização deste doutorado, consolidando minha formação científica.

Muito Obrigado!

Falou Daniel e disse: Seja bendito o nome de Deus para todo o sempre, porque dele é a sabedoria e o poder; Ele muda os tempos e as estações; ele remove os reis e os estabelece; ele dá sabedoria aos sábios e ciência aos inteligentes.” Daniel 2:20-21.

RESUMO

A esquistossomose permanece como uma das doenças tropicais negligenciadas de maior impacto global, com elevada morbidade e limitada diversidade terapêutica, sendo o praziquantel (PZQ) o único fármaco amplamente empregado em programas de controle. Paralelamente, o partenolido (PTL), uma lactona sesquiterpênica isolada de *Tanacetum parthenium*, apresenta atividade esquistossomicida relevante *in vitro*, mas restrita aplicação terapêutica *in vivo* em função de propriedades biofarmacêuticas desfavoráveis, como baixa solubilidade aquosa, instabilidade química e reduzida biodisponibilidade oral. Diante desse cenário, o presente trabalho teve como objetivo desenvolver, caracterizar e avaliar carreadores lipídicos nanoestruturados contendo PTL como estratégia para potencializar sua eficácia terapêutica no tratamento da esquistossomose mansônica. Inicialmente, o PTL foi obtido por fracionamento cromatográfico do extrato de *T. parthenium*, com pureza superior a 96%, avaliada por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector de arranjo de diodos e espectroscopia de ressonância magnética nuclear. Em seguida, foram desenvolvidos carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) com PTL(CLN) empregando matriz lipídica híbrida, os quais apresentaram tamanho médio inferior a 200 nm, índice de polidispersão inferior a 0,3, potencial zeta superior a $|30|$ mV e eficiência de encapsulação superior a 77%. O perfil de liberação *in vitro* do PTL, a partir dos CLN ($1,64\% \pm 0,012\%$ e $14,13 \pm 1,17\%$), evidenciou um comportamento de liberação controlada nos diferentes meios de dissolução (pH 1,2 e 6,8, respectivamente), em contraste com a liberação rápida observada para o composto livre ($2,25\% \pm 0,016\%$ e $64,46 \pm 0,14\%$). Nos ensaios esquistossomicidas *in vivo*, realizados em modelo murino frente a *Schistosoma mansoni*, o sistema nanoestruturado (CLN-PTL, 120 mg/kg, v.o.) promoveu redução aproximada de 78% da carga parasitária total e diminuição superior a 50% da eliminação de ovos nas fezes, enquanto o PTL (400 mg/kg, v.o.) não nanoencapsulado não apresentou efeito significativo. Adicionalmente, observou-se redução da proporção de ovos imaturos nos animais tratados com CLN-PTL, indicando impacto direto sobre a capacidade reprodutiva dos parasitos. Os resultados demonstram que a nanoencapsulação CLN-PTL foi determinante para superar limitações farmacocinéticas do PTL, promovendo modulação favorável da liberação e aumento substancial da eficácia terapêutica. Dessa forma, os CLN-PTL configuram-se como uma plataforma promissora para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para a esquistossomose.

Palavras-chave: Partenolido. *Schistosoma mansoni*. Carreadores lipídicos nanoestruturados. Esquistossomose.

ABSTRACT

Schistosomiasis remains one of the most impactful neglected tropical diseases worldwide, characterized by high morbidity and limited therapeutic diversity, with praziquantel being the only drug widely used in control programs. Parthenolide, a sesquiterpene lactone isolated from *Tanacetum parthenium*, exhibits relevant antischistosomal activity *in vitro*; however, its therapeutic application *in vivo* is severely restricted by unfavorable biopharmaceutical properties, including low aqueous solubility, chemical instability, and poor oral bioavailability. In this context, the present study aimed to develop, characterize, and evaluate nanostructured lipid carriers (NLC) containing parthenolide as a pharmaceutical strategy to enhance its therapeutic efficacy against schistosomiasis mansoni. Parthenolide was initially isolated by chromatographic fractionation of the plant extract, achieving purity higher than 96%, as confirmed by high-performance liquid chromatography coupled with diode array detection and nuclear magnetic resonance spectroscopy. Nanostructured lipid carriers were subsequently developed using a hybrid lipid matrix and exhibited mean particle size below 200 nm, polydispersity index lower than 0.3, zeta potential above 30 mV, and encapsulation efficiency exceeding 77%. The *in vitro* release profile of parthenolide from NLC ($1.64\% \pm 0.012\%$ e $14.13 \pm 1.17\%$) demonstrated controlled release behavior across different dissolution media (pH 1.2 and 6.8), in contrast to the rapid release observed for the free compound ($2.25\% \pm 0.016\%$ and $64.46 \pm 0.14\%$). In assays with adult *Schistosoma mansoni* worms, the nanoencapsulated formulation showed a significant reduction in EC₅₀ values and a marked increase in selectivity index compared with free parthenolide. In the *in vivo* experiments using a murine model of schistosomiasis, NLC-parthenolide promoted approximately 78% reduction in total worm burden and more than 70% decrease in fecal egg excretion, whereas non-encapsulated parthenolide did not produce statistically significant therapeutic effects. A reduction in the proportion of immature eggs was also observed, indicating a direct impact on parasite reproductive capacity. These findings demonstrate that nanoencapsulation was essential to overcome the pharmacokinetic limitations of parthenolide, providing controlled drug release, improved bioavailability, and substantially enhanced therapeutic efficacy. Therefore, nanostructured lipid carriers containing parthenolide represent a promising platform

for the development of new therapeutic approaches for schistosomiasis and contribute to expanding the pharmacological arsenal against neglected parasitic diseases.

Keywords: Parthenolide. *Schistosoma mansoni*. Nanostructured lipid carriers. Schistosomiasis.

Lista de Figuras

Figura 1	Captura de tela da página <i>online</i> do artigo publicado em 2025.	5
Figura 2	Endemicidade da Esquistossomose no Mundo.	8
Figura 3	Distribuição da esquistossomose no Brasil em 2020 de acordo com percentual de positividade por município.	9
Figura 4	Ciclo de vida do parasito do gênero <i>Schistosoma</i>.	10
Figura 5	Imagem de microscopia eletrônica de varredura do macho e fêmea do parasito <i>Schistosoma mansoni</i>.	11
Figura 6	Estrutura do praziquantel	14
Figura 7	Aplicações da nanotecnologia como alternativa para o tratamento da esquistossomose.	16
Figura 8	Estruturas dos compostos naturais nanoestruturados.	33
Figura 9	Captura de tela da página <i>online</i> do artigo submetido em maio de 2026.	51
Figura 10	Inflorescências e partes aéreas de <i>T. parthenium</i>.	52
Figura 11	Estrutura do Partenolido.	53
Figura 12	Processamento do material vegetal e extrato LTP produzido.	60
Figura 13	CCD do Extrato de <i>T. parthenium</i>.	61
Figura 14	Fracionamento por CLV do LTP.	62
Figura 15	Fluxograma de isolamento de PTL a partir do LTP.	63
Figura 16	Cromatograma e estrutura do PTL isolado obtido por CLAE-DAD.	68
Figura 17	Estrutura do partenolido com carbonos numerados.	69
Figura 18	Espectro de ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) do PTL isolado.	71
Figura 19	Espectro de ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) do PTL isolado.	71
Figura 20	Avaliação da estabilidade das formulações após 90 dias de armazenamento.	73
Figura 21	Perfil de liberação <i>in vitro</i> do PTL.	75
Figura 22	Avaliação da carga parasitária total de <i>S. mansoni</i> em camundongos tratados com PTL, CLN-PTL e PZQ.	76
Figura 23	Avaliação da produção e estágio de desenvolvimento de ovos de <i>S. mansoni</i> em camundongos tratados com PTL, CLN-PTL e PZQ.	78

Lista de Tabelas

Tabela 1	Frações obtidas por CLV a partir do LTP	62
Tabela 2	Composição das suspensões de CLN.	64
Tabela 3	Dados de ^1H RMN do PTL.	69
Tabela 4	Dados de ^{13}C RMN do PTL.	70
Tabela 5	Propriedades físico-químicas das formulações CLN-B e CLN-PTL.	72
Tabela 6	Parâmetros de ajuste do modelo de cinética de liberação para CLN-PTL.	76

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Abreviaturas de Amostras e Extratos

CLN-B – Carreador lipídico nanoestruturado branco (sem fármaco)

CLN-PTL – Carreador lipídico nanoestruturado contendo partenolido

LTP – Extrato de *Tanacetum parthenium*

Metodologias e Técnicas Analíticas

CC – Cromatografia em coluna

CCD – Cromatografia em camada delgada

CLAE – Cromatografia líquida de alta eficiência

CLAE-DAD – Cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de diodos

CLV – Cromatografia líquida de baixa pressão

RMN – Ressonância magnética nuclear

RMN de ^1H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ^{13}C – Ressonância magnética nuclear de carbono

UV – Ultravioleta

Outras

AcOEt – Acetato de etila

CIA – Critério de Informação de Akaike

DCM – Diclorometano

Hex – Hexano

LDNano – Laboratório de Desenvolvimento de Sistemas Nanoestruturados

MeOH – Metanol

NIPPAN – Núcleo de Identificação e Pesquisa em Princípios Ativos Naturais

Termos Farmacológicos e Biológicos

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CLN – Carreadores Lipídicos Nanoestruturados

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DTN – Doença tropical negligenciada

EC₅₀ – Concentração efetiva para 50% de inibição

EE – Eficiência de encapsulação

i.v. – Via intravenosa

NF- κ B – Fator nuclear kappa B

CLN – Carreador lipídico nanoestruturado

PDI – Índice de polidispersidade (Polydispersity Index)

PTL – Partenolido

PZQ – Praziquantel

SLN – Nanopartículas lipídicas sólidas

WHO – World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 1	
NANOTECNOLOGIA APLICADA AO TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE	4
1.1 Esquistossomose: aspectos epidemiológicos, biológicos e terapêuticos	6
1.2 Aplicações da nanotecnologia para o tratamento da esquistossomose	15
1.2.1 Lipossomas	17
1.2.2 Niossomas	19
1.2.3 Nanopartículas lipídicas sólidas (NLS)	20
1.2.4 Nanocápsulas	23
1.2.5 Sistemas auto-nanoemulsificantes de liberação de fármacos (SNEDDS)	25
1.2.6 Nanopartículas poliméricas	26
1.2.7 Nanopartículas metálicas	28
1.3 Produtos naturais nanoestruturados no tratamento da esquistossomose	29
1.4 Desafios para aplicação da nanotecnologia no tratamento da esquistossomose, perspectivas futuras e justificativa para seu uso	37
Referências	41
CAPÍTULO 2	
PARTENOLIDO E CARREADOR LIPÍDICO NANOESTRUTURADO: DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO ESQUISTOSSOMICIDA	50
2.1 Potencial do partenolido para o tratamento da esquistossomose	52
2.2 Desenvolvimento de carreadores lipídicos nanoestruturados contendo partenolido	56
2.3 Objetivos	58
2.3.1 Objetivo geral	58
2.3.2 Objetivos específicos	58
2.4 Metodologia	59
2.4.1 Instrumentação	59
2.4.2 Materiais químicos utilizados	59
2.4.3 Coleta e identificação do material vegetal	60
2.4.4 Obtenção do extrato por lavagem foliar em acetato de etila das inflorescências de <i>T. parthenium</i>	60
2.4.5 Isolamento e purificação do partenolido	61
2.4.6 Análise por CLAE-DAD do PTL isolado	64
2.4.7 Desenvolvimento dos carreadores lipídicos nanoestruturados contendo o partenolido	65
2.4.8. Caracterização dos carreadores lipídicos nanoestruturados contendo partenolido	65
2.4.9 Determinação da atividade esquistossomicida <i>in vivo</i>	67
2.5 Resultados	68
2.5.1 Isolamento e Identificação do partenolido	68
2.5.2 Caracterização físico-química dos carreadores lipídicos nanoestruturados contendo partenolido	73
2.5.3 Estabilidade coloidal das formulações nanoestruturadas	74
2.5.4 Perfil de liberação <i>in vitro</i> do partenolido	75

2.5.5 Avaliação da atividade esquistossomicida <i>in vivo</i>	77
2.6 Discussão	80
2.6.1 Obtenção, isolamento e identificação do PTL	80
2.6.2 Desenvolvimento dos carreadores lipídicos nanoestruturados contendo Partenolido	80
2.6.3 Propriedades físico-químicas dos carreadores lipídicos	85
2.6.4 Perfil de liberação <i>in vitro</i> e suas implicações farmacocinéticas	87
2.6.5 Avaliação esquistossomicida <i>in vivo</i>	90
2.7 Conclusão	92
2.8 Considerações Finais	93
Referências	95

INTRODUÇÃO

A esquistossomose permanece como uma das Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) de maior impacto global, estando fortemente associada a condições de vulnerabilidade social, ausência de saneamento básico e limitações no acesso aos serviços de saúde, fatores que favorecem a manutenção da transmissão em regiões endêmicas (WHO, 2022). Estima-se que mais de 250 milhões de pessoas estejam infectadas em todo o mundo, com maior concentração de casos na África Subsaariana, embora países da América Latina, como o Brasil, ainda apresentem áreas de transmissão ativa e relevância epidemiológica significativa (Ponzo et al., 2024; Ally et al., 2024).

Entre as espécies de importância médica, *Schistosoma mansoni*, o agente etiológico da esquistossomose mansônica, possui um ciclo biológico complexo, envolvendo hospedeiros intermediários e múltiplas fases parasitárias, contribuindo para a persistência da doença e dificultando sua eliminação (Gryseels et al., 2006; Colley et al., 2014). A fisiopatologia está diretamente relacionada à resposta inflamatória induzida pelos ovos do parasito, resultando em formação de granulomas, fibrose tecidual e complicações sistêmicas, que podem evoluir para formas graves da doença, como hipertensão portal e comprometimento hepatoesplênico (Colley et al., 2014; McManus et al., 2020).

Apesar da elevada carga da doença, o tratamento da esquistossomose permanece altamente dependente do praziquantel, fármaco amplamente utilizado em programas de controle, porém associado a limitações importantes, incluindo eficácia reduzida contra formas juvenis do parasito, risco potencial de resistência e ausência de alternativas terapêuticas consolidadas (WHO, 2022; McManus et al., 2020; Moraes & Longo, 2026). Esse cenário evidencia a necessidade urgente de desenvolvimento de novas abordagens farmacológicas capazes de ampliar o arsenal terapêutico disponível e aumentar a efetividade do tratamento (Buonfrate et al., 2025).

Além das limitações farmacológicas intrínsecas, a persistente escassez de novas terapias para DTN também reflete falhas estruturais no modelo global de inovação farmacêutica, fortemente orientado por interesses de mercado e pouco atraente ao desenvolvimento de fármacos destinados a populações de baixa renda (Moraes & Longo, 2026).

Nesse contexto, os produtos naturais têm se destacado como fonte promissora de novas entidades químicas bioativas, apresentando ampla diversidade

estrutural e potencial farmacológico relevante, incluindo atividade antiparasitária frente a diferentes espécies do gênero *Schistosoma* (Moraes, 2015; Wu et al., 2024). Dentre esses compostos, o partenolido (PTL), uma lactona sesquiterpênica isolada de *Tanacetum parthenium* (Asteraceae) tem demonstrado atividades biológicas expressivas, incluindo atividade esquistossomícida *in vitro* (Almeida et al., 2016; Mathema et al., 2012; Guzman et al., 2007).

No entanto, apesar do expressivo potencial farmacológico, a aplicação terapêutica do PTL é significativamente limitada por propriedades biofarmacêuticas desfavoráveis, como baixa solubilidade em água, instabilidade química, absorção gastrointestinal restrita e extenso metabolismo de primeira passagem, fatores que resultam em reduzida biodisponibilidade sistêmica (Mathema et al., 2012; Freund et al., 2020).

Diante dessas limitações, a nanotecnologia aplicada à liberação de fármacos tem emergido como uma estratégia inovadora capaz de otimizar o desempenho terapêutico de compostos bioativos, permitindo aumentar a estabilidade, modular o perfil de liberação, melhorar a biodisponibilidade e direcionar a distribuição tecidual (Torchilin, 2014; Qadeer et al., 2022). No contexto da esquistossomose, diferentes sistemas nanoestruturados, incluindo nanopartículas lipídicas, poliméricas e metálicas, têm demonstrado potencial para aumentar a eficácia esquistossomícida, inclusive em diferentes estágios do ciclo do parasito, além de reduzir efeitos adversos e melhorar o índice terapêutico (Ibrahim et al., 2022; Carvalho et al., 2024).

Entre essas plataformas, os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) destacam-se como sistemas promissores para a incorporação de compostos lipofílicos, como o PTL, devido à elevada capacidade de encapsulação, maior estabilidade coloidal e perfil favorável de biocompatibilidade, características essenciais para aplicações terapêuticas sistêmicas (Mehnert & Mäder, 2001; Müller et al., 2002; Müller et al., 2016). Além disso, esses sistemas permitem proteção do fármaco contra degradação precoce, liberação controlada e potencial direcionamento a tecidos-alvo relevantes para a infecção por *S. mansoni* (Qadeer et al., 2022).

Assim, a incorporação do PTL em CLN representa uma estratégia farmacotécnica racional para superar suas limitações farmacocinéticas e potencializar sua atividade esquistossomícida, alinhando-se às tendências contemporâneas de desenvolvimento de terapias baseadas em produtos naturais nanoestruturados para DTN (Carvalho et al., 2024).

Dessa forma, esta tese está estruturada em dois eixos complementares:

- O capítulo 1, que aborda o panorama atual da esquistossomose e os avanços da nanotecnologia aplicada ao seu tratamento;
- O capítulo 2, que descreve o desenvolvimento, caracterização e avaliação biológica de carreadores lipídicos nanoestruturados contendo partenolido, estabelecendo uma abordagem experimental integrada voltada à proposição de uma nova estratégia terapêutica para a esquistossomose mansônica.

CAPÍTULO 1

**NANOTECNOLOGIA APLICADA AO TRATAMENTO DA
ESQUISTOSSOMOSE**

O conteúdo apresentado nesta seção também se encontra no artigo publicado “**Nanotechnology based approaches to the treatment of schistosomiasis: current status and future perspective**” de coautoria do doutorando, publicado na revista *Nanomedicine* e disponível em <https://doi.org/10.1080/17435889.2025.2571018>.

Figura 1: Captura de tela da página *online* do artigo publicado em 2025.



Fonte: Silva et al., 2025

1.1 Esquistossomose: aspectos epidemiológicos, biológicos e terapêuticos

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) constituem um grupo heterogêneo de enfermidades infecciosas que afetam predominantemente populações em condições de vulnerabilidade social, sendo fortemente associadas à pobreza, à precariedade do saneamento básico e ao acesso limitado aos serviços de saúde (World Health Organization (WHO), 2022). Essas doenças apresentam ampla distribuição geográfica em regiões tropicais e subtropicais, especialmente na África, América Latina e Ásia, impactando mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo e contribuindo significativamente para a carga global de morbidade, incapacidade e exclusão social (Ponzo et al., 2024; WHO, 2022; McManus et al., 2020; Colley et al., 2014).

As DTNs mantêm-se endêmicas em áreas onde fatores como ausência de políticas públicas eficazes, condições sanitárias inadequadas e exposição frequente a ambientes contaminados favorecem a transmissão contínua dos agentes etiológicos (Pal et al., 2022). Nesse contexto, observa-se que essas enfermidades não apenas refletem desigualdades estruturais, mas também contribuem para sua manutenção, uma vez que provocam limitações físicas, redução da capacidade laboral e prejuízos cognitivos, especialmente em crianças, perpetuando ciclos intergeracionais de pobreza (Ezeamama et al., 2018; WHO, 2022).

Entre as principais DTNs reconhecidas pela Organização Mundial da Saúde, destacam-se infecções parasitárias, bacterianas, virais e fúngicas, incluindo leishmaniose, doença de Chagas e esquistossomose, esta última considerada uma das mais relevantes em termos de impacto socioeconômico e carga de doença global (WHO, 2022; Ponzo et al., 2024; McManus et al., 2020). A esquistossomose, em particular, ocupa posição de destaque, em parte, pela complexidade de seu ciclo biológico, que envolve hospedeiros intermediários e condições ambientais específicas, o que dificulta significativamente sua eliminação (Ally et al., 2024; Ponzo et al., 2024).

Adicionalmente, apesar dos avanços recentes no controle e na redução da morbidade de algumas DTNs, essas doenças ainda recebem investimentos insuficientes em pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, vacinas e métodos diagnósticos, quando comparadas a outras enfermidades de maior visibilidade global (WHO, 2022). Essa negligência científica e tecnológica contribui para a limitação das

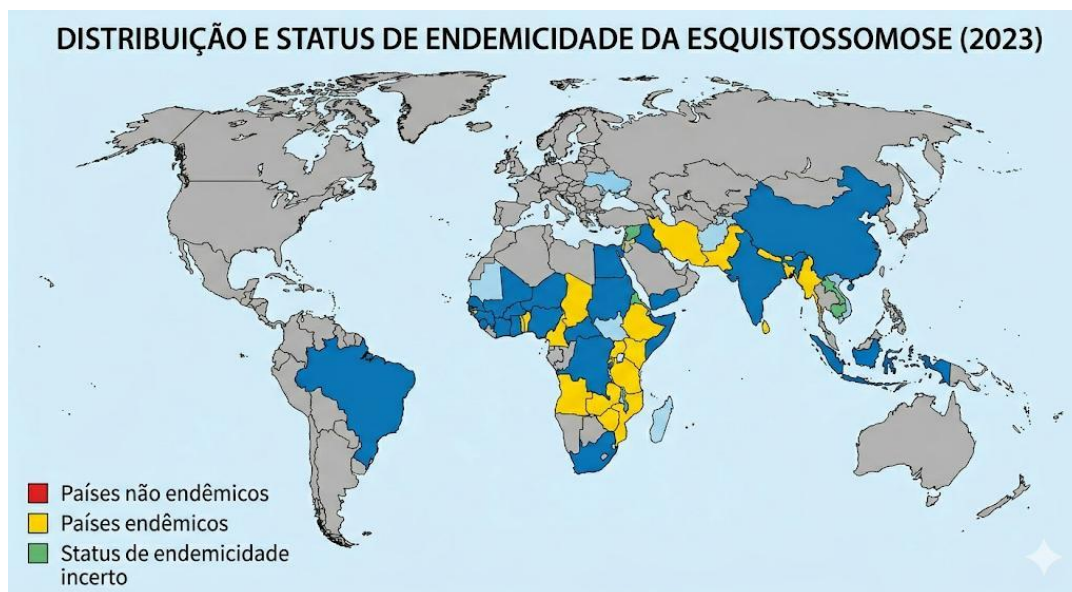
opções terapêuticas disponíveis, como observado em diversas doenças parasitárias, nas quais o arsenal farmacológico permanece restrito e, em alguns casos, apresenta eficácia limitada frente a determinadas fases do ciclo do patógeno (Ally et al., 2024).

Diante desse cenário, a Organização Mundial da Saúde estabeleceu metas ambiciosas para o controle, eliminação e, em alguns casos, erradicação das DTNs até 2030, enfatizando a necessidade de estratégias integradas que envolvam quimioterapia preventiva, melhorias no saneamento, educação em saúde e fortalecimento dos sistemas de vigilância epidemiológica (WHO, 2022; Ally et al., 2024). Nesse contexto, a esquistossomose emerge como uma doença prioritária dentro dessa agenda global, exigindo abordagens inovadoras que ultrapassem as estratégias tradicionais de controle e incorporem avanços científicos, incluindo o uso de produtos naturais e tecnologias emergentes, como a nanotecnologia, no desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas (Ponzo et al, 2024; Mcmanus et al, 2018).

A esquistossomose é uma doença parasitária crônica causada por helmintos trematódeos do gênero *Schistosoma*, entre as espécies de maior importância médica, destacam-se *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium* e *Schistosoma japonicum*, responsáveis pela maioria das infecções humanas e pelas diferentes manifestações clínicas da doença (Ponzo et al., 2024; World Health Organization, 2022).

Do ponto de vista epidemiológico, a esquistossomose permanece endêmica em diversas regiões tropicais e subtropicais, incluindo áreas da África, América do Sul, Caribe, Oriente Médio e Ásia, acometendo mais de 250 milhões de pessoas em todo o mundo e colocando centenas de milhões em risco de infecção (Ponzo et al., 2024; Ally et al., 2024; Waechtler et al, 2023). A maior carga da doença concentra-se na África Subsaariana, que responde por mais de 90% dos casos globais, embora países da América Latina, como o Brasil, ainda apresentem áreas de transmissão ativa e relevância epidemiológica significativa (Figura 2) (Ally et al., 2024; Silva et al., 2025, Waechtler et al, 2023).

Figura 2: Endemicidade da esquistossomose no Mundo.

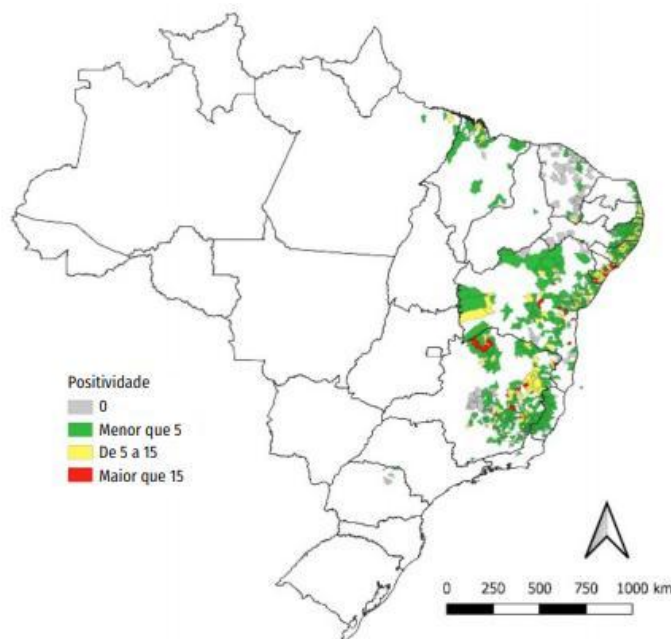


Fonte: WHO, 2026. Acessado em 2026.

No Brasil, a esquistossomose mansônica representa a principal forma da doença, estando historicamente associada à expansão territorial, às condições precárias de saneamento básico e à presença de hospedeiros intermediários em ambientes aquáticos, o que favorece a manutenção da transmissão em diferentes regiões do país, especialmente nas regiões Nordeste e Sudeste (Figura 3) (Silva et al., 2025).

No Sudeste, destaca-se o estado de Minas Gerais como uma das principais áreas endêmicas, apresentando focos persistentes de transmissão, onde ocorre intenso contato da população com coleções hídricas naturais (Brasil, 2024). A distribuição da doença no estado é heterogênea, com maior concentração de casos em regiões como Zona da Mata, Vale do Rio Doce e Norte de Minas (Neves et al., 2025).

Figura 3: Distribuição da esquistossomose no Brasil em 2020 de acordo com percentual de positividade por município.



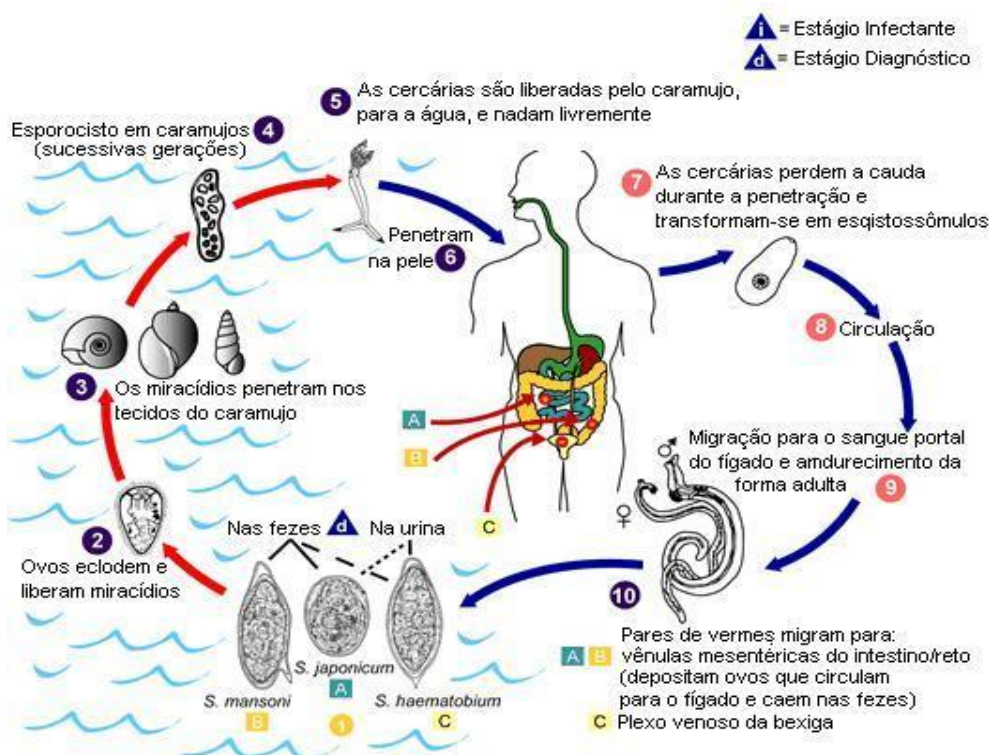
Fonte: Secretaria de vigilância em saúde, Ministério da Saúde do Brasil - SVS/MS, 2021. Acesso em 2026.

Além da elevada prevalência, a importância da esquistossomose também se deve às suas repercussões clínicas e sociais. A infecção pode apresentar evolução variável, desde formas assintomáticas até quadros graves que comprometem diferentes órgãos e sistemas, resultando em morbidade significativa e impacto direto na qualidade de vida dos indivíduos acometidos (Pal et al., 2022). Em populações vulneráveis, particularmente em crianças, a doença está associada a prejuízos no crescimento, déficit cognitivo e redução do desempenho escolar, reforçando seu papel na perpetuação do ciclo de pobreza e exclusão social (Pal et al., 2022; Ezeamama et al., 2018). Apesar dos avanços nas estratégias de controle, a doença ainda persiste como um problema relevante de saúde pública, com registros contínuos de casos, hospitalizações e óbitos, evidenciando a necessidade de medidas mais eficazes de vigilância, prevenção e tratamento (Silva et al., 2025).

Com relação ao ciclo, o *S. mansoni* possui um ciclo biológico do tipo heteroxênico (Figura 4), envolvendo obrigatoriamente dois hospedeiros: o ser humano, como hospedeiro definitivo, e moluscos do gênero *Biomphalaria*, que atuam como hospedeiros intermediários, sendo essenciais para a manutenção da transmissão do

parasito e a evolução para doença (Ponzo et al., 2024; Gryseels et al., 2006; Pal et al., 2022).

Figura 4: Ciclo de vida do parasito do gênero *Schistosoma*.



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2017. <https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/biology.html>, acesso em 26/01/2026.

O ciclo inicia-se com a eliminação de ovos do parasito nas fezes de indivíduos infectados, os quais, ao atingirem ambientes aquáticos adequados, eclodem liberando miracídeos, formas larvais ciliadas capazes de infectar moluscos do gênero *Biomphalaria* (Ponzo et al., 2024). Do ponto de vista ecológico e evolutivo, *S. mansoni* apresenta alta capacidade adaptativa, ampla distribuição geográfica e plasticidade em relação a diferentes espécies de *Biomphalaria*, o que favorece sua manutenção em áreas endêmicas (Fernandes et al., 2024; Gryseels et al., 2006). No interior do hospedeiro intermediário, os miracídeos sofrem sucessivas transformações, originando esporocistos que se multiplicam assexuadamente, resultando na produção de cercárias, que são liberadas novamente na água (Ponzo et al., 2024; Pal et al., 2022).

As cercárias representam a forma infectante para o ser humano, sendo capazes de penetrar ativamente a pele durante o contato com água contaminada, mesmo na ausência de lesões cutâneas visíveis (Ponzo et al., 2024). Após a penetração, ocorre a perda da cauda e a transformação em esquistossômulos, que

migram através da circulação sanguínea, passando pelos pulmões e alcançando o sistema porta hepático, onde se desenvolvem em vermes adultos (Ponzo et al., 2024).

Os vermes adultos estabelecem-se principalmente nas veias mesentéricas, onde ocorre o acasalamento entre machos e fêmeas (Figura 5) e a subsequente produção de ovos, que podem atravessar a parede intestinal para serem eliminados nas fezes, reiniciando o ciclo, ou permanecer retidos nos tecidos, desempenhando papel central na fisiopatologia da doença (Colley et al., 2014; Ponzo et al., 2024).

Figura 5: Imagem de microscopia eletrônica de varredura do macho e fêmea do parasito *Schistosoma mansoni*.



Fonte: WHO, 2026. <https://www.who.int/news-room/events/detail/2026/03/25>, acesso 27/03/2026.

A eficiência do ciclo biológico do *S. mansoni* está diretamente relacionada à capacidade do parasito de se adaptar tanto ao ambiente aquático quanto ao hospedeiro humano, além de sua habilidade de evadir o sistema imunológico, o que permite infecções prolongadas e contribui para a manutenção da transmissão em áreas endêmicas (Ponzo et al., 2024; Gryseels et al., 2006). Adicionalmente, fatores como temperatura da água, presença de hospedeiros intermediários e comportamento humano são determinantes críticos para a continuidade do ciclo, reforçando o papel das condições ambientais e sociais na epidemiologia da esquistossomose (Pal et al., 2022).

Portanto, a compreensão detalhada do ciclo biológico do parasito e sua relação íntima do parasito com o sistema imunológico humano é fundamental para o entendimento sobre delicado equilíbrio entre evasão imune e modulação inflamatória, o que explica em parte a cronicidade da infecção e a variabilidade clínica observada entre indivíduos e populações (Fernandes et al., 2024; Colley et al., 2014). O que, de certa forma, pode nortear o desenvolvimento de estratégias eficazes de controle e prevenção da esquistossomose entre as quais, estão incluídas intervenções voltadas à interrupção da transmissão, como saneamento básico, controle de moluscos e educação em saúde (Fernandes et al., 2024; Colley et al., 2014). Além disso, o conhecimento das diferentes fases do ciclo também subsidia a identificação de alvos terapêuticos e o desenvolvimento de novas abordagens farmacológicas, especialmente aquelas capazes de atuar em diferentes estágios do parasito (Ponzo et al., 2024; Pal et al., 2022).

Do ponto de vista clínico, a fase aguda, frequentemente subdiagnosticada, é caracterizada por processos inflamatórios persistentes e desenvolvimento de lesões teciduais decorrentes da resposta do hospedeiro aos ovos do parasito (Ponzo et al., 2024; McManus et al., 2020). A progressão para formas mais graves, fase crônica da doença, pode resultar em complicações como fibrose hepática, hipertensão portal e comprometimento sistêmico, reforçando a necessidade de diagnóstico precoce e intervenção terapêutica adequada (Pal et al., 2022).

Após a infecção, parte dos ovos eliminados pelo parasito não consegue alcançar o lúmen intestinal ou vesical para excreção, ficando retida em órgãos como fígado, intestino e outros tecidos, onde passam a induzir uma intensa resposta imunológica granulomatosa (Ponzo et al., 2024; Colley et al., 2014). Essa resposta é caracterizada pela formação de granulomas, estruturas organizadas compostas por células inflamatórias, incluindo macrófagos, eosinófilos, linfócitos T e fibroblastos, que atuam inicialmente como mecanismo de proteção ao isolar os antígenos parasitários e limitar o dano tecidual (Aziz et al, 2022; Ponzo et al, 2024; Buonfrate et al, 2025).

Com a progressão da infecção, ocorre uma modulação da resposta imune do hospedeiro, com predominância de um perfil T-helper 2, caracterizado pela produção de citocinas como Inter Leucina-4 (IL-4), IL-5 e IL-13, que desempenham papel central na manutenção da resposta granulomatosa e na indução de processos fibrogênicos (Aziz et al, 2022; Buonfrate et al, 2025). Embora essa resposta seja

essencial para conter os efeitos tóxicos dos antígenos dos ovos, sua persistência leva à deposição de matriz extracelular e ao desenvolvimento de fibrose, especialmente no fígado, resultando em alterações estruturais e funcionais significativas (Aziz et al., 2022).

A fibrose periportal, característica da forma hepatoesplênica da esquistossomose, representa uma das principais complicações da doença, estando associada ao aumento da resistência vascular intra-hepática e ao desenvolvimento de hipertensão portal, o que pode levar a esplenomegalia, ascite e hemorragias digestivas, configurando quadros clínicos de elevada gravidade (Aziz et al, 2022, Pal et al., 2022, Buonfrate et al., 2025). Além disso, a deposição de ovos em outros tecidos pode resultar em manifestações ectópicas, incluindo comprometimento pulmonar e neurológico, ampliando a complexidade clínica da doença (Pal et al., 2022).

Nesse contexto, a fisiopatologia da esquistossomose evidencia que a gravidade da doença não depende exclusivamente da carga parasitária, mas sobretudo do padrão de resposta imunológica do hospedeiro, o que explica a grande variabilidade clínica observada entre indivíduos infectados (Colley et al., 2014; Wynn et al., 2004). Essa característica torna a doença particularmente desafiadora do ponto de vista terapêutico, uma vez que intervenções eficazes devem considerar não apenas a eliminação do parasito, mas também a modulação dos processos inflamatórios e fibrogênicos associados à infecção crônica (Aziz et al., 2022; Pal et al., 2022).

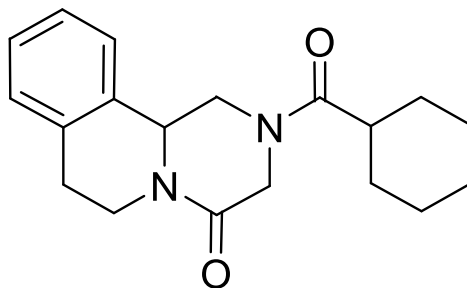
Com relação ao diagnóstico, tradicionalmente, este é realizado por meio da identificação de ovos do parasito em amostras biológicas, sendo a técnica de Kato-Katz o método parasitológico mais amplamente utilizado em áreas endêmicas, especialmente em programas de vigilância epidemiológica, devido ao seu baixo custo e facilidade de execução (Katz et al., 1972; World Health Organization, 2022). No entanto, essa metodologia apresenta limitações importantes, particularmente em infecções de baixa intensidade, nas quais a sensibilidade diagnóstica pode ser reduzida, levando à subestimação da prevalência da doença (Colley et al., 2014; McManus et al., 2020). Nesse contexto, métodos complementares têm sido desenvolvidos, incluindo técnicas sorológicas, que detectam anticorpos ou antígenos circulantes, e métodos moleculares, como a reação em cadeia da polimerase (PCR), que apresentam maior sensibilidade e especificidade, especialmente em estágios iniciais da infecção (Weerakoon et al., 2015; McManus et al., 2020). Além disso, testes rápidos baseados na detecção de antígenos circulantes, como o CCA

(circulating cathodic antigen), têm sido amplamente utilizados em campo, contribuindo para o diagnóstico em áreas de difícil acesso e com infraestrutura limitada (Colley et al., 2014; World Health Organization, 2022). Apesar dos avanços, desafios persistem, incluindo custo, disponibilidade e padronização dos métodos, o que reforça a necessidade de desenvolvimento de ferramentas diagnósticas mais sensíveis, acessíveis e aplicáveis em larga escala (Weerakoon et al., 2015; McManus et al., 2020).

Estes métodos de diagnósticos imunológicos estão intimamente ligados com a fisiopatologia da esquistossomose, que por sua vez, está diretamente relacionada à interação complexa entre o parasito e a resposta imunológica do hospedeiro (Ponzo et al., 2024; Aziz et al., 2022). Sendo os ovos do *Schistosoma* os principais responsáveis pelo desenvolvimento das lesões teciduais e das manifestações clínicas da doença, devido a resposta inflamatória desencadeada pelos antígenos por eles liberados (Ponzo et al., 2024; Aziz et al., 2022; Colley et al., 2014; Gryseels et al., 2006).

Em relação ao tratamento, atualmente, o combate da esquistossomose baseia-se predominantemente no uso do praziquantel (PZQ) (Figura 6), um fármaco anti-helmíntico que permanece, há décadas, como a principal e praticamente única opção terapêutica disponível para o controle da doença em nível global, adotada em programas de controle em larga escala, devido à sua eficácia, baixo custo e relativa segurança (World Health Organization, 2022; Nogueira et al., 2022; Colley et al., 2014). Esse fármaco apresenta elevada eficácia contra formas adultas do *Schistosoma*, atuando principalmente por meio da alteração da permeabilidade da membrana tegumentar do parasito ao cálcio, o que resulta em contração muscular, paralisia e morte do verme (Doenhoff et al., 2008; Colley et al., 2014).

Figura 6: Estrutura do praziquantel



Fonte: Elaborado pelo autor.

Apesar de sua eficácia e ampla utilização em programas de quimioterapia preventiva em massa, o PZQ apresenta limitações importantes que impactam diretamente o controle da esquistossomose. Entre essas limitações, destaca-se sua baixa eficácia contra formas imaturas do parasito, o que pode permitir a persistência da infecção após o tratamento e favorecer a reinfeção em áreas endêmicas, onde a exposição ao parasito ocorre de maneira contínua (World Health Organization, 2022; Doenhoff et al., 2008; Gryseels et al., 2006).

Outro aspecto relevante refere-se à possibilidade de desenvolvimento de resistência ao PZQ, especialmente em contextos de uso intensivo e repetido em campanhas de tratamento em massa. Embora a resistência clínica amplamente estabelecida ainda seja considerada limitada, diversos estudos experimentais e relatos de campo têm demonstrado redução da sensibilidade do parasito ao fármaco, levantando preocupações quanto à sua eficácia a longo prazo (Melman et al., 2009; Vale et al., 2017). Evidências de tolerância ou resposta terapêutica reduzida têm sido descritas em diferentes regiões endêmicas, sugerindo a emergência potencial de cepas menos suscetíveis ao tratamento (Doenhoff et al., 2008; Vale et al., 2017).

Adicionalmente, fatores farmacocinéticos e operacionais também podem contribuir para falhas terapêuticas, incluindo variabilidade na absorção do fármaco, adesão inadequada ao tratamento e diferenças na resposta individual do hospedeiro (WHO, 2022). Esses aspectos reforçam que a aparente resistência nem sempre está associada exclusivamente a mecanismos parasitários, mas pode envolver uma combinação de fatores biológicos e contextuais.

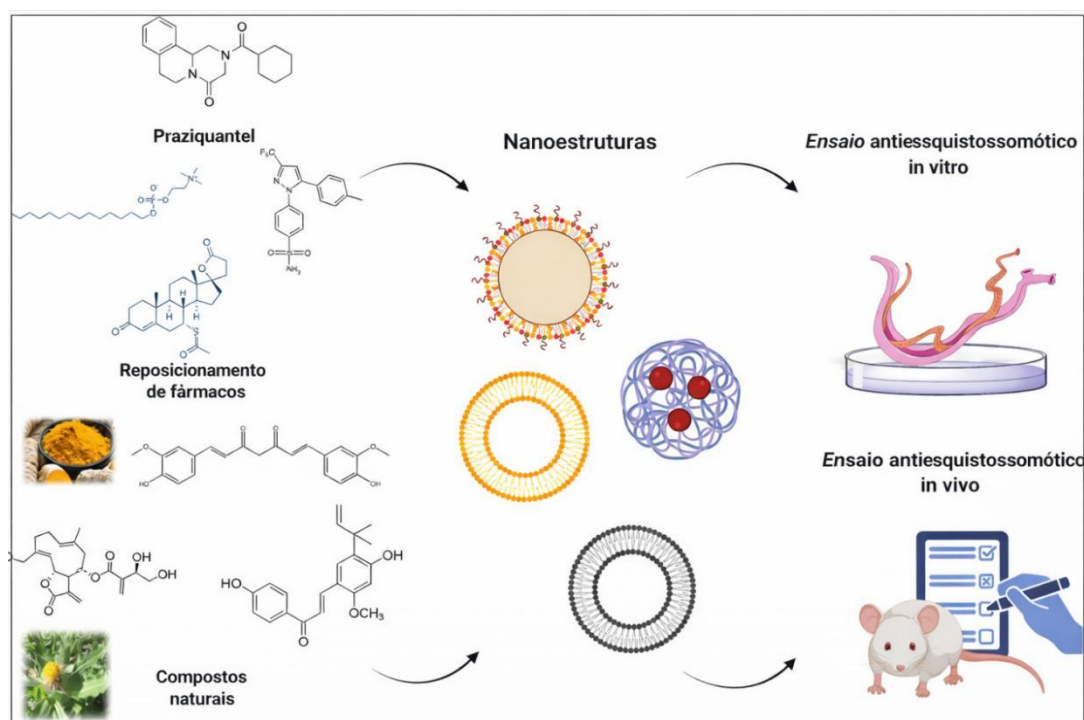
Diante desse cenário, abordagens inovadoras com sistemas de liberação avançados, especialmente baseados em nanotecnologia, têm sido propostas como alternativas promissoras para o tratamento da esquistossomose (Silva et al., 2025; Gouveia et al., 2018).

1.2 Aplicações da nanotecnologia para o tratamento da esquistossomose

A nanotecnologia emergiu como uma abordagem interdisciplinar capaz de oferecer soluções inovadoras para problemas clássicos da farmacoterapia antiparasitária, como baixa solubilidade aquosa, biodisponibilidade limitada, metabolismo de primeira passagem acentuado e distribuição tecidual inadequada (D'Souza & Shegokar, 2021). A aplicação de sistemas nanoestruturados no tratamento

da esquistossomose (Figura 7), tem demonstrado potencial significativo para modificar o perfil farmacocinético e farmacodinâmico de fármacos consagrados, bem como para viabilizar o uso terapêutico de novas moléculas sintéticas e naturais com atividade esquistossomicida promissora (Silva et al., 2025).

Figura 7: Aplicações da nanotecnologia como alternativa para o tratamento da esquistossomose.



Fonte: Silva, et al, 2025.

Além de atuarem como carreadores, os nanossistemas apresentam propriedades físico-químicas que favorecem a interação direta com o tegumento do parasito, ampliam a permeabilidade celular e permitem a liberação controlada do fármaco em sítios biológicos específicos, contribuindo para maior eficácia terapêutica e redução de efeitos adversos sistêmicos (Qadeer et al., 2022). Esses atributos tornam a nanotecnologia uma plataforma estratégica para o desenvolvimento de terapias esquistossomicidas de nova geração, especialmente diante das crescentes preocupações relacionadas à tolerância farmacológica e à possível emergência de cepas resistentes (Shakib et al., 2023).

Neste contexto, a nanotecnologia aplicada à liberação de fármacos surge, portanto, como uma alternativa racional para superar essas limitações, ao permitir o aumento da solubilidade aparente, a proteção metabólica do fármaco, a modulação de sua liberação farmacológica e a intensificação da interação entre o fármaco e o parasito (Qadeer et al., 2022).

Diante disso, torna-se imperativo analisar de maneira crítica e integrada os fundamentos, os principais sistemas nanoestruturados empregados, as evidências experimentais disponíveis e os desafios tecnológicos associados à aplicação da nanotecnologia no tratamento da esquistossomose, estabelecendo o arcabouço conceitual necessário para a compreensão dos estudos experimentais apresentados neste trabalho (Silva et al., 2025; Qadeer et al., 2022; Atanasov et al., 2021; Patra et al., 2018).

1.2.1 Lipossomas

Os lipossomas constituem um dos sistemas nanoestruturados mais antigos e amplamente investigados na área de liberação controlada de fármacos, sendo descritos originalmente na década de 1960 como vesículas esféricas formadas pela auto-organização de fosfolipídios em meio aquoso, resultando em uma ou múltiplas bicamadas concêntricas envolvendo compartimentos aquosos internos (Nsairat et al., 2022; Gnananath et al., 2017; Sercombe et al., 2015). Essa arquitetura anfifílica confere aos lipossomas a capacidade singular de encapsular simultaneamente moléculas hidrofílicas no núcleo aquoso e compostos lipofílicos na bicamada lipídica, ampliando consideravelmente o espectro de fármacos passíveis de veiculação terapêutica (Nsairat et al., 2022; Gnananath et al., 2017; Akbarzadeh et al., 2013).

Do ponto de vista farmacotécnico, os lipossomas apresentam elevada biocompatibilidade e baixa toxicidade intrínseca, uma vez que seus constituintes estruturais mimetizam componentes naturais das membranas celulares, como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina e colesterol (Sercombe et al., 2015). Essa característica favorece sua aceitação biológica e reduz o risco de reações adversas graves, aspecto particularmente relevante para aplicações em doenças crônicas e em populações vulneráveis, como crianças e indivíduos imunocomprometidos (Torchilin, 2014).

No contexto da esquistossomose, os lipossomas têm se destacado como plataformas eficientes para a veiculação do PZQ e de outros agentes esquistossomicidas, sobretudo em razão de sua capacidade de aumentar a solubilidade aparente de fármacos hidrofóbicos e protegê-los da degradação metabólica precoce no trato gastrointestinal e no fígado (Radwan et al., 2019). A encapsulação lipossomal modifica substancialmente o perfil farmacocinético do fármaco, promovendo aumento da área sob a curva de concentração plasmática, prolongamento da meia-vida e redução da variabilidade interindividual na absorção oral (Moraes, 2015).

Estudos experimentais demonstram que lipossomas contendo PZQ produzem reduções da carga parasitária significativamente superiores quando comparados à formulação convencional do fármaco, além de promoverem diminuição expressiva do número de ovos retidos nos tecidos e da intensidade da resposta granulomatosa hepática (Frezza et al., 2013). Esses efeitos terapêuticos são atribuídos, em parte, à maior estabilidade do fármaco encapsulado e à sua liberação progressiva no ambiente sistêmico, mantendo concentrações efetivas por períodos mais prolongados (Mengarda et al., 2022).

Adicionalmente, evidências morfológicas obtidas por microscopia eletrônica indicam que os lipossomas interagem diretamente com o tegumento dos esquistossomos, promovendo fusão parcial das bicamadas lipídicas com a membrana parasitária e desencadeando alterações estruturais como descamação, formação de vesículas subtegumentares e exposição de camadas musculares subjacentes (Moraes et al., 2015). Esse fenômeno favorece a penetração intracelular do fármaco e potencializa sua ação esquistossomicida, configurando um mecanismo sinérgico entre o sistema carreador e o fármaco (Adekiya et al., 2020).

Outro aspecto relevante reside na possibilidade de funcionalização superficial dos lipossomas com ligantes específicos, como anticorpos monoclonais, peptídeos ou carboidratos, capazes de reconhecer estruturas moleculares expressas no tegumento do parasito ou em células inflamatórias do hospedeiro (Torchilin, 2014). Formulações lipossomais imunofuncionalizadas demonstraram aumento significativo da captação pelo parasito e maior eficiência na redução da oviposição, inclusive em estágios juvenis menos sensíveis ao PZQ livre (Adekiya et al., 2020).

Além dos efeitos antiparasitários diretos, lipossomas têm sido associados à modulação da resposta imunológica do hospedeiro, com redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias e diminuição do estresse oxidativo hepático induzido pela

deposição de ovos, contribuindo para a preservação da arquitetura tecidual e para a prevenção da progressão da fibrose periportal (Amer et al., 2022).

Entretanto, apesar das vantagens farmacológicas e biológicas, o uso clínico de lipossomas ainda enfrenta desafios tecnológicos relevantes, como a estabilidade físico-química limitada durante o armazenamento, a possibilidade de fusão ou agregação das vesículas, o custo elevado de produção em larga escala e a necessidade de métodos rigorosos de controle de tamanho, polidispersidade e eficiência de encapsulação (Sercombe et al., 2015). Esses fatores impõem barreiras adicionais à translação clínica ampla dessas formulações, especialmente em países endêmicos com restrições econômicas e infraestrutura limitada (D'Souza & Shegokar, 2021).

Ainda assim, o conjunto de evidências experimentais disponíveis sustenta o papel dos lipossomas como uma das plataformas mais promissoras no desenvolvimento de terapias esquistossomicidas baseadas em nanotecnologia, estabelecendo um marco conceitual para o avanço de sistemas nanoestruturados mais estáveis, econômicos e adaptáveis às necessidades da saúde pública global (Silva et al., 2025).

1.2.2 Niossomos

Os niossomos constituem sistemas vesiculares nanoestruturados formados predominantemente por surfactantes não iônicos organizados em bicamadas, frequentemente estabilizados pela adição de colesterol ou derivados lipídicos, apresentando arquitetura funcional semelhante à dos lipossomas, porém com maior estabilidade físico-química e menor custo de produção (Sharma et al., 2022; Uchegbu & Vyas, 1998). A composição baseada em surfactantes confere aos niossomos maior resistência à oxidação, menor suscetibilidade à hidrólise e maior vida útil durante o armazenamento, características relevantes para aplicações terapêuticas em regiões tropicais e com infraestrutura limitada (Pardakhty & Moazeni, 2013).

Assim como os lipossomas, os niossomos são capazes de encapsular fármacos hidrofílicos em seu compartimento aquoso interno e compostos lipofílicos na bicamada, possibilitando elevada versatilidade farmacotécnica (Ricardi et al., 2024). Essa propriedade tem sido explorada no tratamento de doenças parasitárias, nas quais a baixa solubilidade aquosa de muitos agentes esquistossomicidas constitui obstáculo significativo à eficácia terapêutica (Shakib et al., 2023).

No contexto da esquistossomose, formulações niossomais contendo PZQ demonstraram aumento expressivo da biodisponibilidade oral e restauração parcial da sensibilidade farmacológica em cepas experimentais de *Schistosoma mansoni* com resposta reduzida ao fármaco livre (Amer et al., 2022). Ensaios *in vivo* evidenciaram reduções superiores a 90% da carga parasitária total, associadas à diminuição acentuada do número de ovos viáveis nos tecidos hepático e intestinal, bem como à regressão significativa das lesões granulomatosas (Zoghroban et al., 2021).

Do ponto de vista mecanístico, estudos morfológicos indicam que os niossomos interagem intensamente com o tegumento do parasito, promovendo alterações estruturais como retração corporal, destruição de tubérculos tegumentares, desorganização das espículas superficiais e formação de vesículas subtegumentares, fenômenos que comprometem a homeostase osmótica e metabólica do helminto (Zoghroban et al., 2021). Tais alterações favorecem a penetração intracelular do fármaco encapsulado e amplificam sua ação esquistossomicida, configurando efeito sinérgico entre o carreador e o fármaco (Shakib et al., 2023).

Adicionalmente, sistemas niossomais têm demonstrado capacidade de modular a resposta inflamatória do hospedeiro, reduzindo a expressão de fatores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular e atenuando processos fibrogênicos associados à deposição crônica de ovos nos tecidos hepáticos (Amer et al., 2022). Esse efeito imunomodulador contribui para a redução da progressão da fibrose periportal e para a preservação funcional do parênquima hepático em modelos experimentais de infecção crônica (Qadeer et al., 2022).

Apesar dessas vantagens, desafios tecnológicos permanecem, incluindo a necessidade de controle rigoroso da polidispersividade, prevenção da agregação vesicular durante o armazenamento prolongado e padronização dos métodos de produção em escala industrial, aspectos essenciais para a futura aplicação clínica dessas formulações (Pardakhty & Moazeni, 2013). Ainda assim, o conjunto das evidências disponíveis posiciona os niossomos como alternativas robustas aos lipossomas no desenvolvimento de terapias nanoestruturadas para a esquistossomose (Silva et al., 2025).

1.2.3 Nanopartículas lipídicas sólidas (NLS)

As NLS representam uma classe de sistemas nanoestruturados caracterizados por um núcleo lipídico constituído por lipídios sólidos à temperatura ambiente e fisiológica, estabilizado por surfactantes biocompatíveis, formando uma matriz rígida capaz de incorporar fármacos lipofílicos e, em menor grau, compostos hidrofílicos (Müller et al., 2002; Müller et al., 2016). Diferentemente dos sistemas vesiculares, as NLS apresentam estrutura matricial contínua, o que favorece maior estabilidade física e melhor controle dos perfis de liberação do fármaco (Mehnert & Mäder, 2001).

A composição lipídica das NLS, geralmente baseada em triglicerídeos, ceras, ácidos graxos ou esteróis fisiologicamente compatíveis, confere elevada tolerabilidade biológica e reduz o risco de toxicidade sistêmica, aspecto crítico para formulações destinadas ao uso repetido ou em populações pediátricas (Borges et al., 2020). Além disso, o processo de produção pode ser realizado sem o emprego de solventes orgânicos tóxicos, utilizando técnicas como homogeneização a quente ou emulsificação seguida de ultrassonicação, favorecendo a escalabilidade industrial (Andrade et al., 2020).

No tratamento da esquistossomose, as NLS destacam-se como uma das plataformas mais promissoras para a veiculação do PZQ, em razão de sua capacidade de aumentar drasticamente a solubilidade aparente do fármaco e protegê-lo da degradação metabólica precoce (Radwan et al., 2019). Estudos farmacocinéticos demonstraram que formulações de PZQ em NLS promovem aumento superior a oito vezes na área sob a curva plasmática, elevação significativa da concentração máxima e prolongamento expressivo da meia-vida biológica quando comparadas ao fármaco livre (Radwan et al., 2019).

Do ponto de vista terapêutico, essas modificações farmacocinéticas traduzem-se em reduções acentuadas da carga parasitária adulta, diminuição expressiva da oviposição e atenuação das lesões hepáticas granulomatosas, tanto em infecções agudas quanto crônicas (Moga Hed et al., 2023). Particularmente relevante é a eficácia observada contra formas juvenis do parasito, tradicionalmente menos sensíveis ao PZQ convencional, o que representa avanço estratégico para a prevenção de reinfecções precoces em áreas endêmicas (Moga Hed et al., 2023).

As NLS também demonstram interação direta com o tegumento do helminto, promovendo desorganização estrutural, aumento da permeabilidade superficial e exposição de camadas musculares internas, facilitando a penetração do fármaco e comprometendo funções vitais do parasito, como motilidade e manutenção osmótica

(Ibrahim et al., 2022). Tais efeitos são potencializados pela liberação sustentada do princípio ativo a partir da matriz lipídica, mantendo concentrações terapêuticas locais por períodos prolongados (Andrade et al., 2020).

Além do PZQ, as NLS têm sido exploradas para o reposicionamento terapêutico de outros fármacos com potencial esquistossomicida, como o celecoxibe e a miltefosina, cujas limitações farmacocinéticas foram significativamente mitigadas por meio da nanoencapsulação, resultando em maior eficácia antiparasitária e redução da toxicidade sistêmica (Ibrahim et al., 2022). Esses resultados reforçam o papel das NLS como plataformas versáteis para o desenvolvimento de terapias combinadas e estratégias de monodose, com impacto direto na adesão ao tratamento (Moraes, 2015).

Entretanto, a utilização de NLS não é isenta de limitações, incluindo o risco de cristalização polimórfica do núcleo lipídico, possível expulsão do fármaco durante o armazenamento e necessidade de otimização rigorosa dos parâmetros de produção para garantir reprodutibilidade entre lotes (Mehnert & Mäder, 2001). Tais desafios vêm sendo progressivamente superados por avanços na engenharia de formulações e pela incorporação de misturas lipídicas mais estáveis, dando origem a sistemas de segunda geração, como os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) (Müller et al., 2002; Müller et al., 2016).

Estruturalmente, os CLN resultam da combinação de lipídeos sólidos e líquidos em proporções variáveis, dispersos em fase aquosa contendo um ou mais tensoativos estabilizantes, o que confere à matriz uma arquitetura deliberadamente imperfeita, incompatível com a formação de redes cristalinas ordenadas (Viegas et al., 2023; Khan et al., 2023). Essa desordem estrutural amplia os espaços disponíveis para acomodação das moléculas do fármaco, tanto em sua forma molecular quanto como aglomerados amorfos, minimizando a expulsão do ativo e conferindo maior estabilidade físico-química ao sistema ao longo do tempo (Viegas et al., 2023; Müller et al., 2002; Müller et al., 2016). Conforme a composição lipídica e o método de preparo adotados, os CLN podem apresentar três configurações estruturais distintas: o tipo I, denominado cristal imperfeito, obtido pela mistura de lipídeos com diferentes comprimentos de cadeia ou composições de glicerídeos; o tipo II, chamado amorfo, produzido com triglicerídeos de cadeia média que impedem a recristalização da matriz após o resfriamento; e o tipo III, denominado múltiplo, no qual a adição de lipídeo líquido em proporção superior à sua solubilidade na fase sólida gera

nanocompartimentos oleosos no interior da partícula (Haider et al., 2020; Viegas et al., 2023).

Do ponto de vista composicional, as formulações de CLN empregam predominantemente lipídeos sólidos, lipídeos líquidos, como triglicerídeos de cadeia média (Miglyol® 812), além de tensoativos, como a lecitina de soja (Haider et al., 2020; Viegas et al., 2023). Dentre as vantagens farmacotécnicas que distinguem os CLN de outros sistemas nanoparticulados, destacam-se a elevada eficiência de encapsulação de fármacos lipofílicos, a capacidade de liberar o fármaco de maneira controlada e sustentada, a proteção do ativo frente à degradação, a biocompatibilidade e biodegradabilidade da matriz lipídica e a possibilidade de escalonamento industrial por métodos como a homogeneização a alta pressão e a ultrassonicação (Müller et al., 2002; Müller et al., 2016; Haider et al., 2020; Viegas et al., 2023).

Apesar dessas limitações das NLS, estas consolidaram-se como um dos sistemas nanoestruturados mais investigados e promissores para o tratamento da esquistossomose, combinando estabilidade físico-química, elevada eficiência terapêutica e viabilidade translacional, características que justificam sua posição central no desenvolvimento de estratégias esquistossomicidas baseadas em nanotecnologia (Silva et al., 2025).

1.2.4 Nanocápsulas

As nanocápsulas constituem sistemas nanoestruturados do tipo núcleo-casca, nos quais um núcleo oleoso ou lipídico líquido é envolvido por uma membrana polimérica (nanocápsulas poliméricas) ou por uma camada de surfactantes fosfolipídicos (nanocápsulas lipídicas), formando estruturas estáveis com diâmetros tipicamente inferiores a 200 nm (Anton & Vandamme, 2011). Essa arquitetura confere elevada capacidade de encapsulamento para fármacos lipofílicos, proteção contra degradação química e enzimática e possibilidade de modulação precisa do perfil de liberação do fármaco (Haider et al., 2020; Viegas et al., 2023).

No campo da esquistossomose, as nanocápsulas lipídicas têm sido exploradas principalmente como veículos para o PZQ e para combinações farmacológicas envolvendo agentes reposicionados, como a miltefosina, com o objetivo de superar limitações relacionadas à baixa biodisponibilidade oral e à curta meia-vida plasmática do fármaco convencional (Moraes, 2015). Ensaios experimentais demonstraram que

formulações baseadas em nanocápsulas promovem aumento significativo da concentração plasmática máxima e da área sob a curva, além de prolongamento do tempo médio de residência sistêmica do PZQ, quando comparadas às formulações tradicionais (Amara et al., 2018).

Do ponto de vista terapêutico, esses ganhos farmacocinéticos resultam em reduções superiores a 90% da carga parasitária adulta, acompanhadas por diminuição expressiva da deposição tecidual de ovos e regressão parcial das lesões granulomatosas hepáticas, mesmo após administração em dose única oral (Moraes, 2015). A elevada afinidade das nanocápsulas lipídicas pelo tegumento do parasito, atribuída à presença de fosfolipídios na camada externa, favorece a adesão às superfícies tegumentares e intensifica a penetração do fármaco nos tecidos do helminto (Qadeer et al., 2022).

Além disso, estudos histopatológicos indicam que o uso dessas nanoformulações está associado à redução da intensidade da resposta inflamatória periovular e à preservação da arquitetura lobular hepática, sugerindo efeito benéfico adicional sobre os mecanismos imunopatológicos responsáveis pela progressão da fibrose crônica (Amara et al., 2018). Esse efeito pode estar relacionado tanto à diminuição da carga antigênica parasitária quanto à liberação gradual do fármaco no microambiente hepático, evitando picos plasmáticos elevados associados a maior toxicidade sistêmica (Silva et al., 2025).

Do ponto de vista tecnológico, as nanocápsulas lipídicas apresentam vantagens relevantes, como métodos de produção relativamente simples, ausência de solventes orgânicos agressivos em determinadas técnicas e boa reprodutibilidade em escala laboratorial e piloto (Anton & Vandamme, 2011). Todavia, desafios persistem quanto à estabilidade coloidal em longos períodos de armazenamento, controle rigoroso da espessura da membrana externa e padronização industrial dos processos de fabricação, fatores críticos para sua futura aplicação clínica em larga escala (D'Souza & Shegokar, 2021).

Apesar dessas limitações, as nanocápsulas lipídicas consolidam-se como plataformas promissoras para terapias esquistossomicidas avançadas, especialmente quando combinadas a estratégias de reposicionamento farmacológico e regimes de monodose, com impacto direto sobre a adesão terapêutica e a operacionalização de programas de controle populacional (Moraes, 2015).

1.2.5 Sistemas auto-nanoemulsificantes de liberação de fármacos (SNEDDS)

Os SNEDDS consistem em misturas isotrópicas de óleos, surfactantes e, ocasionalmente, cosurfactantes, capazes de formar espontaneamente nanoemulsões óleo-em-água quando entram em contato com fluidos gastrointestinais, sob suave agitação peristáltica (Pouton, 2000; Longo & Moraes, 2026). Essas nanoemulsões apresentam tamanho médio de gotículas inferior a 200 nm, alta estabilidade cinética e grande área interfacial, favorecendo a rápida dissolução e absorção de fármacos lipofílicos (Tiwari et al., 2022; Longo & Moraes, 2026).

No tratamento da esquistossomose, os SNEDDS têm sido investigados como alternativa de baixo custo e alta escalabilidade para otimizar a administração oral do PZQ, cuja baixa solubilidade aquosa representa um dos principais entraves à eficácia terapêutica (Amara & Bendala, 2025; Longo & Moraes, 2026). Formulações auto-nanoemulsificantes demonstraram aumento substancial da velocidade de dissolução do fármaco, maior permeação intestinal e elevação significativa da exposição sistêmica após administração oral em modelos murinos (Mengarda et al., 2025; Lima et al., 2018).

Do ponto de vista farmacodinâmico, esses sistemas resultaram em reduções superiores a 95% da carga parasitária total com doses únicas variando entre 200 e 400 mg/kg, superando a eficácia observada com o PZQ convencional nas mesmas condições experimentais (Mengarda et al., 2025). Esses resultados sugerem que a dispersão do fármaco na forma de nanogotículas facilita sua absorção pela via linfática intestinal, reduzindo parcialmente o metabolismo hepático de primeira passagem e aumentando a fração biodisponível do composto ativo (Tiwari et al., 2022).

Além do ganho terapêutico, os SNEDDS apresentam vantagens operacionais relevantes, como simplicidade de formulação, ausência de etapas complexas de homogeneização de alta pressão e possibilidade de encapsulamento em cápsulas gelatinosas duras ou moles, facilitando a administração oral em populações pediátricas (Pouton, 2000). Essas características tornam essa tecnologia particularmente atrativa para aplicação em larga escala em programas de controle de doenças negligenciadas em regiões de recursos limitados (WHO, 2022).

Entretanto, limitações associadas à elevada concentração de surfactantes, potencial irritação gastrointestinal e necessidade de estudos toxicológicos

aprofundados ainda representam desafios para a plena translação clínica desses sistemas (Tiwari et al., 2022). Além disso, o controle da estabilidade físico-química durante o armazenamento prolongado e a padronização industrial das formulações constituem aspectos críticos para sua incorporação definitiva na prática terapêutica (D'Souza & Shegokar, 2021).

Apesar desses obstáculos, os SNEDDS configuram uma das estratégias mais promissoras para a modernização farmacotécnica do PZQ e de outros agentes esquistossomicidas lipofílicos, combinando simplicidade tecnológica, elevado desempenho terapêutico e viabilidade econômica, elementos essenciais para o enfrentamento sustentável da esquistossomose em escala global (Silva et al., 2025).

1.2.6 Nanopartículas poliméricas

As nanopartículas poliméricas constituem sistemas coloidais sólidos formados por polímeros naturais ou sintéticos biodegradáveis, nos quais o fármaco pode ser dissolvido, disperso ou adsorvido na matriz polimérica, permitindo elevado grau de controle sobre o perfil de liberação e a estabilidade do fármaco (Danhier et al., 2012). Entre os polímeros mais utilizados destacam-se o poli(ácido lático-co-glicólico) (PLGA), a quitosana, a poli(ϵ -caprolactona) e derivados da celulose, os quais apresentam boa biocompatibilidade, degradabilidade previsível e ampla aceitação regulatória para aplicações biomédicas (Makadia & Siegel, 2011).

No tratamento da esquistossomose, as nanopartículas poliméricas têm sido exploradas principalmente como plataformas para prolongar a liberação de fármacos esquistossomicidas e aumentar sua concentração nos compartimentos hepático e mesentérico, onde se localizam predominantemente os vermes adultos (Qadeer et al., 2022). Estudos experimentais demonstraram que formulações baseadas em PLGA contendo agentes antiparasitários promovem redução significativa da carga parasitária e atenuação das lesões granulomatosas, associadas a perfis farmacocinéticos mais estáveis e menor flutuação plasmática do fármaco (Carvalho et al., 2024).

A quitosana, polímero natural obtido por desacetilação parcial da quitina, apresenta particular relevância nesse contexto devido à sua carga superficial positiva, que favorece interações eletrostáticas com membranas biológicas negativamente carregadas, incluindo o tegumento dos esquistossomos e o epitélio intestinal do hospedeiro (Dash et al., 2011). Essa propriedade confere às nanopartículas de

quitosana caráter mucoadesivo, prolongando o tempo de residência no trato gastrointestinal e aumentando a absorção oral de fármacos pouco solúveis (Bernkop-Schnürch & Dünnhaupt, 2012).

Ensaios *in vivo* indicam que nanopartículas poliméricas contendo PZQ ou fármacos reposicionados são capazes de induzir danos estruturais severos ao tegumento do parasito, com desorganização das camadas musculares subjacentes e redução acentuada da viabilidade dos vermes adultos, além de diminuição significativa da oviposição (Ibrahim et al., 2022). Paralelamente, observou-se redução da atividade de enzimas hepáticas indicativas de lesão tecidual, sugerindo efeito hepatoprotetor indireto associado à menor deposição de ovos e à modulação da resposta inflamatória local (Moraes et al., 2015).

Outro aspecto relevante das nanopartículas poliméricas é a possibilidade de incorporação de múltiplos fármacos ou de agentes imunomoduladores em uma única formulação, permitindo estratégias terapêuticas combinadas destinadas a atuar simultaneamente sobre o parasito e sobre os mecanismos patogênicos do hospedeiro (Danhier et al., 2012). Tal abordagem é particularmente atrativa em doenças crônicas como a esquistossomose, nas quais a morbidade decorre tanto da presença do helminto quanto da resposta inflamatória persistente aos ovos retidos nos tecidos (Colley et al., 2014).

Apesar dessas vantagens, a aplicação clínica ampla das nanopartículas poliméricas ainda enfrenta desafios relacionados ao custo de produção, à complexidade dos métodos de síntese, à necessidade de rigoroso controle da distribuição de tamanho e da taxa de degradação polimérica, bem como à avaliação aprofundada de possíveis efeitos tóxicos associados aos produtos de degradação (Makadia & Siegel, 2011). Tais fatores exigem padronização tecnológica robusta e estudos toxicológicos extensivos antes de sua incorporação em programas terapêuticos de larga escala (D'Souza & Shegokar, 2021).

Ainda assim, o conjunto de evidências experimentais disponíveis sustenta que as nanopartículas poliméricas representam plataformas versáteis e eficazes para a veiculação de fármacos esquistossomicidas, contribuindo de forma significativa para a ampliação do arsenal terapêutico baseado em nanotecnologia (Silva et al., 2025).

1.2.7 Nanopartículas metálicas

As nanopartículas metálicas, particularmente aquelas compostas por ouro e prata, configuram uma classe distinta de nanomateriais caracterizada por propriedades físico-químicas singulares, como elevada estabilidade química, grande área superficial específica e capacidade de gerar espécies reativas de oxigênio em ambientes biológicos (Dykman & Khlebtsov, 2017; Sengul & Asmatulu, 2020). Essas características têm motivado crescente interesse na aplicação dessas partículas tanto como agentes terapêuticos diretos quanto como plataformas para transporte de fármacos e biomoléculas (Rai et al., 2009; Sengul & Asmatulu, 2020).

No contexto da esquistossomose, estudos experimentais demonstraram que nanopartículas de ouro administradas em modelos murinos são capazes de reduzir significativamente a carga parasitária e a intensidade da inflamação hepática, mesmo na ausência de fármacos convencionais associados (Moustafa et al., 2018). Esses efeitos têm sido atribuídos, em parte, à modulação da resposta imune do hospedeiro e à redução do estresse oxidativo tecidual, criando um microambiente desfavorável à sobrevivência do parasito (Dykman & Khlebtsov, 2017).

Nanopartículas de prata, por sua vez, apresentam reconhecida atividade antimicrobiana e antiparasitária, associada à sua capacidade de interagir diretamente com membranas celulares, alterar a permeabilidade tegumentar e interferir na atividade de enzimas essenciais ao metabolismo parasitário (Rai et al., 2009). Ensaios *in vitro* e *in vivo* evidenciaram que essas partículas induzem desorganização severa do tegumento de *Schistosoma mansoni*, promovendo descamação, ruptura de espículas superficiais e comprometimento da integridade estrutural do verme, culminando em elevada taxa de mortalidade (Shakib et al., 2023).

Além do efeito direto sobre o parasito, nanopartículas metálicas demonstraram atividade moluscicida e cercaricida significativa, atuando sobre hospedeiros intermediários do gênero *Biomphalaria* e sobre formas infectantes livres no ambiente aquático, o que sugere potencial aplicação complementar em estratégias integradas de controle epidemiológico da esquistossomose (Moustafa et al., 2018). Essa propriedade distingue as nanopartículas metálicas de outros sistemas nanoestruturados, tradicionalmente restritos à terapêutica individual (WHO, 2022).

Entretanto, o uso terapêutico de nanopartículas metálicas levanta preocupações relevantes quanto à toxicidade sistêmica, bioacumulação tecidual e

possíveis efeitos genotóxicos decorrentes da exposição prolongada, especialmente em formulações não funcionalizadas ou administradas repetidamente (Dykman & Khlebtsov, 2017; Zhang, Xiong, Liu, 2022). Estudos toxicológicos indicam que o perfil de segurança dessas partículas depende fortemente do tamanho, da forma, da carga superficial e do método de síntese empregado, exigindo avaliação criteriosa antes de sua aplicação clínica (Rai et al., 2009, Zhang, Xiong, Liu, 2022).

Adicionalmente, estratégias recentes têm explorado a conjugação de nanopartículas metálicas com fármacos esquistossomicidas ou compostos naturais bioativos, visando combinar os efeitos antiparasitários intrínsecos do metal com a ação farmacológica específica do princípio ativo, potencializando a eficácia terapêutica e permitindo redução das doses administradas (Carvalho et al., 2024). Essa abordagem híbrida pode representar caminho promissor para o desenvolvimento de terapias multimodais contra a esquistossomose (Silva et al., 2025).

Apesar das incertezas associadas à segurança a longo prazo, as nanopartículas metálicas consolidam-se como ferramentas relevantes no panorama da nanotecnologia aplicada às doenças parasitárias, tanto como agentes terapêuticos diretos quanto como componentes de sistemas de liberação avançados, justificando o crescente número de investigações dedicadas à sua caracterização e otimização (Qadeer et al., 2022).

1.3 Produtos naturais nanoestruturados no tratamento da esquistossomose

Os produtos naturais constituem uma das mais importantes fontes de moléculas ativas empregadas no desenvolvimento de fármacos antiparasitários (Newman & Cragg, 2020). Entretanto, a translação clínica desses compostos tem sido frequentemente limitada por características biofarmacêuticas desfavoráveis, como baixa solubilidade aquosa, instabilidade química, rápida metabolização e reduzida biodisponibilidade sistêmica após administração oral (Manzari-Tavakoli et al., 2024; Hu et al., 2023; Atanasov et al., 2021).

Nesse contexto, a aplicação da nanotecnologia tem emergido como estratégia racional para superar tais limitações, viabilizando o uso terapêutico de metabólitos naturais promissores por meio de sua incorporação em sistemas nanoestruturados capazes de proteger o composto ativo, modular sua liberação e direcionar sua distribuição tecidual (Silva et al., 2025; Manzari-Tavakoli et al., 2024; Hu et al., 2023;

Mengarda et al., 2023). Essa abordagem tem ampliado significativamente o número de produtos naturais avaliados com sucesso em modelos experimentais de esquistossomose, consolidando um novo paradigma no desenvolvimento de terapias antiparasitárias baseadas em recursos naturais (Qadeer et al., 2022; Mengarda et al., 2023).

Entre os compostos naturais investigados, destacam-se flavonoides, chalconas, terpenoides, alcaloides e neolignanas, os quais demonstraram atividade esquistossomicida relevante *in vitro* e *in vivo*, frequentemente associada à indução de estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e desorganização estrutural do tegumento dos vermes adultos (Atanasov et al., 2021). A nanoencapsulação desses compostos tem resultado em aumento expressivo de sua eficácia terapêutica, permitindo a obtenção de efeitos antiparasitários significativos com doses inferiores às requeridas para as formas livres (Silva et al., 2025; Silva et al., 2021, Patra et al., 2018).

Estudos envolvendo a incorporação de flavonoides hidrofóbicos em NLS demonstraram aumento substancial da estabilidade físico-química dos compostos e prolongamento de sua permanência no plasma, culminando em reduções significativas da carga parasitária e da oviposição tecidual em modelos murinos de infecção por *S. mansoni* (Borges et al., 2020). Resultados semelhantes foram observados com chalconas preniladas nanoencapsuladas, cuja formulação em NLS promoveu maior penetração no tegumento do parasito e intensificação dos danos ultraestruturais, quando comparadas aos compostos livres (Lima et al., 2018).

A nanoemulsificação de alcaloides naturais com atividade esquistossomicida também tem se mostrado estratégia eficaz para contornar limitações farmacocinéticas, resultando em aumento da absorção oral e distribuição preferencial para o fígado e o sistema porta, regiões críticas para o estabelecimento do parasito (Qadeer et al., 2022; Patra et al., 2018; Silva et al., 2021). Esses sistemas nanoemulsionados apresentaram, adicionalmente, menor toxicidade sistêmica e maior seletividade para estruturas parasitárias, sugerindo melhoria substancial do índice terapêutico (Qadeer et al., 2022).

Terpenos, presentes em óleos essenciais e extratos vegetais, também têm sido investigados em formulações nanoestruturadas, particularmente sob a forma de nanoemulsões e nanopartículas poliméricas, com resultados promissores quanto à redução da viabilidade dos vermes adultos e da carga de ovos nos tecidos hepáticos (Atanasov et al., 2021; Qadeer et al., 2022). A nanoencapsulação desses compostos

atenua sua volatilidade e instabilidade oxidativa, prolongando sua atividade biológica e reduzindo a necessidade de doses elevadas (Atanasov et al., 2021).

Além da ação antiparasitária direta, produtos naturais nanoestruturados têm demonstrado capacidade de modular a resposta inflamatória do hospedeiro, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, o estresse oxidativo hepático e a deposição de colágeno associada à fibrose periportal, aspectos centrais na patogênese da esquistossomose crônica (Gouveia et al., 2018). Esse efeito duplo, antiparasitário e imunomodulador, diferencia os produtos naturais nanoformulados de muitos fármacos sintéticos convencionais, cuja ação se restringe predominantemente à eliminação do parasito (Silva et al., 2025).

Outro ponto relevante reside na possibilidade de combinação de produtos naturais nanoestruturados com fármacos sintéticos em formulações híbridas, visando explorar mecanismos de ação complementares e reduzir a probabilidade de seleção de parasitos resistentes (Qadeer et al., 2022). Estudos preliminares indicam que tais combinações podem resultar em efeitos sinérgicos significativos, com redução adicional da carga parasitária e melhora dos parâmetros histopatológicos hepáticos, quando comparadas à monoterapia (Qadeer et al., 2022; Mengarda et al., 2023).

Apesar dos avanços, a aplicação clínica ampla de produtos naturais nanoestruturados ainda enfrenta desafios importantes, incluindo variabilidade na composição química dos extratos, dificuldades de padronização industrial, necessidade de estudos toxicológicos aprofundados e limitações regulatórias associadas ao uso de fitocomplexos como medicamentos (Atanasov et al., 2021). (Silva et al., 2025).

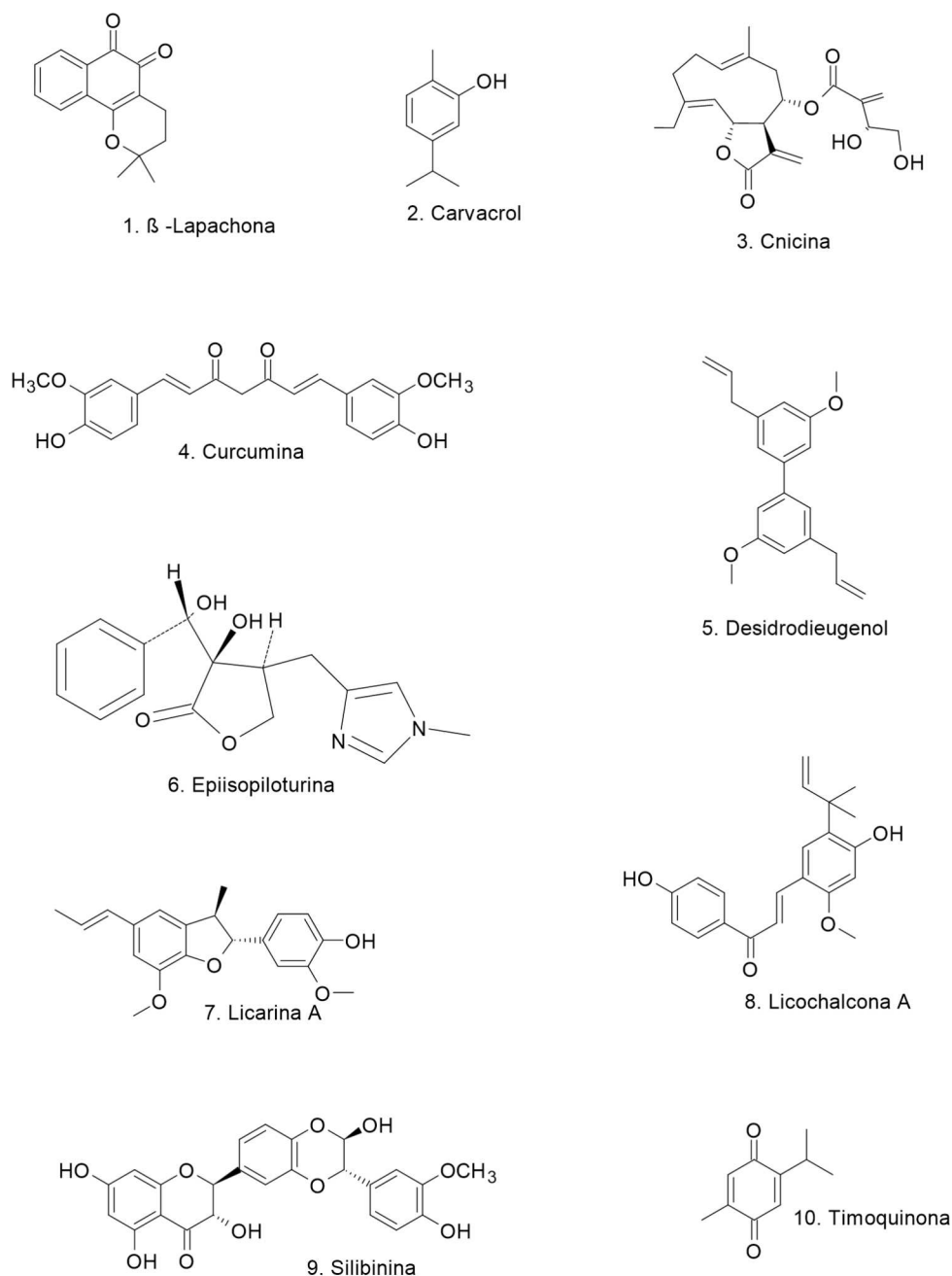
Uma forma de minimizar essa variabilidade química dos extratos, seria o uso de substâncias naturais isoladas encapsuladas (Figura 8), que destacam-se, pela melhora dos parâmetros físico-químicos, eficácia *in vitro* e *in vivo* contra *S. mansoni* (Silva et al., 2025; Silva et al., 2021).

A β -lapachona (β -lap) (Figura 8), uma naftoquinona isolada principalmente de *Tabebuia avellanae*, tem demonstrado atividade esquistossomicida relevante em estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* (Soares et al, 2023; Marques et al, 2025). Com o objetivo de ampliar sua solubilidade e absorção oral, o composto foi incorporado a complexos de inclusão com metil- β -ciclodextrina (M β CD) (Soares et al, 2023). Em modelo murino de infecção por *S. mansoni*, a administração oral do complexo β -lap:M β CD na dose de 50 mg/kg e 100 mg/kg promoveu redução de até 65% na carga

parasitária total, além de diminuição significativa da oviposição em diferentes estágios evolutivos, incluindo esquistossômulos e vermes adultos (Soares et al, 2023; Oliveira et al., 2024). Observou-se também redução no número e no tamanho de granulomas hepáticos, indicando atenuação da resposta inflamatória tecidual (Soares et al, 2023).

Já o carvacrol (Figura 8), um monoterpeno fenólico presente majoritariamente no óleo essencial de *Origanum vulgare*, tem sido investigado como alternativa terapêutica na esquistossomose (Xavier et al, 2022). Uma nanoemulsão contendo carvacrol (CVNE), com diâmetro de gotículas inferior a 200 nm e potencial zeta negativo, foi desenvolvida e apresentou estabilidade físico-química adequada (Xavier et al, 2022). Em camundongos infectados com formas juvenis ou adultas de *S. mansoni*, a administração oral de 200 mg/kg da CVNE resultou em redução significativa da carga parasitária e da produção de ovos. Em infecções pré-patentes, a formulação atingiu redução de 86,4% na carga de vermes e 90,1% na carga de ovos, desempenho superior ao carvacrol livre e ao PZQ nesse estágio. Já em infecções patentes, a nanoemulsão promoveu reduções de 54,8% e 50,1%, respectivamente (Xavier et al, 2022). Ensaios *in vitro* demonstraram atividade esquistossomicida tanto para a CVNE quanto para o composto livre, com valores de EC_{50} próximos, além de baixa citotoxicidade em linhagens celulares HaCat e Vero, mantendo viabilidade superior a 95% até 200 μ M (Xavier et al, 2022). A maior eficácia observada para a nanoemulsão foi atribuída à melhoria da estabilidade e da biodisponibilidade do composto, sugerindo potencial aplicação como terapia alternativa ou adjuvante, especialmente contra estágios juvenis menos sensíveis ao PZQ (Xavier et al, 2022).

Figura 8: Estruturas dos compostos naturais nanoestruturados.



Fonte: Silva et al. 2025.

A cnicina (Figura 8), uma lactona sesquiterpênica isolada de *Centaurea benedicta*, apresenta propriedades antiparasitária considerável (Queiroz et al, 2021), porém sua baixa solubilidade aquosa e biodisponibilidade limitam o uso terapêutico. Para contornar essas restrições, foram desenvolvidos complexos de inclusão com β -ciclodextrina (β CD) e 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD), preparados por coprecipitação e caracterizados por técnicas analíticas específicas (Queiroz et al, 2021). Ensaio *in vitro* indicaram atividade esquistossomicida significativa, com

desempenho superior do complexo Cn/HP β CD em comparação ao composto livre. Em estudos *in vivo*, camundongos tratados com esse complexo apresentaram reduções expressivas tanto na carga parasitária quanto na oviposição, evidenciando maior potencial terapêutico (Queiroz et al, 2021). A utilização de sistemas baseados em ciclodextrinas mostrou-se eficaz para melhorar a solubilidade e a biodisponibilidade da cnicina, ampliando sua atividade contra *S. mansoni*.

A curcumina (Figura 8), um diarilheptanoide obtido de *Curcuma longa*, demonstrou atividade relevante frente ao parasito em modelos *in vitro* e *in vivo* (Magalhães et al, 2009; Mokbel et al, 2020). Entretanto, sua aplicação clínica é dificultada por baixa solubilidade em água, instabilidade em condições fisiológicas e metabolização rápida, resultando em baixa biodisponibilidade sistêmica (Luz et al, 2012). Para contornar essas limitações, nanoformulações vêm sendo desenvolvidas visando aumentar a eficácia terapêutica contra *S. mansoni*. A incorporação em nanoesferas de PLGA aumentou significativamente a eficácia *in vitro* (Luz et al, 2012). Adicionalmente, nanopartículas de ouro contendo curcumina (Cur-GNPs) apresentaram aumento expressivo de efeito *in vivo*, com redução de 97,4% da carga parasitária e diminuição de 70,1% no tamanho dos granulomas quando combinadas ao PZQ (Mokbel et al, 2020). De modo geral, em *Schistosoma*, a curcumina parece atuar sobretudo por indução de estresse oxidativo e comprometimento de mecanismos antioxidantes do parasito (Aguiar et al, 2016), reforçando o potencial de nanopartículas contendo curcumina como estratégia terapêutica complementar ou alternativa na esquistossomose (Mokbel et al, 2020; Luz et al, 2012).

O desidrodieugenol (DHDG) (Figura 8), uma neolignana obtido por acoplamento oxidativo do eugenol, tem recebido atenção por suas propriedades esquistossomicida (Oliveira et al, 2024). Uma abordagem de síntese verde permitiu a obtenção de nanopartículas de prata carregadas com DHDG (DHDG-AgNPs), com partículas esféricas entre 40 e 50 nm e atividade anti-helmíntica pronunciada contra *S. mansoni* (Oliveira et al, 2024). Em ensaios *in vitro*, as DHDG-AgNPs induziram 100% de mortalidade de vermes adultos a 5 mM em 48 h, sem evidência de citotoxicidade em células de mamíferos ou em *Caenorhabditis elegans*, sugerindo perfil de segurança favorável (Oliveira et al, 2024).

A epiisopiloturina (EPI) (Figura 8), um alcaloide imidazólico obtido de *Pilocarpus microphyllus*, apresenta atividade esquistossomicida significativa (Veras et al, 2012). Visando aumentar a eficácia e contornar limitações farmacocinéticas, a

EPI foi encapsulada em nanopartículas lipossomais, o que intensificou os efeitos antiparasitários *in vitro* em comparação à substância livre, com maior ruptura tegumentar e maior inibição da oviposição (Guimarães et al, 2014). Em estudo de maior impacto translacional, foi desenvolvido um sistema auto-nanoemulsificante (SNEDDS) para elevar a biodisponibilidade oral da epiisopiloturina e avaliar sua eficácia em camundongos infectados por *S. mansoni* (Lima et al, 2018). Administrado por via oral a 40 mg/kg, o SNEDDS contendo EPI alcançou 74% de redução da carga parasitária total, superando significativamente o composto não formulado (Lima et al, 2018). O sistema também melhorou parâmetros farmacocinéticos e sustentou a atividade terapêutica *in vivo*, sustentando a EPI nanoencapsulada como estratégia promissora baseada em nanotecnologia para esquistossomose (Lima et al, 2018), com potencial adicional de modulação de resposta imune do hospedeiro (Guimarães et al, 2014; Lima et al, 2018).

A licarina A (Figura 8), uma neolignana dihidrobenzofurânica, demonstrou atividade esquistossomicida em estudos *in vitro* e *in vivo* (Pereira et al, 2011; Mengarda et al, 2021), porém sua aplicação terapêutica é limitada por baixa solubilidade aquosa e baixa biodisponibilidade sistêmica (Lima et al, 2022). Para superar essas barreiras, a licarina A foi encapsulada em nanopartículas de poli(ϵ -caprolactona), buscando aprimorar o perfil farmacocinético e a eficácia contra *S. mansoni* (Lima et al, 2022). Em estudo com administração oral em camundongos infectados, doses de 20 mg/kg e 200 mg/kg resultaram em reduções de 56,3% e 41,7% na carga parasitária, respectivamente, além de diminuição de ovos em tecidos, com destaque para o baço (Lima et al, 2022). Análises histopatológicas indicaram redução do tamanho de granulomas e de fibrose, sugerindo não apenas efeito antiparasitário, mas também atenuação do dano tecidual associado à infecção (Lima et al, 2022).

Já a licochalcona A (LicoA) (Figura 8), uma chalcona prenilada derivada de espécies de *Glycyrrhiza*, exibe efeitos esquistossomicida marcantes, incluindo dano tegumentar, edema mitocondrial, condensação de cromatina e morte de vermes adultos em baixas concentrações micromolares, com baixa toxicidade a células de mamíferos (Souza et al, 2017; Felicissimo et al, 2021). Ainda assim, sua baixa solubilidade aquosa e baixa biodisponibilidade oral limitaram a aplicação *in vivo* (Silva et al, 2021). Para contornar tais limitações, a licochalcona A foi encapsulada em NLS, gerando partículas esféricas com alta capacidade de carga, estabilidade

físico-química e biocompatibilidade (Silva et al, 2021). Ensaios *in vitro* mostraram manutenção da atividade esquistossomicida com redução de citotoxicidade em células do hospedeiro (Silva et al, 2021). Em estudos *in vivo*, a administração oral de LicoA-NLS em camundongos infectados promoveu reduções significativas da carga parasitária e da contagem de ovos em tecidos, particularmente em doses mais elevadas, superando a eficácia do composto não formulado (Silva et al, 2021). A via intraperitoneal ampliou o efeito terapêutico, alcançando mais de 50% de redução de vermes e supressão de deposição de ovos imaturos e maduros (Silva et al, 2021). Estudos com marcação fluorescente sugeriram ainda a capacidade de penetração das partículas em tecidos do parasito, possivelmente favorecendo acúmulo no sítio de ação (Silva et al, 2021). Quanto ao mecanismo, a Lico A parece envolver acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS) e supressão de defesas antioxidantes (Souza et al, 2017; Silva et al, 2021; Felicissimo et al, 2021), além de dano tegumentar importante (descamação e formação de vacúolos) (Souza et al, 2017; Felicissimo et al, 2021).

A silibinina (Figura 8), uma flavonolignana extraída de *Silybum marianum*, é reconhecida por propriedades hepatoprotetoras e antioxidantes, e, considerando que fibrose hepática e lesão hepatocelular são complicações centrais da esquistossomose, tem sido proposta como candidata tanto para intervenção antiparasitária quanto antifibrótica (Vanzan et al, 2024). Sua aplicação clínica, entretanto, é limitada por baixa solubilidade aquosa e extenso metabolismo de primeira passagem. Para superar tais limitações, a silibinina foi formulada em nanopartículas lipídicas sólidas e nanopartículas poliméricas (Vanzan et al, 2024). Em modelo murino de infecção aguda por *S. mansoni*, NLS co-carregadas com silibinina e ácido ursodesoxicólico (NLS-SIB-U) reduziram significativamente ALT e AST séricas, sugerindo hepatoproteção (Vanzan et al, 2024). Nanopartículas poliméricas contendo silibinina (NP-SIB) apresentaram elevada eficiência de encapsulação (~98%) e liberação sustentada, embora ainda sejam necessários estudos *in vivo* adicionais para confirmação de desfechos terapêuticos (Vanzan et al, 2024). As nanoformulações também demonstraram potencial antifibrótico, possivelmente associado à ação sobre células estreladas hepáticas envolvidas na formação de granulomas e fibrose (Vanzan et al, 2024). Ainda não há evidência clara de mecanismo molecular direto para a silibinina, sendo a maior parte dos efeitos atribuída à hepatoproteção e à modulação da interação hospedeiro-parasito (Vanzan et al, 2024).

A timoquinona (TQ) (Figura 8), principal constituinte ativo de sementes de *Nigella sativa*, apresenta atividade antiparasitária e efeitos esquistossomicidas relevantes (El-Menawy et al, 2022). Ensaios *in vitro* indicam prejuízo da viabilidade de vermes adultos associado a dano tegumentar e indução de estresse oxidativo (El-Menawy et al, 2022). Contudo, a baixa solubilidade aquosa, instabilidade em fluidos biológicos e biodisponibilidade limitada restringem a aplicação do composto livre (El-Menawy et al, 2022). Nesse cenário, a encapsulação de timoquinona em nanopartículas de quitosana foi associada, em camundongos tratados, a redução de 60% da carga parasitária global, com declínio proporcionalmente maior de fêmeas e diminuição expressiva de casais [(El-Menawy et al, 2022), El-Menawy et al, 2021). Em conjunto, nanopartículas contendo TQ constituem uma estratégia nanoterapêutica promissora, ao mitigar limitações do composto livre e fornecer efeito duplo antiparasitário e anti-inflamatório (El-Menawy et al, 2022, El-Menawy et al, 2021)). Apesar de alvos moleculares específicos ainda não estarem totalmente estabelecidos em *S. mansoni*, a ação da TQ parece envolver dano tegumentar e indução de estresse oxidativo (El-Menawy et al, 2022).

1.4 Desafios para aplicação da nanotecnologia no tratamento da esquistossomose, perspectivas futuras e justificativa para seu uso

Apesar dos avanços no desenvolvimento de sistemas nanoestruturados para o tratamento da esquistossomose, a consolidação dessas tecnologias como alternativas terapêuticas viáveis em escala clínica e populacional ainda enfrenta desafios tecnológicos, regulatórios, econômicos e operacionais significativos (D'Souza & Shegokar, 2021). A transição de resultados promissores obtidos em modelos experimentais para sua aplicação em contextos endêmicos exige a superação de obstáculos que vão além do desempenho farmacológico das formulações (Silva et al., 2025).

Entre os principais entraves tecnológicos e industriais destacam-se a padronização dos processos produtivos, a escalabilidade e a estabilidade das nanoformulações (Silva et al., 2025; Patra et al., 2018; Ventola et al. 2017). O controle rigoroso de parâmetros como tamanho de partícula, polidispersidade, carga superficial, eficiência de encapsulação e estabilidade físico-química é essencial para garantir reprodutibilidade e desempenho terapêutico consistente, uma vez que

pequenas variações podem impactar diretamente o perfil farmacocinético, a biodistribuição e a toxicidade (Müller et al., 2002; Müller et al., 2016; Blanco et al., 2015). Além disso, a transposição de técnicas laboratoriais para produção em larga escala envolve limitações relacionadas ao custo, ao consumo energético e à complexidade operacional, particularmente relevantes em países de baixa e média renda, onde se concentra a maior carga da doença (WHO, 2022).

A estabilidade das nanoformulações em condições ambientais adversas, como altas temperaturas e umidade, típicas de regiões tropicais endêmicas, representa outro desafio relevante (WHO, 2022; D'Souza & Shegokar, 2021; Sercombe et al., 2015; Mehnert & Mäder, 2001). Processos, como degradação de componentes lipídicos, agregação de partículas e liberação prematura do fármaco podem comprometer a eficácia terapêutica e a segurança do produto final (Sercombe et al., 2015; Mehnert & Mäder, 2001).

Outro fator dificultador diz respeito ao âmbito regulatório, devido à ausência de diretrizes específicas e amplamente harmonizadas para nanomedicamentos, limitando o avanço clínico dessas tecnologias (Etheridge et al., 2013; D'Souza & Shegokar, 2021). Persistem lacunas quanto à padronização de critérios para caracterização, avaliação toxicológica, estudos de biodistribuição e monitoramento de efeitos adversos a longo prazo, o que dificulta a aprovação regulatória e a adoção em larga escala (WHO, 2022; D'Souza & Shegokar, 2021; Sercombe et al., 2015).

A avaliação de segurança assume papel central nesse contexto, uma vez que nanopartículas podem apresentar comportamento biológico distinto dos fármacos convencionais, incluindo potencial de bioacumulação, permeação por barreiras biológicas e interações complexas com o sistema imunológico (Dykman & Khlebtsov, 2017; Blanco et al., 2015). A necessidade de estudos toxicológicos mais extensos aumenta significativamente o tempo e o custo de desenvolvimento (WHO, 2022; Sercombe et al., 2015).

Aspectos econômicos e operacionais também representam barreiras relevantes. O custo elevado de desenvolvimento, validação regulatória e produção pode limitar a incorporação dessas tecnologias em programas públicos de controle da esquistossomose, tradicionalmente baseados em estratégias de baixo custo e ampla cobertura populacional (Patra et al., 2018). Além disso, a implementação em campo exige formulações compatíveis com regimes terapêuticos simplificados, estabilidade adequada e facilidade de administração (WHO, 2022; Qadeer et al., 2022).

Outro fator limitante seria a validação clínica dessas abordagens, pois dependem de ensaios clínicos robustos, capazes de demonstrar benefícios concretos em relação às terapias convencionais (WHO, 2022; Sercombe, et al., 2015). A condução desses estudos em áreas endêmicas envolve desafios adicionais, incluindo limitações estruturais dos sistemas de saúde, heterogeneidade epidemiológica e questões éticas (WHO, 2022; Colley et al., 2014).

Mesmo diante de tantos obstáculos, o avanço contínuo da nanotecnologia aplicada às ciências farmacêuticas e biomédicas tem ampliado significativamente o espectro de possibilidades terapêuticas para o enfrentamento da esquistossomose (Qadeer et al., 2022). O que, de certa forma, abre perspectivas para o desenvolvimento de abordagens mais eficazes, seguras e sustentáveis em médio e longo prazo (Silva et al., 2025).

Essas perspectivas envolvem tanto o aprimoramento dos sistemas nanoestruturados já estabelecidos quanto a incorporação de estratégias inovadoras baseadas em engenharia de materiais, biologia molecular e medicina personalizada (D'Souza & Shegokar, 2021).

Entre as principais tendências, destaca-se o desenvolvimento de nanossistemas multifuncionais capazes de integrar, em uma única plataforma, liberação controlada, direcionamento ativo e atividade terapêutica intrínseca (Qadeer et al., 2022). Esses sistemas podem ser projetados para reconhecer seletivamente estruturas do tegumento dos esquistossomos ou marcadores associados a tecidos inflamados do hospedeiro, aumentando a seletividade farmacológica e reduzindo efeitos adversos sistêmicos (Torchilin, 2014; Adekiya et al., 2020).

Adicionalmente, nanossistemas responsivos a estímulos fisiológicos, como variações de pH, temperatura e presença de enzimas específicas, permitem a liberação do fármaco de forma localizada em microambientes associados à infecção ou à inflamação hepática, otimizando a eficácia terapêutica e minimizando a exposição de tecidos saudáveis (Qadeer et al., 2022; Blanco et al., 2015).

A terapia combinada nanoestruturada também emerge como abordagem promissora, especialmente na associação de fármacos sintéticos consagrados com compostos naturais ativos em um mesmo sistema carreador (Qadeer et al., 2022; Silva et al., 2025). Essa estratégia possibilita explorar mecanismos de ação complementares, reduzir a probabilidade de resistência e potencializar o efeito esquistossomicida por meio de sinergismo farmacológico (Qadeer et al., 2022; Silva et al., 2025).

Paralelamente, a integração da nanotecnologia com ferramentas de modelagem computacional e inteligência artificial tende a racionalizar o desenvolvimento de nanoformulações, permitindo a previsão de comportamento biológico, a otimização de propriedades físico-químicas e a redução do número de experimentos necessários nas etapas iniciais (D'Souza & Shegokar, 2021; Etheridge et al., 2013).

No âmbito da saúde pública, o desenvolvimento de nanoformulações capazes de viabilizar regimes terapêuticos simplificados, como dose única oral eficaz contra diferentes estágios do parasito, associada à estabilidade em condições tropicais e custo compatível com programas de larga escala, representa um objetivo estratégico (WHO, 2022). A concretização desse cenário poderia superar limitações relevantes das terapias atuais e impactar de forma significativa as estratégias globais de controle da esquistossomose (Silva et al., 2025; Moustafa et al., 2018; Colley et al., 2014).

Por fim, a concretização dessas perspectivas dependerá do fortalecimento de redes colaborativas internacionais que integrem instituições acadêmicas, setor produtivo e organismos de saúde pública, favorecendo a transferência de tecnologia, a harmonização regulatória e a capacitação científica em regiões endêmicas (Qadeer et al., 2022; WHO, 2022). Esse esforço coletivo será determinante para que os avanços obtidos em nível experimental se traduzam em benefícios clínicos e sociais concretos (D'Souza & Shegokar, 2021).

Referências

- ADEKIYA TA, KONDIAH PP, CHOONARA YE, KUMAR P, PILLAY V. A review of nanotechnology for targeted anti-schistosomal therapy. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**. 2020 Jan 31;8:32. doi.org/10.3389/fbioe.2020.00032.
- AGUIAR DDP, MOSCARDINI MBM, MORAIS ER, PAULA RG, FERREIRA PM, AFONSO A, BELO S, OUCHIDA AT, CURTI C, CUNHA WR, RODRIGUES V. Curcumin generates oxidative stress and induces apoptosis in adult *Schistosoma mansoni* worms. **PLOS ONE**. 2016;11(11):e0167135. doi: 10.1371/journal.pone.0167135
- AKBARZADEH A, REZAEI-SADABADY R, DAVARAN S, JOO SW, ZARGHAMI N, HANIFEHPOUR Y, SAMIEI M, KOUHI M, NEJATI-KOSHKI K. Liposome: classification, preparation, and applications. **Nanoscale Research Letters**. 2013;8(1):102. doi: 10.1186/1556-276X-8-102.
- ALMEIDA LM, CARVALHO LS, GAZOLLA MC, SILVA PINTO PL, SILVA MP, DE MORAES J, DA SILVA FILHO AA. Flavonoids and sesquiterpene lactones from *Artemisia absinthium* and *Tanacetum parthenium* against *Schistosoma mansoni* worms. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. 2016;2016(1):9521349. doi: 10.1155/2016/9521349
- ALLY, O; KANOI, BN; OCHOLA, L; NYANJOM, SG; SHILULI, C; MISINZO, G; GITAKA, J. Schistosomiasis diagnosis: challenges and opportunities for elimination. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. 2024 Jul 11;18(7):e0012282. doi.org/10.1371/journal.pntd.0012282.
- AMARA RO, BENDALA NM. Pre-formulation solubility study of praziquantel in different media and solubilizing agents using the saturation shake-flask method. **Mediterranean Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. 2025 Jan 20(AheadOfPrint):75-81. dx.doi.org/10.5281/zenodo.14707969.
- AMARA RO, RAMADAN AA, EL-MOSLEMANY RM, EISSA MM, EL-AZZOUNI MZ, EL-KHORDAGUI LK. Praziquantel–lipid nanocapsules: an oral nanotherapeutic with potential *Schistosoma mansoni* tegumental targeting. **International journal of nanomedicine**. 2018 Aug 6:4493-505. doi.org/10.2147/IJN.S167285.
- AMER EI, ABOU-EL-NAGA IF, BOULOS LM, RAMADAN HS, YOUNIS SS. Praziquantel-encapsulated niosomes against *Schistosoma mansoni* with reduced sensitivity to praziquantel. **Biomedica**. 2022 Mar;42(1):67-84. doi.org/10.7705/biomedica.5913.
- ANDRADE LN, MARQUES C, BARBOSA T, SANTOS R, CHAUD MV, DA SILVA CF, CORREA CB, AMARAL RG, DE SOUZA NUNES R, GONSALVES JK, ALLEGRETTI S. Praziquantel-loaded solid lipid nanoparticles: production, physicochemical characterization, release profile, cytotoxicity and in vitro activity against *Schistosoma mansoni*. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. 2020;58:101784. doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101784.
- ANTON N, VANDAMME TF. Nano-emulsions and micro-emulsions: clarifications of the critical differences. **Pharmaceutical research**. 2011 May;28(5):978-85. doi 10.1007/s11095-010-0309-1

ATANASOV AG, Zotchev SB, Dirsch VM, Supuran CT. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**. 2021;20:200–216. doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z.

AZIZ NA, MUSAIGWA F, MOSALA P, BERKIKS I, BROMBACHER F. Type 2 immunity: a two-edged sword in schistosomiasis immunopathology. **Trends in Immunology**, Vol. 43, Issue 8, 2022, Pages 657-673, ISSN 1471-4906, doi.org/10.1016/j.it.2022.06.005.

BERNKOP-SCHNÜRCH A, DÜNNHAUPT S. Chitosan-based drug delivery systems. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. 2012;81:463–469. doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.04.007.

BLANCO, E.; SHEN, H.; FERRARI, M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. **Nature Biotechnology**. 2015;33:941–951. doi.org/10.1038/nbt.3330.

BORGES A, DE FREITAS V, MATEUS N, FERNANDES I, OLIVEIRA J. Solid lipid nanoparticles as carriers of natural phenolic compounds. **Antioxidants**. 2020;9(10):998. doi.org/10.3390/antiox9100998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância da esquistossomose mansoni: diretrizes técnicas. 1. ed. eletrônica. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2024.

BUONFRATE D, FERRARI TC, ADEGNIKA AA, STOTHARD JR, GOBBI FG. Human schistosomiasis. **The Lancet**, [S. l.], v. 405, n. 10479, p. 658-670, 2025. doi: 10.1016/s0140-6736(24)02814-9.

CARVALHO L, SARCINELLI M, PATRÍCIO B. Nanotechnological approaches in the treatment of schistosomiasis: an overview. **Beilstein Journal of Nanotechnology**. 2024 Jan 3;15(1):13-25. doi.org/10.3762/bjnano.15.2.

COLLEY DG, BUSTINDUY AL, SECOR WE, KING CH. Human schistosomiasis. **The Lancet**. 2014;383(9936):2253–2264. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61949-2.

DANHIER F, ANSORENA E, SILVA JM, COCO R, LE BRETON A, PRÉAT V. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications. **Journal of Controlled Release**. 2012;161:505–522. doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.01.043.

DASH M, CHIELLINI F, OTTENBRITE RM, CHIELLINI E. Chitosan—A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. **Progress in Polymer Science**. 2011;36:981–1014. doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.02.001.

DOENHOFF, M. J.; CIOLI, D.; UTZINGER, J. Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. **Current Opinion in Infectious Diseases**. 2008;21(6):659–667. doi: 10.1097/QCO.0b013e328318978f.

DYKMAN, L.; KHLEBTSOV, N. Gold nanoparticles in biomedical applications. Gold nanoparticles in biomedical applications. **CRC Press**; 2017 Dec 12.

EL-MENYAWY, M. H. Effect of the bioactive compound. **Egypt J Aquat Biol Fish**. 2021;25(5):1–16.

EL-MENYAWY, HM; METWALLY, KM; ALY, IR. Immune response and antischistosomal effect of the thymoquinone bioactive compound from *Nigella sativa* loaded with chitosan nanoparticles. **Egypt J Aquat Biol Fish**. 2022;26(5):1375–1392.

ETHERIDGE ML, CAMPBELL SA, ERDMAN AG, HAYNES CL, WOLF SM, MCCULLOUGH J.. The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. **Nanomedicine**. 2013;9:1–14. doi.org/10.1016/j.nano.2012.05.013.

EZEAMAMA AE, BUSTINDUY AL, NKWATA AK, MARTINEZ L, PABALAN N, BOIVIN MJ, KING CH. Cognitive deficits and educational loss in children with schistosome infection—a systematic review and meta-analysis. **PLoS neglected tropical diseases**. 2018 Jan 12;12(1):e0005524. doi.org/10.1371/journal.pntd.0005524.

FELICISSIMO J, MARCONATO D, EMÍDIO N, DE CARVALHO LS, FONTES LB, COUTO FF, ARAÚJO N, VASCONCELOS EG, DE MORAES J, PINTO PL, DA SILVA FILHO AA. The flavonoid licochalcone A induces tegumental damages in *Schistosoma mansoni* and impairs its oviposition *in vitro*. **Braz J Vet Pathol**. 2021;14(3):165–172. doi: 10.24070/bjvp.1983-0246.v14i3p165-172

FERNANDES, JPM; PEREIRA, LF; MONTEIRO, CP; NEIVA, JP; DE CASTRO, MC; GOMES, YT; DA SILVA, FB; RIBEIRO, RB; DOS SANTOS, MO; DOS SANTOS, MD; PEIXOTO, JA. Esquistossomose no Brasil: Uma análise epidemiológica sobre as repercussões clínicas no aparelho digestivo e nos parâmetros de Saúde Pública. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**. 2024 Nov 2;6(11):240-67. doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p240-267.

FREZZA TF, GREMIÃO MP, ZANOTTI-MAGALHÃES EM, MAGALHÃES LA, DE SOUZA AL, ALLEGRETTI SM. Liposomal-praziquantel: efficacy against *Schistosoma mansoni* in a preclinical assay. **Acta tropica**. 2013 Oct 1;128(1):70-5. doi.org/10.1016/j.actatropica.2013.06.011.

GOUVEIA MJ, BRINDLEY PJ, GÄRTNER F, COSTA JMCD, VALE N. Drug Repurposing for Schistosomiasis: Combinations of Drugs or Biomolecules. **Pharmaceuticals** (Basel). 2018 Feb 5;11(1):15. doi: 10.3390/ph11010015. PMID: 29401734; PMCID: PMC5874711. doi.org/10.3390/ph11010015.

GNANANATH K, SRI NATARAJ K, GANGA RAO B. Phospholipid Complex Technique for Superior Bioavailability of Phytoconstituents. **Adv Pharm Bull**. 2017;7(1):35–42. doi: 10.15171/apb.2017.005.

GRYSEELS B, POLMAN K, CLERINX J, KESTENS L. Human schistosomiasis. **The Lancet**. 2006;368(9541):1106–1118. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69440-3.

GUIMARAES MA, CAMPELO YD, VERAS L, COLHONE MC, LIMA DF, CIANCAGLINI P, KUCKELHAUS SS, LIMA FC, DE MORAES J, DE SA LEITE JR. Nanopharmaceutical approach of episopiloturine alkaloid carried in liposome system: preparation and *in vitro* schistosomicidal activity. **J Nanosci Nanotechnol**. 2014;14(6):4519–4528. doi.org/10.1166/jnn.2014.8248.

GUZMAN ML, ROSSI RM, NEELAKANTAN S, LI X, CORBETT CA, HASSANE DC, BECKER MW, BENNETT JM, SULLIVAN E, LACHOWICZ JL, VAUGHAN A. An orally bioavailable parthenolide analog selectively eradicates acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells. *Blood*, **The Journal of the American Society of Hematology**. 2007 Dec 15;110(13):4427-35. doi.org/10.1182/blood-2007-05-090621.

HAIDER M, ABDIN SM, KAMAL L, ORIVE G. Nanostructured lipid carriers for delivery of chemotherapeutics: a review. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 3, p. 288, 2020. DOI: 10.3390/pharmaceutics12030288. doi.org/10.3390/pharmaceutics12030288.

HU Y, SONG J, FENG A, LI J, LI M, SHI Y, SUN W, LI L. Recent advances in nanotechnology-based targeted delivery systems of active constituents in natural medicines for cancer treatment. **Molecules**. 2023 Nov 24;28(23):7767. doi.org/10.3390/molecules28237767.

Ibrahim EI, Abou-El-Naga IF, El-Temsahy MM, Elsaywy ES, Makled S, Mogahed NM. A single oral dose of celecoxib-loaded solid lipid nanoparticles for treatment of different developmental stages of experimental *schistosomiasis mansoni*. **Acta Tropica**. 2022 May 1;229:106342. doi.org/10.1016/j.actatropica.2022.106342.

KATZ N, CHAVES A, PELLEGRINO J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in *Schistosomiasis mansoni*. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**. 1972 Dec 22;14(6):397-400.

KHAN S, SHARMA A, JAIN V. An overview of nanostructured lipid carriers and its application in drug delivery through different routes. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 13, n. 3, p. 446–460, 2023. doi: 10.34172/apb.2023.056.

LIMA, LI; PY-DANIEL, KR; GUIMARÃES, MA; MUEHLMANN LA, MAFUD AC, MASCARENHAS YP, MORAES JD, DE SOUZA DE ALMEIDA LEITE JR, JIANG CS, AZEVEDO RB, FIGUEIRO LONGO JP. Self-nanoemulsifying drug-delivery systems improve oral absorption and antischistosomal activity of epiisopiloturine. **Nanomed**. 2018;13(7):689–702. doi: 10.2217/nnm-2017-0308.

LIMA, TC; MAGALHÃES, LG; PAULA, LA; et al. In vivo schistosomicidal activity of (±)-licarín A-loaded poly(ε-caprolactone) nanoparticles. **Exp Parasitol**. 2022;241:108357. doi: 10.1016/j.exppara.2022.108357. 2014;11:1–12.

LONGO JP, DE MORAES J. Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) for Treating Neglected Tropical Diseases: Affordable and Scalable Pathways for Global Health Impact. **RSC Pharmaceutics**. 2026. doi: 10.1039/d5pm00343a.

LUZ, PP; MAGALHÃES, LG; PEREIRA, AC; et al. Curcumin-loaded into PLGA nanoparticles: preparation and in vitro schistosomicidal activity. **Parasitol Res**. 2012;110(2):593–598. doi: 10.1007/s00436-011-2527-9

MAGALHÃES, LG; MACHADO, CB; MORAIS, ER; et al. In vitro schistosomicidal activity of curcumin against *Schistosoma mansoni* adult worms. **Parasitol Res**. 2009;104(5):1197–1201. doi: 10.1007/s00436-008-1311-y

MAKADIA, H. K.; SIEGEL, S. J. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. **Polymers**. 2011;3:1377–1397. doi.org/10.3390/polym3031377.

MANZARI-TAVAKOLI A, BABAJANI A, TAVAKOLI MM, SAFAEINEJAD F, JAFARI A. Integrating natural compounds and nanoparticle-based drug delivery systems: A novel strategy for enhanced efficacy and selectivity in cancer therapy. **Cancer medicine**. 2024 Mar;13(5):e7010. doi.org/10.1002/cam4.7010.

MARQUES DS, DA CRUZ AMORIM CA, DA CRUZ FILHO IJ, DA SILVA RM, SANTOS FA, ALVES LC, ALVES IB, JUNIOR SA, DE LIMA MD. β-lapachone–dendrimer inclusion complex: physicochemical characterization and its application

against different evolutionary phases of *Schistosoma mansoni*. **J Drug Deliv Sci Technol.** 2025;104:106497. doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106497.

MATHEMA, VB; KOH, YS; THAKURI, BC; SILLANPÄÄ, M. Parthenolide, a sesquiterpene lactone, expresses multiple anti-cancer and anti-inflammatory activities. **Inflammation.** 2012 Apr;35(2):560-5. doi.org/10.1007/s10753-011-9346-0.

MCMANUS DP, BERGQUIST R, CAI P, RANASINGHE S, TEBEJE BM, YOU H. Schistosomiasis—from immunopathology to vaccines. **In Seminars in immunopathology** 2020 Jun (Vol. 42, No. 3, pp. 355-371). Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. doi.org/10.1007/s00281-020-00789-x.

MEHNERT, W.; MÄDER, K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. **Advanced Drug Delivery Reviews.** 2001;47:165–196. doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.021.

MELMAN SD, STEINAUER ML, CUNNINGHAM C, KUBATKO LS, MWANGI IN, WYNN NB, MUTUKU MW, KARANJA DM, COLLEY DG, BLACK CL, SECOR WE. Reduced susceptibility to praziquantel among naturally occurring Kenyan isolates of *Schistosoma mansoni*. **PLoS Neglected Tropical Diseases.** 2009;3:e504. doi.org/10.1371/journal.pntd.0000504.

MENGARDA AC, SILVA MP, CIRINO ME, MORAIS TR, CONSERVA GA, LAGO JH, DE MORAES J. Licarin A, a neolignan isolated from *Nectandra oppositifolia* (Lauraceae), exhibited moderate preclinical efficacy against *Schistosoma mansoni* infection. **Phytother Res.** 2021;35(9):5154–5162. doi.org/10.1002/ptr.7184.

MENGARDA AC, ILES B, LONGO JP, DE MORAES J. Recent approaches in nanocarrier-based therapies for neglected tropical diseases. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology.** 2023 Mar;15(2):e1852.

MENGARDA AC, ILES B, RODRIGUES VC, LIMA AL, MACHADO VP, REATGUI WS, BENTO DA SILVA P, RADICHI, MA, SILVA, TC, TEIXEIRA, FS, SALVADORI MC, SIMÕES MM, PAIVA KLR, GRISOLIA CK, FASCINELI ML, SILVA SW, CUNHA-FILHO MSS, BAO, SN, LONGO JPF, DE MORAES J. Praziquantel Nanoparticle Formulation for the Treatment of Schistosomiasis. *ACS Applied Nano Materials.* **American Chemical Society.** 2025. doi: 10.1021/acsanm.4c06757

MOGA HED NMFH, EL-TEMSAHY MM, ABOU-EL-NAGA IF, MAKLED S, SHETA E, IBRAHIM EI. Loading praziquantel within solid lipid nanoparticles improved its schistosomicidal efficacy against juvenile stage. **Experimental Parasitology.** 2023;251:108552. doi.org/10.1016/j.exppara.2023.108552.

MOKBEL KE, BAIUOMY IR, SABRY AE, MOHAMMED MM, EL-DARDIRY MA. *In vivo* assessment of the antischistosomal activity of curcumin loaded nanoparticles versus praziquantel in the treatment of *Schistosoma mansoni*. **Sci Rep.** 2020;10(1):15742. doi.org/10.1038/s41598-020-72901-y.

Moraes J. Natural products with antischistosomal activity. **Future Medicinal Chemistry.** 2015 Apr 1;7(6):801-20. doi.org/10.4155/fmc.15.23.

MOUSTAFA MA, MOSSALEM HS, SARHAN RM, ABDEL-RAHMAN AA, HASSAN EM. The potential effects of silver and gold nanoparticles as molluscicides and cercaricides on *Schistosoma mansoni*. **Parasitology research.** 2018 Dec;117(12):3867-80. doi.org/10.1007/s00436-018-6093-2.

- MÜLLER, RH., RADTKE M, WISSING SA. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 242, n. 1–2, p. 121–128, 2002. DOI: 10.1016/S0378-5173(02)00180-1.
- MÜLLER RH, ALEXIEV U, SINAMBELA P, KECK CM. Nanostructured lipid carriers (NLC): the second generation of solid lipid nanoparticles. In *Percutaneous penetration enhancers chemical methods in penetration enhancement: Nanocarriers* 2016 Jan 5 (pp. 161-185). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. doi.org/10.1007/978-3-662-47862-2_11.
- NEVES RLS, MASSARA CL, DE PAULA SOUZA EG. Análise espaço-temporal de casos de Esquistossomose no Estado de Minas Gerais, sudeste do Brasil, no período de 2007 a 2022. **Hygeia: Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde**. 2025 Jan 1;21.
- NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs. **Journal of Natural Products**. 2020;83:770–803. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055
- NOGUEIRA RA, LIRA MG, LICÁ IC, FRAZÃO GC, DOS SANTOS VA, MENDES FILHO AC, RODRIGUES JG, MIRANDA GS, CARVALHO RC, NASCIMENTO FR. Praziquantel: an update on the mechanism of its action against schistosomiasis and new therapeutic perspectives. **Molecular and Biochemical Parasitology**. 2022 Nov 1;252:111531. doi.org/10.1016/j.molbiopara.2022.111531.
- NSAIRAT H, KHATER D, SAYED U, ODEH F, AL BAWAB A, ALSHAER W. Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications. **Heliyon**. 2022 May 1;8(5). doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09394
- OLIVEIRA, LVF; CAMILO, FF; SOARES, MG; et al. In situ preparation of dehydrodieugenol-loaded silver nanoparticles and their antischistosomal activity. **Chem Biodivers**. 2024;21(3):e202301929. doi: 10.1002/cbdv.202301929
- PAL M, BERHANU G, EJETA I, BHATTACHARYA C. Review on schistosomiasis: epidemiology and clinical manifestation up to date. **International Journal of Medical Parasitology and Epidemiology Sciences**. 2022 Dec 29;3(3):45-53. doi: 10.34172/ijmpes.3108.
- PARDAKHTY, A.; MOAZENI, E. Niosomes in drug delivery. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**. 2013;3:1–9.
- PATRA JK, DAS G, FRACETO LF, CAMPOS EV, RODRIGUEZ-TORRES MD, ACOSTA-TORRES LS, DIAZ-TORRES LA, GRILLO R, SWAMY MK, SHARMA S, HABTEMARIAM S. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. **Journal of nanobiotechnology**. 2018 Dec;16(1):71. doi.org/10.1186/s12951-018-0392-8.
- PEREIRA AC, MAGALHÃES LG, GONÇALVES UO, LUZ PP, MORAES AC, RODRIGUES V, DA MATTA GUEDES PM, DA SILVA FILHO AA, CUNHA WR, BASTOS JK, NANAYAKKARA NP. Schistosomicidal and trypanocidal structure-activity relationships for (±)-licarin A and its (-)- and (+)-enantiomers. **Phytochemistry**. 2011;72(11–12):1424–1430. doi: 10.1016/j.phytochem.2011.04.007
- PONZO, E; MIDIRI, A; MANNO, A; PASTORELLO, M; BIONDO, C; MANCUSO, G. Insights into the epidemiology, pathogenesis, and differential diagnosis of schistosomiasis. **European Journal of Microbiology and Immunology**. 2024 May 14;14(2):86-96. doi.org/10.1556/1886.2024.00013.

POUTON CW. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration. *Bulletin Technique Gattefossé*. 2005;98:39-51.

QADEER A, ULLAH H, SOHAIL M, SAFI SZ, RAHIM A, SALEH TA, ARBAB S, SLAMA P, HORKY P. Potential application of nanotechnology in the treatment, diagnosis, and prevention of schistosomiasis. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**. 2022 Dec 9;10:1013354. doi.org/10.3389/fbioe.2022.1013354.

QUEIROZ LS, FERREIRA EA, MENGARDA AC, ALMEIDA AD, PINTO PD, COIMBRA ES, DE MORAES J, DENADAI AM, DA SILVA FILHO AA. *In vitro* and *in vivo* evaluation of cnicin from blessed thistle (*Centaurea benedicta*) and its inclusion complexes with cyclodextrins against *Schistosoma mansoni*. **Parasitol Res**. 2021;120(4):1321–1333. doi: 10.1007/s00436-020-06963-2

RADWAN, A. et al. A novel praziquantel solid lipid nanoparticle formulation shows enhanced bioavailability and antischistosomal efficacy. **Parasites & Vectors**. 2019;12:304.

RAI, M. et al. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. **Biotechnology Advances**. 2009;27:76–83.

RICCARDI D, BALDINO L, REVERCHON E. Liposomes, transfersomes and niosomes: production methods and their applications in the vaccinal field. **Journal of Translational Medicine**. 2024 Apr 9;22(1):339.

SALVI VR, PAWAR P. Nanostructured lipid carriers (NLC) system: A novel drug targeting carrier. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. 2019 Jun 1;51:255-67.

SENGUL AB, ASMATULU E. Toxicity of metal and metal oxide nanoparticles: a review. **Environmental Chemistry Letters**. 2020 Sep;18(5):1659-83.

SERCOMBE, L. et al. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. **Frontiers in Pharmacology**. 2015;6:286.

SHAKIB, P. et al. Metallic nanoparticles in parasitic diseases. **Parasitology International**. 2023;92:102692.

SHARMA R, DUA JS, PARSAD DN. An overview on Niosomes: Novel Pharmaceutical drug delivery system, **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**. 2022; 12(2-s):171-177 DOI: <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v12i2-s.5264>

SILVA JMF, SILVA DM, DE MORAES J, TAVARES GD, DA SILVA FILHO AA. Nanotechnology-based approaches to the treatment of schistosomiasis: current status and future perspectives. **Nanomedicine**. 2025;52:102598. doi.org/10.1080/17435889.2025.2571018.

SILVA LM, MARCONATO DG, NASCIMENTO DA SILVA MP, BARBOSA RAPOSO NR, FARIA SILVA FACCHINI GD, MACEDO GC, TEIXEIRA FD, BARBOSA DA SILVEIRA SALVADORI MC, FARIA PINTO PD, MORAES JD, PITTELLA F. Licochalcone A-loaded solid lipid nanoparticles improve antischistosomal activity *in vitro* and *in vivo*. **Nanomed**. 2021;16(19):1641–1655. doi: 10.2217/nmm-2021-0146

SILVA DR, RODRIGUES AC, BARBOSA A, OLIVEIRA GS, DE JESUS HS, VAN DER MAAS A, TERCILIA JG, DA SILVA MACIEL L, DE SOUZA RODRIGUES L, MARQUES PS, SANTOS RD. Schistosomiasis: An Updated Literature Review.

International Journal of Advanced Engineering Research and Science. 2025;12(11):640955.

SOARES RN, DE AZEVEDO XIMENES EC, ARAÚJO SB, DA SILVA RL, DE SOUZA VM, COELHO LC, DE FREITAS NETO JL, NETO PJ, DE ARAÚJO HD, DE LIMA AIRES A, DE AZEVEDO ALBUQUERQUE MC. Evaluation of β -lapachone-methyl- β -cyclodextrin inclusion complex prepared by spray drying and its application against different developmental stages of *Schistosoma mansoni* in murine model. **Chem Biol Interact.** 2023;373:110374. doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110374.

SOUZA RL, GONÇALVES UO, BADOÇO FR, GALVÃO LS, DOS SANTOS RA, DE CARVALHO PHD, DE CARVALHO LSA, DA SILVA FILHO AA, VENEZIANI RCS, RODRIGUES V, AMBRÓSIO SR, MAGALHÃES LG. Licochalcone A induces morphological and biochemical alterations in *Schistosoma mansoni* adult worms. **Biomedicine & Pharmacotherapy.** 2017;96:64–71. doi: 10.1016/j.biopha.2017.09.128 doi: 10.1016/j.biopha.2017.09.128.

TIWARI SS, DANGE YD, HONMANE SM, SARALAYA MG, GATTANI SG, WADHER SJ, SARDA RR, MAHAPARALE PR. Formulation, optimization, in-vitro and in-vivo evaluation of nateglinide-loaded nanostructured lipid carriers for enhanced bioavailability. **Bionanoscience.** 2025 Mar;15(1):148. doi.org/10.1007/s12668-024-01704-6.

TORCHILIN VP. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. **Nature reviews Drug discovery.** 2014 Nov;13(11):813-27. doi.org/10.1038/nrd4333.

UCHEGBU IF, VYAS SP. Non-ionic surfactant based vesicles (niosomes) in drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics.** 1998;172(1–2):33–70. doi: 10.1016/S0378-5173(98)00169-0

VALE N, GOUVEIA MJ, RINALDI G, BRINDLEY PJ, GÄRTNER F, CORREIA DA COSTA JM. Praziquantel for schistosomiasis: single-drug metabolism revisited, mode of action, and resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy.** 2017 Apr 24;61(5):e02582-16. doi: 10.1128/AAC.02582-16

VANZAN DF, GOMA EP, LOCATELLI FR, HONORIO TS, FURTADO PS, RODRIGUES CR, DE SOUSA VP, MATA DOS SANTOS HA, DO CARMO FA, SIMON A, PYRRHO AS, RIBEIRO AJ, CABRAL LM. Evaluation of silybin nanoparticles against liver damage in murine schistosomiasis mansoni infection. **Pharmaceutics.** 2024 May 4;16(5):618. doi: 10.3390/pharmaceutics16050618

VENTOLA, C. L. Progress in nanomedicine. **Pharmacy and Therapeutics.** 2017;42:742–755.

VERAS LM, GUIMARAES MA, CAMPELO YD, VIEIRA MM, NASCIMENTO C, LIMA DF, VASCONCELOS L, NAKANO E, KUCKELHAUS SS, BATISTA MC, LEITE JR, MORAES J. Activity of epiisopiloturine against *Schistosoma mansoni*. **Current Medicinal Chemistry.** 2012;19(13):2051–2058. doi: 10.2174/092986712800167347

VIEGAS C, PATRÍCIO AB, PRATA JM, NADHMAN A, CHINTAMANENI PK, FONTE P. Solid lipid nanoparticles vs. nanostructured lipid carriers: a comparative review. **Pharmaceutics,** v. 15, n. 6, p. 1593, 2023. DOI: 10.3390/pharmaceutics15061593.

WAECHTLER A, CEZANNE B, MAILLARD D, SUN R, WANG S, WANG J, HARDER A. Praziquantel – 50 years of research. **ChemMedChem**. 2023 Jun 15;18(12):e202300154. doi: 10.1002/cmdc.202300154

WEERAKOON KGAD, GOBERT GN, CAI P, MCMANUS DP. Advances in the diagnosis of human schistosomiasis. **Clinical Microbiology Reviews**. 2015 Oct;28(4):939–967. doi: 10.1128/CMR.00137-14

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. Schistosomiasis: progress report 2001–2021 and strategic plan 2022–2030. Geneva, 2022.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Schistosomiasis. Geneva: WHO, 2026. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>. Acesso em: 23 abr. 2026.

WU J, WANG X, HOU Y, GONG P. Bioactivities and the structural modification of Parthenolide: A review. **Medicinal Chemistry Research**. 2024 Feb;33(2):221-38. doi.org/10.1007/s00044-023-03181-0

WYNN TA, THOMPSON RW, CHEEVER AW, MENTINK-KANE MM. Immunopathogenesis of schistosomiasis. **Immunol Rev**. 2004 Oct;201:156-67. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00176.x. PMID: 15361239.

XAVIER ES, DE SOUZA RL, RODRIGUES VC, MELO CO, ROQUINI DB, LEMES BL, WILAIRATANA P, OLIVEIRA EE, DE MORAES J. Therapeutic efficacy of carvacrol-loaded nanoemulsion in a mouse model of schistosomiasis. **Frontiers in Pharmacology**. 2022 Jun 17;13:917363. doi: 10.3389/fphar.2022.917363

ZHANG N, XIONG G and LIU Z (2022) Toxicity of metal-based nanoparticles: Challenges in the nano era. **Front. Bioeng. Biotechnol**. 10:1001572. doi: 10.3389/fbioe.2022.1001572

ZOGHROBAN HS, EL-KOWRANY SI, ABOUL ASAAD IA, EL MAGHRABY GM, EL-NOUBY KA, ABD ELAZEEM MA. Niosomes for enhanced activity of praziquantel against *Schistosoma mansoni*: in vivo and in vitro evaluation. **Parasitology research**. 2019 Jan 23;118(1):219-34.

CAPÍTULO 2**PARTENOLIDO E CARREADOR LIPÍDICO NANOESTRUTURADO:
DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO ESQUISTOSSOMICIDA**

O conteúdo apresentado nesta seção também se encontra no artigo: “Nanostructured lipid carriers enable *in vivo* efficacy of parthenolide in *Schistosoma mansoni* infection.” de coautoria do doutorando, publicado na revista *Pharmaceutics* (<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics18060694>)

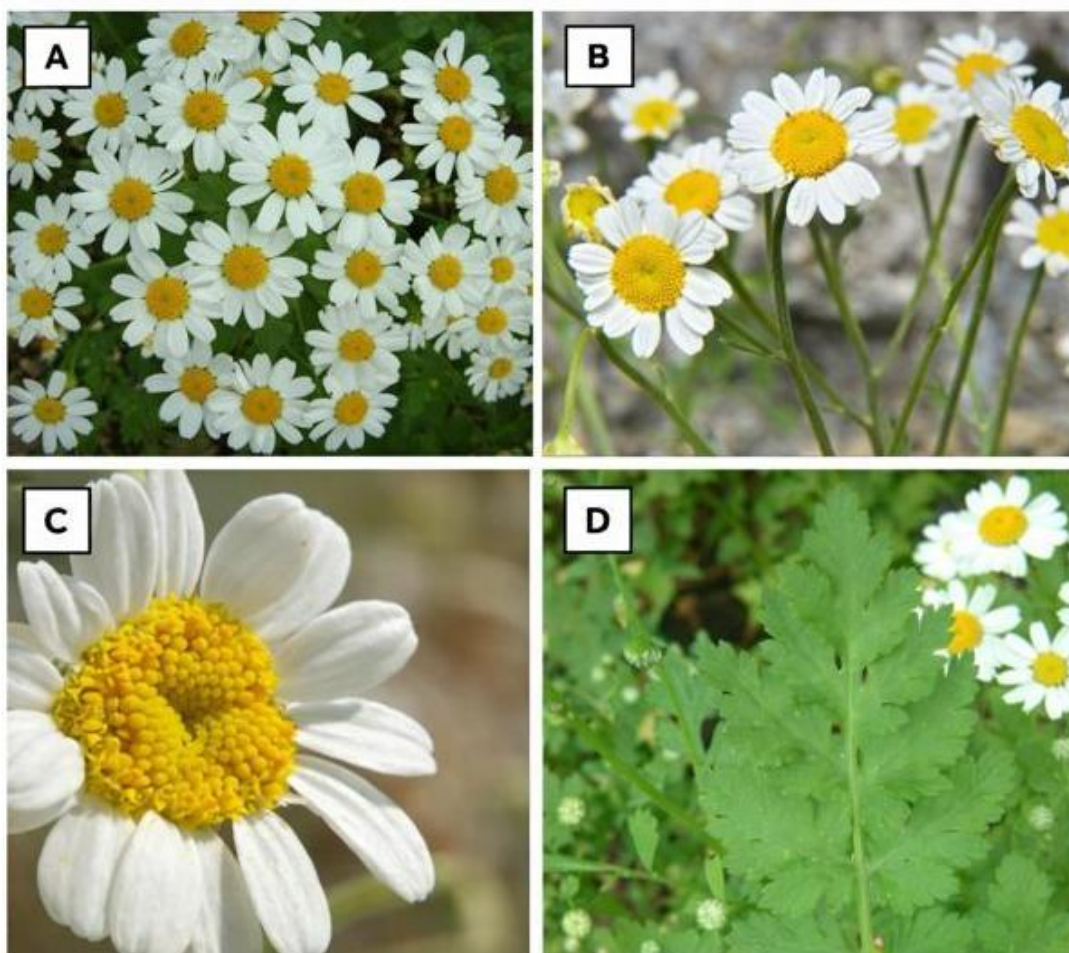
Figura 9: Captura de tela da página *online* do artigo publicado em 2026.



2.1 Potencial do partenolido para o tratamento da esquistossomose

O partenolido (PTL) é uma lactona sesquiterpênica pertencente ao grupo dos germacranolídeos, sendo um dos principais metabólitos secundários isolados de *Tanacetum parthenium* (Asteraceae) (Figura 10), espécie amplamente investigada por suas propriedades farmacológicas (Mathema et al., 2012; Ghantous et al., 2013). Nas últimas décadas, o PTL tem despertado crescente interesse científico devido ao seu perfil biológico multifuncional, que abrange atividades anti-inflamatórias, antitumorais e, mais recentemente, potenciais efeitos antiparasitários, posicionando-o como um candidato promissor no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (Berdan et al., 2019; Freund et al., 2020).

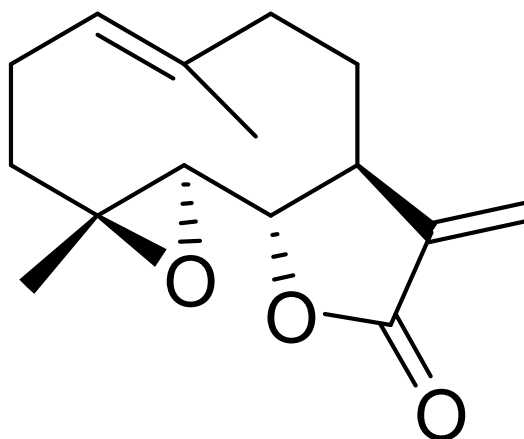
Figura 10: Inflorescências e partes aéreas de *T. parthenium*.



Fonte: COGO, et al 2012. Onde A b e C: Inflorescências de *T. parthenium*. D: folha de *T. parthenium*.

Do ponto de vista estrutural, o PTL (Figura 11), apresenta o grupo α -metileno- γ -butirolactona, considerado um dos principais núcleos farmacofóricos responsáveis por suas atividades biológicas (Ghantous et al., 2013; Freund et al., 2020). Esse grupo possui caráter altamente eletrofílico, atuando como aceitador de Michael e permitindo a interação covalente com resíduos nucleofílicos, especialmente cisteínas presentes em proteínas regulatórias (Pareek et al., 2011; Berdan et al., 2019). Adicionalmente, a presença de um grupo epóxido contribui para a modulação da reatividade química e da conformação tridimensional da molécula, favorecendo interações com múltiplos alvos celulares e ampliando seu espectro farmacológico (Freund et al., 2020; Wu et al., 2024).

Figura 11: Estrutura do Partenolido.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Sob a perspectiva farmacológica, o PTL atua como um composto multialvo capaz de modular vias intracelulares críticas envolvidas na regulação da inflamação, proliferação celular e morte programada (Ghantous et al., 2013; Sztiller-Sikorska & Czyz, 2020). Entre os mecanismos mais bem caracterizados, destaca-se a inibição da via do fator nuclear kappa B (NF- κ B), mediada por modificação covalente de resíduos de cisteína em proteínas do complexo IKK, impedindo a ativação dessa via de sinalização (Kwok et al., 2001; García-Piñeres et al., 2004; Freund et al., 2020). Paralelamente, o PTL promove desregulação da homeostase redox celular por aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e depleção de sistemas antioxidantes, levando à disfunção mitocondrial e ativação de vias apoptóticas dependentes de caspases (Zhang et al., 2004; Freund et al., 2020).

Essa combinação de mecanismos permite ao PTL interferir em processos celulares essenciais tanto em células do hospedeiro quanto em organismos patogênicos, ampliando seu potencial terapêutico (Freund et al., 2020). Esse conjunto de propriedades tem direcionado o interesse científico para a aplicação do PTL, consolidando-o como um candidato promissor para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas (Eze et al., 2022).

Do ponto de vista físico-químico, a molécula apresenta caráter predominantemente lipofílico, o que favorece sua interação com membranas biológicas, mas também contribui para sua baixa solubilidade em meio aquoso (Mathema et al., 2012; Carlisi et al., 2022). Essa característica, associada à sua reatividade química e à susceptibilidade à degradação em condições fisiológicas, influencia diretamente seu comportamento farmacocinético e representa uma limitação importante para sua aplicação terapêutica (Guzman et al., 2007; Mathema et al., 2012; Carlisi et al., 2022).

Assim, as propriedades químicas do PTL não apenas explicam sua atividade biológica, mas também ajudam a compreender os desafios relacionados ao seu desenvolvimento farmacêutico, especialmente no que se refere à necessidade de estratégias que melhorem sua estabilidade, solubilidade e biodisponibilidade sistêmica (Anselmo & Mitragotri, 2019; Qadeer et al., 2022).

Não obstante essas limitações, o PTL apresenta um amplo espectro de atividades biológicas decorrentes de sua elevada reatividade eletrofílica e capacidade de interação covalente com múltiplos alvos moleculares, o que o caracteriza como um composto de ação multialvo (Ghantous et al., 2013; Freund et al., 2020). Esse perfil farmacológico inclui efeitos anti-inflamatórios, antitumorais, imunomoduladores, redox-moduladores e antiparasitários, sendo essas atividades amplamente documentadas em diferentes modelos experimentais (Mathema et al., 2012; Berdan et al., 2019; Sztiller-Sikorska & Czyz, 2020; Kashkooe et al., 2024).

Estudos demonstram que o PTL e seus derivados são capazes de exercer efeitos citotóxicos sobre diferentes parasitos, incluindo *Trypanosoma cruzi*, *Schistosoma mansoni* e espécies de *Leishmania* sp, evidenciando um perfil farmacológico de amplo espectro (Almeida et al., 2016; Silvério et al., 2024).

Evidências indicam que o PTL apresenta atividade antiparasitária caracterizada pela indução de alterações morfológicas, comprometimento do tegumento, disfunção mitocondrial e redução da viabilidade parasitária (Eze et al.,

2022; Almeida et al., 2016). Esses efeitos parecem estar associados à indução de estresse oxidativo letal e à modificação covalente de proteínas essenciais à homeostase do parasito, sugerindo um mecanismo de ação multifatorial (Eze et al., 2022; Freund et al., 2020).

No caso específico de *S. mansoni*, essas alterações morfológicas nos vermes adultos causam danos ao tegumento, perda de motilidade e comprometimento da viabilidade, sugerindo ação direta sobre estruturas essenciais do parasito (Eze et al., 2022). O tegumento dos esquistossomos constitui um alvo particularmente relevante, uma vez que desempenha funções críticas na proteção contra o sistema imune do hospedeiro, na absorção de nutrientes e na manutenção da homeostase do parasito (Eze et al., 2022, Winkelmann et al., 2022). Nesse contexto, a elevada reatividade do PTL com grupos sulfidríla pode levar à modificação covalente de proteínas tegumentares e enzimáticas, comprometendo a integridade estrutural e funcional dessa interface biológica (Freund et al., 2020, Winkelmann et al., 2022). Paralelamente, a indução de estresse oxidativo por aumento de espécies reativas de oxigênio contribui para a disfunção mitocondrial e para a morte celular do parasito, reforçando o caráter multifatorial de sua ação (Freund et al., 2020, Eze et al., 2022).

Além disso, a capacidade do PTL de modular a resposta inflamatória do hospedeiro pode contribuir para a atenuação de danos teciduais associados à infecção crônica, ampliando seu potencial terapêutico (Ghantous et al., 2013). Esse duplo mecanismo, ação antiparasitária direta e efeito imunomodulador, amplia o potencial terapêutico do composto no contexto da esquistossomose, doença caracterizada por intensa resposta inflamatória granulomatosa (Colley et al., 2014; Kashkooe et al., 2024).

Apesar do expressivo potencial farmacológico demonstrado em modelos experimentais, a aplicação clínica do PTL ainda é significativamente limitada por suas propriedades farmacocinéticas desfavoráveis (Mathema et al., 2012; Carlisi et al., 2022). O composto apresenta baixa solubilidade aquosa, instabilidade em condições fisiológicas, absorção gastrointestinal restrita e metabolismo hepático extensivo de primeira passagem, fatores que resultam em reduzida biodisponibilidade sistêmica e elevada variabilidade na resposta terapêutica (Guzman et al., 2007; Mathema et al., 2012; Freund et al., 2020; Carlisi et al., 2022). Adicionalmente, sua elevada afinidade por proteínas plasmáticas e glutatona reduz a fração livre biologicamente ativa, contribuindo para um perfil farmacocinético pouco previsível (Freund et al., 2020).

Essas limitações comprometem a manutenção de concentrações terapêuticas adequadas e restringem o desenvolvimento de formulações convencionais eficazes, evidenciando a necessidade de estratégias farmacotécnicas avançadas capazes de melhorar sua estabilidade, biodisponibilidade e distribuição tecidual (Anselmo & Mitragotri, 2019; Qadeer et al., 2022).

Estudos indicam que derivados do PTL e formulações nanoestruturadas podem apresentar maior eficácia antiparasitária, com melhora na estabilidade, biodisponibilidade e interação com o parasito, potencializando significativamente sua atividade biológica (El-Derbawy et al., 2022; Qadeer et al., 2022).

Nesse contexto, a associação entre o PTL e a nanotecnologia pode representar uma estratégia promissora para superar barreiras farmacocinéticas e potencializar sua atividade biológica, constituindo uma abordagem relevante especialmente no desenvolvimento de novas terapias para a esquistossomose.

2.2 Desenvolvimento de carreadores lipídicos nanoestruturados contendo partenolido

Diante das limitações biofarmacêuticas do partenolido (PTL), a sua incorporação em sistemas nanoestruturados surge como uma estratégia racional para viabilizar sua aplicação terapêutica, permitindo aumentar sua estabilidade química, modular sua liberação, melhorar sua absorção e otimizar sua ação frente ao *Schistosoma mansoni* (Mathema et al., 2012; Freund et al., 2020; Torchilin, 2014). A literatura reporta que alguns sistemas nanoestruturados podem superar limitações históricas da quimioterapia esquistossomocida, promovendo melhora da biodisponibilidade e da eficácia antiparasitária, inclusive em diferentes estágios do parasito (Qadeer et al., 2022; Carvalho et al., 2017). Esses efeitos dependem não apenas da atividade intrínseca do composto ativo, mas também da interação entre o fármaco e o sistema carreador, que influencia diretamente sua estabilidade, distribuição e desempenho biológico (Torchilin, 2014).

Entretanto, apesar do potencial terapêutico do PTL, sua aplicação clínica permanece limitada, e até o momento não existem formulações consolidadas que permitam explorar plenamente sua atividade esquistossomocida *in vivo*, o que evidencia uma lacuna científica relevante no desenvolvimento de alternativas terapêuticas baseadas em produtos naturais para a esquistossomose (Freund et al.,

2020; Carvalho et al., 2017). Nesse sentido, torna-se fundamental o desenvolvimento de sistemas nanoestruturados com o PTL capazes de contornar essas limitações, promovendo melhorias no perfil farmacocinético e ampliando a eficácia terapêutica do composto, o que justifica a investigação de estratégias inovadoras aplicadas.

Entre as diferentes plataformas disponíveis, os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) destacam-se pela elevada capacidade de encapsulação de compostos lipofílicos, maior estabilidade coloidal em comparação às nanopartículas lipídicas sólidas convencionais e perfil favorável de biocompatibilidade, características particularmente relevantes para aplicações terapêuticas sistêmicas (Mehnert & Mäder, 2001; Müller et al., 2002; Müller et al., 2016). Além disso, esses sistemas podem proteger o composto contra degradação precoce, controlar seu perfil de liberação e reduzir efeitos adversos associados à exposição sistêmica, contribuindo para maior eficácia e segurança terapêutica (Müller et al., 2002; Müller et al., 2016; Qadeer et al., 2022).

Dessa forma, a escolha dos CLN como sistema de veiculação do PTL não se fundamenta apenas em suas propriedades físico-químicas e farmacotécnicas, mas também na necessidade de desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes frente às limitações do tratamento atual da esquistossomose, caracterizado pela dependência do praziquantel e pela escassez de novas alternativas farmacológicas (World Health Organization, 2022; McManus et al., 2020). Assim, a associação entre um composto ativo de origem natural com reconhecido potencial esquistossomicida e um sistema nanoestruturado avançado configura-se como uma estratégia inovadora e coerente com as demandas contemporâneas da pesquisa em doenças tropicais negligenciadas.

Nesse contexto, a utilização de CLN como estratégia de veiculação do PTL representa uma abordagem promissora para superar barreiras farmacocinéticas, aumentar a eficácia terapêutica e contribuir para a diversificação do arsenal farmacológico disponível para o tratamento da esquistossomose. Dessa forma, este capítulo descreve as etapas experimentais relacionadas à obtenção do extrato vegetal, ao isolamento e à caracterização química do partenolido, ao desenvolvimento e à caracterização dos CLN contendo o PTL, bem como à avaliação de sua atividade esquistossomicida *in vivo* e ao estudo do perfil de liberação controlada do fármaco a partir da matriz lipídica.

2.3 Objetivos

2.3.1 Objetivo geral

Desenvolver carreador lipídico nanoestruturado contendo PTL e avaliar sua atividade esquistossomicida *in vivo*.

2.3.2 Objetivos específicos

- Isolar, purificar e identificar o PTL a partir do extrato de *Tanacetum parthenium*;
- Desenvolver formulações de carreadores lipídicos nanoestruturados contendo PTL pelo método de emulsificação a quente seguido de ultrassonicação;
- Caracterizar fisicoquimicamente as formulações quanto ao tamanho médio de partícula, índice de polidispersidade, potencial zeta, pH e eficiência de encapsulação;
- Avaliar a estabilidade coloidal das formulações nanoestruturadas sob condições controladas de armazenamento;
- Investigar o perfil de liberação do PTL a partir dos carreadores lipídicos nanoestruturados;
- Avaliar a atividade esquistossomicida *in vivo* em modelo murino experimental de esquistossomose do PTL isolado e da formulação nanoestruturada.

2.4 Metodologia

2.4.1 Instrumentação

Os procedimentos realizados neste trabalho foram desenvolvidos nos laboratórios do Núcleo de Identificação e Pesquisa em Princípios Ativos Naturais (NIPPAN), Centralbio da Faculdade de Farmácia da UFJF e Laboratório de Desenvolvimento de Sistemas Nanoestruturados (LDNano). Foram utilizados os seguintes equipamentos:

NIPPAN:

- Balança analítica: marca Marte, modelo BL320H;
- Balança analítica: marca Marte, modelo AY220;
- Bomba a vácuo: marca Primatec, modelo 132;
- Rotaevaporador: marca Buchi, modelo RII;
- Bomba a vácuo: marca Buchi, modelo V-700;
- Banho ultratermostático: marca Cientec, modelo CT-281-28;
- Estufa com circulação e renovação de ar: marca Solab, modelo SL102;
- Lanterna de emissão de radiação ultravioleta: marca Boitton.

Centralbio:

- Ultrassom: marca Sanders Medical, modelo Soniclean 2;
- Microcentrífuga: Usina Marca;
- Bomba a vácuo: marca Gast, modelo DOA-P704-AA;
- Cromatógrafo líquido de alta eficiência de bomba binária: marca Waters, modelo 1525; injetor automático: marca Waters, modelo 2707; Detector de arranjos de diodos (DAD): marca Waters, modelo 2998.
- Zetasizer Nanoseries (Malvern Instruments, Worcestershire, United Kingdom.
- pHmetro portátil (MPA210P, Tecnopom®, São Paulo, Brasil)

2.4.2 Materiais químicos utilizados

Foram utilizados solventes de grau P.A. das marcas Vetec, Cromato Produtos Químicos LTDA, Quemis, Isofar e Alphatec. Para realização do processo em CLAE foram utilizados água ultrapurificada e metanol grau CLAE da marca J. T. Baker.

Para a realização de cromatografia em camada delgada (CCD) utilizaram-se cromatoplasas de sílica gel 60 GF254 (Merck). A revelação das mesmas foi obtida por meio de irradiação no ultravioleta (UV) (254 e 366 nm), bem como de revelador químico (solução de anisaldeído sulfúrico).

2.4.3 Coleta e identificação do material vegetal

O material vegetal (inflorescências de *Tanacetum parthenium*) foi coletado nas imediações da Faculdade de Farmácia da UFJF, nas coordenadas 21°46'34.8" Sul 43°21' 52.4" Oeste, em fevereiro de 2023. A exsicata foi depositada no Herbário Leopoldo Krieger (CESJ) do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), sob número 65105. Após a coleta do vegetal, este foi imediatamente processado, sendo separadas as inflorescências. Uma vez separado o material vegetal, este foi seco estabilizado em estufa de ar quente e circulante a 40 °C.

2.4.4 Obtenção do extrato por lavagem foliar em acetato de etila das inflorescências de *T. parthenium*

As inflorescências do vegetal, após secas, foram cuidadosamente separadas e, posteriormente, pesadas. O material (700 g) foi submetido à extração por lavagem foliar (Figura 12), em temperatura ambiente, utilizando-se acetato de etila como solvente, com ajuda de lavadora ultrassônica, por um período de 30 segundos (Queiroz et al., 2021). As soluções em acetato de etila obtidas foram filtradas e evaporadas em rotaevaporador, à temperatura de 40 °C, para se obter o extrato por lavagem foliar das inflorescências de *T. parthenium* (**LTP**, 63,1 g).

Figura 12: Processamento do material vegetal e extrato LTP produzido.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

2.4.5 Isolamento e purificação do partenolido

2.4.5.1 Cromatografia em camada delgada e cromatografia líquida de baixa pressão (CLV) do extrato LTP

Após a confecção, este extrato LTP foi analisado por Cromatografia de Camada Delgada (CCD) (Figura 13), utilizando como fase móvel hexano/acetato de etila (Hex: AcOEt 6:4 v/v), revelado em luz UV no comprimento de onda 254 nm e, posteriormente, em anisaldeído sulfúrico.

Figura 13: CCD do Extrato de *T. parthenium*.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2020. Onde L1: Lavado 1; L2: Lavado 2; P: Padrão de PTL.

Com o propósito de isolamento do PTL presente no LTP, 20,0 g deste extrato foram submetidos à CLV (Figura 14) de 10 cm de diâmetro por 10,5 cm de altura, empacotada com mistura de sílicas (300 g de sílica 40-63 μm e 150 g de sílica 70-230 μm), seguindo adaptações da metodologia utilizada por Castro e colaboradores (2015). Utilizou-se como fases móveis hexano e, mistura de hexano: acetato de etila eluídas em grau crescente de polaridade, sendo coletadas 6 subfrações de aproximadamente 700 mL cada.

Figura 14: Fracionamento por CLV do LTP.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2022. Na imagem A, empacotamento da coluna; na imagem B, o procedimento em curso e na imagem C, o material sendo rotaevaporado.

Durante a eluição, todas as frações foram analisadas e acompanhadas por CCD (hexano: acetato de etila 6:4 v/v) usando como revelador o anisaldeído sulfúrico.

A fração que apresentou RF similar ao padrão de PTL e, portanto, sendo sugestivo da presença do mesmo foi Fração D (tabela 1).

A massa de cada fração coletada e processada pode ser visualizada na tabela abaixo.

Tabela 1: Frações obtidas por CLV a partir do LTP.

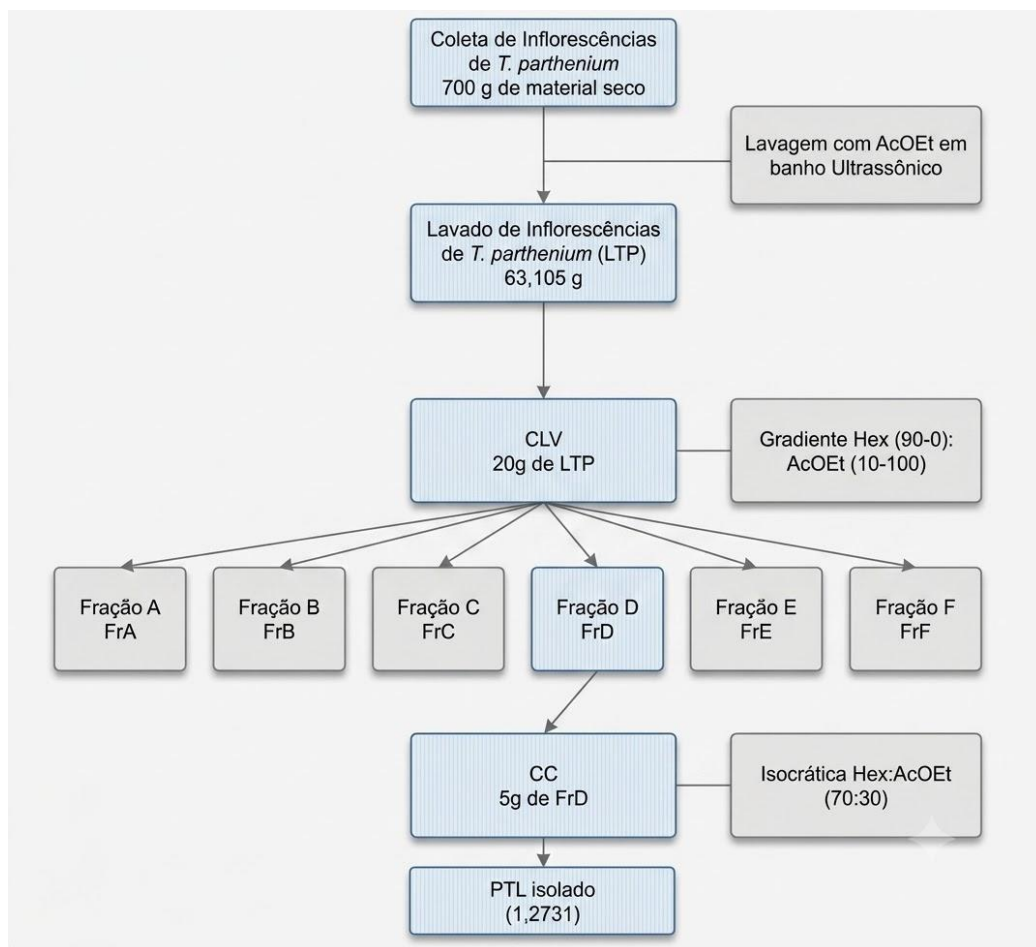
Frações Obtidas	Massa (g)
FrA	2,0
FrB	0,6
FrC	1,0
FrD	10,7
FrE	2,4
FrF	2,9

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

2.4.5.2 Cromatografia em Coluna Clássica da FrD do LTP

Dando continuidade ao processo de isolamento e obtenção do PTL, 10 g da fração D foram submetidos ao fracionamento cromatográfico. Para tal, foram adicionados 400 g de sílica (300 g de sílica 40-63 μm) a uma coluna de 10 cm de diâmetro, empacotada com a mistura de solvente e feita a eluição de forma isocrática com uma fase móvel composta por Hex: AcOEt 70:30 v/v. Foram recolhidas frações de 250 mL cada. Novamente, as frações foram analisadas por CCD e aquelas que evidenciaram a presença de PTL foram reunidas (Figura 15).

Figura 15: Fluxograma de isolamento de PTL a partir do LTP.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

2.4.6 Análise por CLAE-DAD do PTL isolado

A amostra foi preparada, pesando 5 mg de partenolido, adicionados 2 mL de MeOH (Grau CLAE), utilizando banho ultrassônico por 15 minutos para solubilização. Em seguida, foi diluída com H₂O ultra purificada (filtração MilliQ) até proporção de 9:1 v/v (MeOH:H₂O). Em seguida, as amostras foram centrifugadas por 5 minutos a 10.000 rotações por minuto (rpm) e filtradas em unidades filtrantes de poro 0,45 µm.

Para CLAE utilizou-se coluna analítica de fase reversa (Sun Fire C₁₈; 4,6 x 250 mm; 5 µm), na presença de pré-coluna (Sun Fire C₁₈; 4,6 x 20 mm; 5 µm). A amostra foi submetida a análise por CLAE em fluxo de 1,0 mL/min, volume de injeção foi 50 µL e a temperatura da coluna a 40 °C. A análise de dados foi feita a partir do Software Empower 3, a partir da varredura (190-400 nm), sendo selecionado o comprimento de onda de 215 nm para detecção. O gradiente de eluição consistiu de fase binária composta de água (acidificada com ácido acético

glacial 0,1%) e MeOH em um gradiente linear de 40 a 100% de MeOH em 40 minutos.

2.4.7 Desenvolvimento dos carreadores lipídicos nanoestruturados contendo o partenolido

Os CLN foram desenvolvidos no LDNano, pelo método de emulsificação a quente seguido de ultrassonicação (Silva et al., 2021). A composição qualitativa dos CLN sem ativo (CLN-B), bem como contendo PTL (CLN-PTL) está descrita na Tabela 2.

Tabela 2: Composição das suspensões de CLN.

Composição		CLN-PTL	CLN-B
Fase oleosa	Lipídeos extraídos da semente da <i>Passiflora edulis</i>	0,390 g	0,390 g
	Triglicerídeos dos ácidos cáprico/caprílico	0,30 g	0,30 g
	Lecitina de Soja	0,01 g	0,01 g
	Partenolido	0,01 g	---
Fase aquosa	Pluronic F-127 18 mg/mL	9 mL	9 mL

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023. CLN-PTL (Carreador Lipídico Nanoestruturado contendo Partenolido). CLN-B (Carreador Lipídico Nanoestruturado sem ativo).

Inicialmente, foram pesados os lipídios líquidos, juntamente com o PTL. Em seguida, foram realizados 2 ciclos de homogeneização ultrassônica por 1 minuto para completa solubilização do ativo. Após, foi pesado o lipídio sólido e a lecitina de soja, acrescentados a fase oleosa e levados ao banho-maria à 50°C para a fusão dos mesmos. A fase aquosa foi medida e aquecida igualmente a fase oleosa. Verteu-se a fase aquosa sob a fase oleosa com posterior homogeneização ultrassônica por 3 minutos com amplitude de 70 (on 3 min, off 1 seg). A suspensão foi colocada em banho de gelo e foi repetido o processo. Para o preparo da suspensão de CLN-B foi adotado o mesmo procedimento, porém sem a adição do ativo.

2.4.8. Caracterização dos carreadores lipídicos nanoestruturados contendo partenolido

2.4.8.1. Diâmetro hidrodinâmico médio, índice de polidispersividade e potencial Zeta

O diâmetro hidrodinâmico médio (DHm) e o índice de polidispersividade (PDI) foram medidos (n=3) por espalhamento dinâmico de luz (DLS) usando Zetasizer Nanoseries (Malvern Instruments, Worcestershire, United Kingdom). Cada análise foi realizada a 25 °C, com ângulo de detecção de 173 ° (Silva et al., 2021). Os valores do Potencial Zeta (PZ) foram obtidos (n=3) por mobilidade eletroforética (Zetasizer Nanoseries, Malvern Instruments, Worcestershire, United Kingdom). Para a realização das leituras, as amostras foram previamente diluídas na proporção de 1:800 (v/v) em água ultrapura (Merck Millipore Direct-Q® 3 UV)(Silva et al., 2021).

2.4.8.2. Determinação do pH

O pH das CLN (CLN-B e CLN-PTL) foi medido diretamente nas amostras usando o pHmetro portátil (MPA210P, Tecnopom®, São Paulo, Brasil), previamente calibrado com soluções tampões padronizados a pH 4,0; 7,0 e 10,0.

2.4.8.3. Determinação da Eficiência de Encapsulação

A Eficiência de Encapsulação (EE) foi determinada indiretamente, pelo método de ultrafiltração/ centrifugação, pela quantificação do PTL livre no ultrafiltrado. As nanopartículas foram diluídas em água ultrapura, na proporção de 1:4, e as alíquotas (n=3) transferidas para unidades de ultrafiltração Amicon (MWCO 10,000, Millipore, Germany) e centrifugadas a 4000 rpm por 30 minutos (Silva et al., 2021). As amostras foram analisadas por CLAE com detector de arranjo de diodos e amostrador automático. A equação 1 foi usada para calcular a EE.

$$EE (\%) = \frac{\text{Massa total de fármaco adicionado} - \text{massa de fármaco encontrada}}{\text{Massa total de fármaco adicionado}} \times 100$$

2.4.8.4. Perfil de liberação *in vitro*

O estudo da liberação *in vitro* do fármaco a partir das nanopartículas foi realizado por método da difusão através de membrana de diálise (membrana de acetato de celulose; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EUA), de acordo com o método proposto por Campos e colaboradores (2023), com modificações. As nanopartículas (CLN-B e CLN-PTL; n=3) (1,0 mL) foram introduzidas no interior das membranas de diálise e mantidas em frascos Schott contendo 20 mL de tampão acetato (pH 1,2) e

fosfato (pH 6,8), simulando as condições do trato gastrointestinal (Brasil, 2019), garantindo-se a condição sink. Durante todo o experimento, a temperatura foi mantida em $37 \pm 1^\circ\text{C}$, e a velocidade de agitação em 70 rpm. Aliquotas (1mL) foram retiradas nos tempos 0, 0,5 h, 1 h e 2 h, para pH 1,2, simulando condições gástricas como pH e tempo de esvaziamento estomacal, e 0, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h para o pH 6,8, simulando condições intestinais, com reposição imediata de uma quantidade idêntica do meio fresco à 37°C . Após diluições adequadas, as amostras foram quantificadas por CLAE nas condições previamente descritas. Os resultados foram expressos em porcentagem de fármaco liberado ao longo do tempo.

A comparação entre a média dos valores obtidos foi realizada por análise de variância *one-way* ANOVA, seguido do teste de Tukey com comparação múltipla dos dados. O nível de significância estatística foi fixado com sendo $p < 0,05$.

O mecanismo de liberação do PTL a partir das nanopartículas foi investigado mediante o ajuste dos dados experimentais aos principais modelos cinéticos descritos na literatura, incluindo os modelos de ordem zero, primeira ordem, Higuchi e Korsmeyer–Peppas (Bondre et al., 2023). A modelagem matemática foi realizada com o auxílio do programa Microsoft Excel, utilizando o suplemento DDSolver, ferramenta amplamente empregada para a análise quantitativa de perfis de liberação de fármacos. A qualidade do ajuste de cada modelo foi avaliada com base no coeficiente de determinação (R^2) e no Critério de Informação de Akaike (AIC), permitindo a identificação do modelo que melhor descreveu os dados experimentais. Adicionalmente, para o modelo de Korsmeyer–Peppas, o expoente de liberação (n) foi determinado com o objetivo de elucidar o mecanismo de liberação predominante.

2.4.8.5. Avaliação da estabilidade coloidal

As CLN foram armazenadas sob refrigeração a temperatura de 4°C . Sua estabilidade coloidal, foi avaliada através dos parâmetros de DHm, PDI e ZP, metodologia supracitada, por um período de 90 dias, com intervalo de 30 dias entre as análises (tempos: 0, 30, 60 e 90 dias).

2.4.9 Determinação da atividade esquistossomicida *in vivo*

Os ensaios *in vivo* com as amostras foram realizados na Faculdade de Ciências de Guarulhos, sob a coordenação e colaboração do prof. Dr. Josué de Moraes,

utilizando como base metodologias previamente publicadas pelo grupo (Costa et al., 2025) e já autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Animais da Universidade de Guarulhos (CEUA 047/2020).

Para tal, Camundongos fêmeas foram infectados por via subcutânea com 80 cercárias de *S. mansoni* de acordo com protocolos estabelecidos (Costa et al., 2023; Silva et al., 2021). Aos 49 dias pós-infecção (correspondente ao estágio de verme adulto), os animais foram randomizados em grupos experimentais (n = 5 por grupo). Todos os tratamentos foram administrados por gavagem oral. Camundongos infectados foram alocados em 5 grupos de cinco animais. Um grupo foi tratado com PTL (400 mg/kg), outro com CLN-PTL, fornecendo uma dose equivalente de PTL de 120 mg/kg, um grupo não tratado serviu como controle, enquanto outro grupo separado recebeu CLN brancas (brancas/vazias), já o último grupo foi administrado praziquantel (PZQ) na dose de 400 mg/kg. A dosagem de CLN-PTL está com uma concentração de inferior ao padrão devido a limitações de tratamento.

Essas dosagens foram selecionadas com base em protocolos anteriores em pesquisas de esquistossomose experimental e PTL (Silva et al., 2021). Dez dias após o tratamento (ou seja, no 59º dia pós-infecção), os camundongos foram submetidos à eutanásia por inalação de CO₂. Os parasitos foram recuperados por perfusão da veia porta para garantir a coleta completa dos vasos mesentéricos. Os vermes foram contados e sexados seguindo métodos estabelecidos (Carvalho et al., 2017; Costa et al., 2023; Ferreira et al., 2025). A eficácia terapêutica foi avaliada calculando-se a redução da carga parasitária nos animais tratados em relação ao controle tratado com veículo, e analisando o padrão do oograma (quantificação de ovos em diferentes estágios de desenvolvimento), seguindo as metodologias reportadas anteriormente (Carvalho et al., 2017; Silva et al., 2021; Queiroz et al., 2021; Costa et al., 2025; Ferreira et al., 2025).

2.5 Resultados

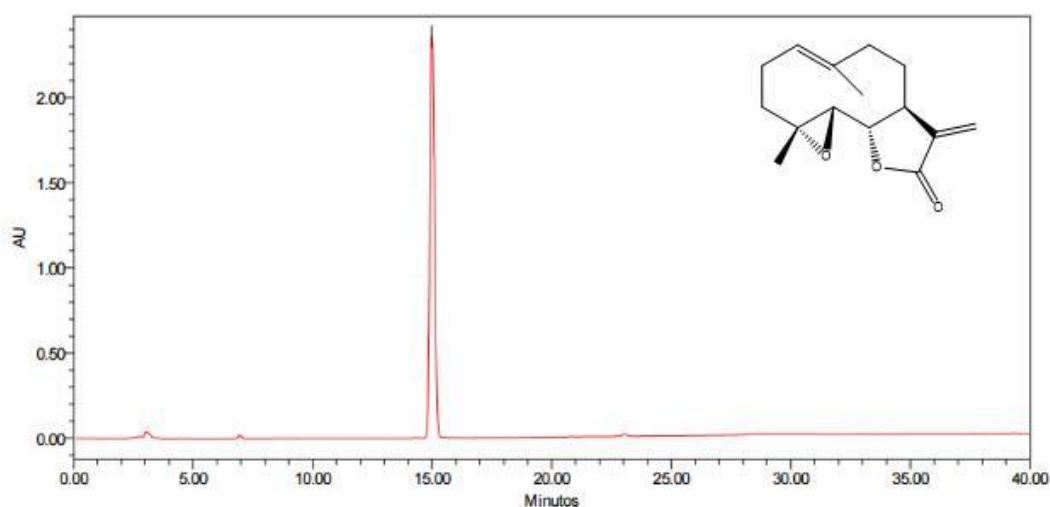
2.5.1 Isolamento e Identificação do partenolido

Após a secagem e pesagem do lavado das inflorescências de *T. parthenium* em acetato de etila, verificou-se a obtenção de 63,1 gramas de extrato LTP a partir de 700 g de material vegetal seco, o que corresponde a um rendimento de 9,01%, até então, não foram encontrados dados na literatura que expressassem o rendimento na

extração a partir de *T. parthenium*. Feito o lavado, este foi submetido a CLV para separação de seus constituintes. Após a CLV, as frações foram analisadas em CCD, sendo reunidas de acordo com sua similaridade. Dentre estas, àquela que contém o PTL corresponde a FrD, que foi posteriormente, separada por CC, para isolamento e purificação do PTL (1,2731g).

O PTL isolado foi analisado por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector de arranjo de diodos (CLAE-DAD) (Figura 16), permitindo confirmar a pureza do composto.

Figura 16: Cromatograma e estrutura do PTL isolado obtido por CLAE-DAD.

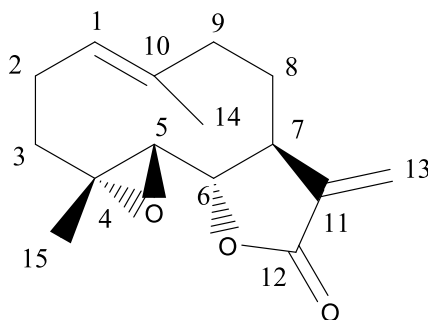


Fonte: Elaborado pelo autor, 2023. Cromatograma do PTL Isolado, obtido com detecção em 215 nm, em gradiente de eluição binário água e metanol, linear de 40 a 100% de MeOH em 40 minutos.

A análise por CLAE-DAD confirmou que o composto isolado apresentou grau de pureza superior a 96%, demonstrando elevada eficiência do procedimento de isolamento e adequação do material obtido para aplicações farmacotécnicas e ensaios biológicos subsequentes.

A identidade estrutural do PTL isolado (Figura 17) foi confirmada por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H RMN) e de carbono-13 (^{13}C RMN), com os espectros registrados em CDCl_3 a 500 MHz e 125 MHz, respectivamente, apresentando excelente concordância com dados previamente descritos na literatura para o composto (Carvalho et al., 2017; Tiuman et al., 2005).

A análise dos dados do espectro de ^1H RMN (Figura 18, tabela 3), revelou sinais característicos da lactona sesquiterpênica do tipo germacranolido, destacando-se os prótons metilênicos exocíclicos associados à função α -metileno- γ -lactona, fundamentais para a atividade biológica do PTL.

Figura 17: Estrutura do partenolido com carbonos numerados.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 3: Dados de ^1H RMN do PTL.

#	PTL experimental, ^1H RMN 500 MHz, CDCl_3 , δ ppm:	PTL Lit (Tiuman et al, 2005), ^1H RMN 500 MHz, CDCl_3 , δ ppm:
1	5.122-5.192 (1H, <i>dd</i> , J_1 13.0 Hz e J_2 2.0 Hz)	5.18 (1H, <i>dd</i> , J_1 2.52 e J_2 12.00 Hz)
2a	2.121-2.191 (4H, <i>m</i> , pico sobreposto)	2.11-2.21 (4H, <i>m</i> , pico sobreposto)
2b	2.390-2.452 (1H, <i>td</i> , J_1 14.5 HZ e J_2 5.0 Hz)	2.32-2.38 (2H, <i>m</i> , pico sobreposto)
3a	1.210-1.273 (2H, <i>td</i> , J_1 12.5 Hz e J_2 5.5 Hz)	1.20-1.28 (2H, <i>m</i>)
3b	2.121-2.191 (4H, <i>m</i> , pico sobreposto)	2.11-2.21 (4H, <i>m</i> , pico sobreposto)
5	2.791-2.803 (1H, <i>d</i> , J 6.0 Hz)	2.76 (1H, <i>d</i> , J 8.82 Hz)
6	3.856 (1H, <i>t</i> , J 8,5 Hz)	3.83 (1H, <i>t</i> , J 8.58 Hz)
7	2.756-2.780 (1H, <i>dd</i> , J_1 8.5 Hz e J_2 3.5Hz)	2.74-2.77 (1H, <i>s</i> , pico sobreposto)
8a	2.121-2.191 (4H, <i>m</i> , pico sobreposto)	2.11-2.21 (4H, <i>m</i> , pico sobreposto)
8b	1.727-1.757 (1H, <i>td</i> , J_1 8.5 Hz e J_2 2.0 Hz)	1.70-1.72 (1H, <i>m</i>)
9a	2.121-2.191 (1H, <i>m</i>)	2.11-2.21 (4H, <i>m</i> , pico sobreposto)
9b	2.32-2.38 (2H, <i>m</i> , pico sobreposto)	2.32-2.38 (2H, <i>m</i> , pico sobreposto)
13a	6.325-6.333 (1H, <i>d</i> , J 4.0 Hz)	6.30 (1H, <i>d</i> , J 3.72 Hz)
13b	5.616-5.622 (1H, <i>d</i> , J 3.0 Hz)	5.59 (1H, <i>d</i> , J 3.3 Hz)
14	1.709 (3H, <i>s</i>)	1.68 (3H, <i>s</i>)
15	1,301 (3H, <i>s</i>)	1.27 (3H, <i>s</i>)

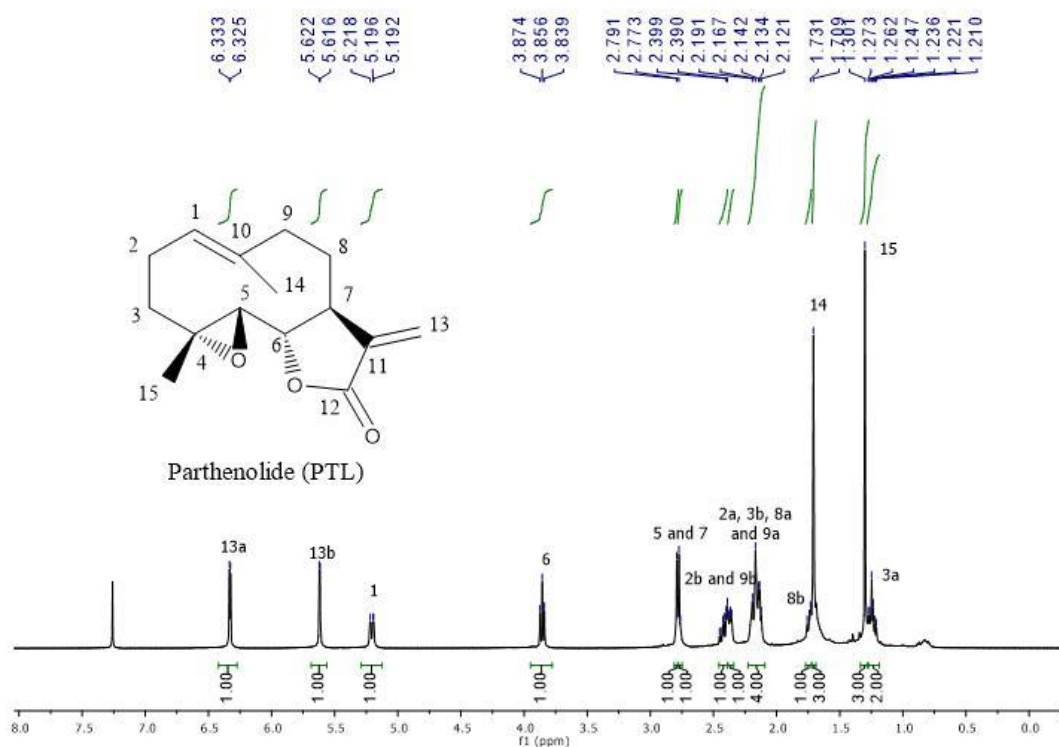
Os dados do espectro de ^{13}C RMN (Figura 19, tabela 4) evidenciam os quinze sinais compatíveis com o PTL, com deslocamentos químicos em δ 17,10 (C-14), 17,42 (C-15), 24,29 (C-2), 30,80 (C-8), 36,50 (C-3), 41,36 (C-9), 47,82 (C-7), 61,70 (C-4), 66,55 (C-5), 82,60 (C-6), 121,41 (C-13), 125,43 (C-1), 134,74 (C-10), 139,38 (C-11) e 169,42 (C-12), sendo este último atribuído ao carbono carbonílico da função lactona.

Tabela 4: Dados de ^{13}C RMN do PTL.

#	PTL experimental, ^{13}C RMN 125 MHz, CDCl_3 , δ ppm:	PTL Lit (Tiuman et al, 2005), ^{13}C RMN 125 MHz, CDCl_3 , δ ppm:
1	125.43	125.4
2	24.29	24.3
3	36.50	36.5
4	61.70	61.7
5	66.55	66.5
6	82.60	82.6
7	47.82	47.8
8	30.80	30.8
9	41.36	41.3
10	134.74	134.7
11	139.38	139.4
12	169.42	169.4
13	121.41	121.3
14	17.10	17.1
15	17.42	17.4

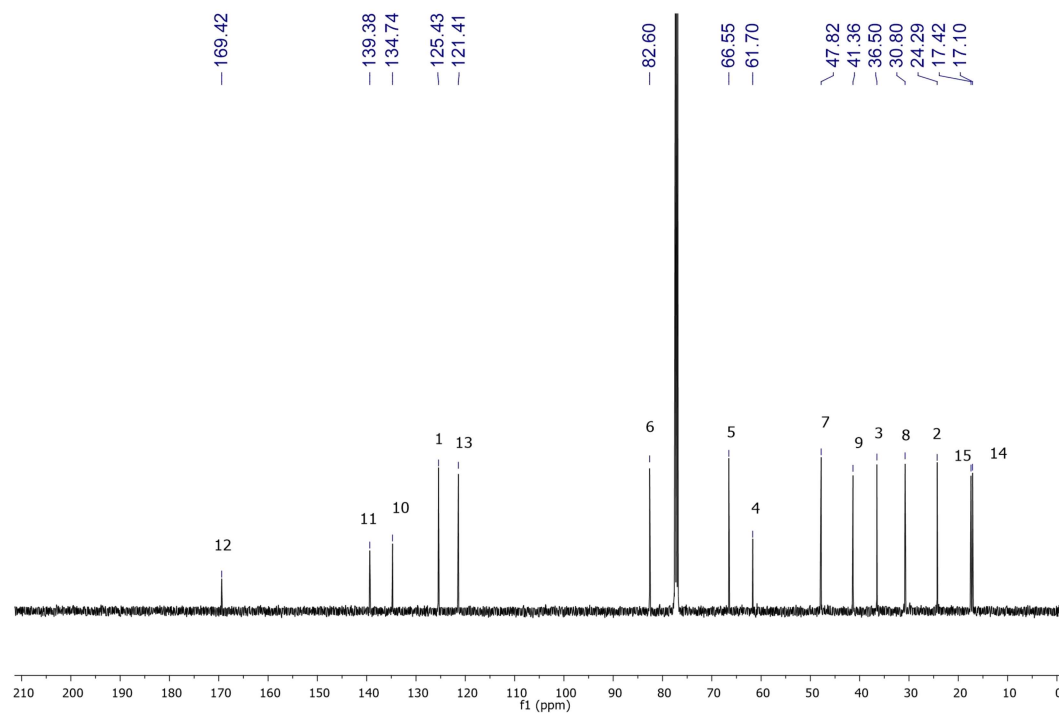
Os espectros de ^1H RMN e ^{13}C RMN encontram-se apresentados nas Figuras 18 e 19, respectivamente.

Figura 18: Espectro de ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) do PTL isolado



Fonte: Elaborado pelo ator.

Figura 19: Espectro de ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) do PTL isolado.



Fonte: Elaborado pelo ator.

2.5.2 Caracterização físico-química dos carreadores lipídicos nanoestruturados contendo partenolido

A caracterização físico-química das formulações de carreadores lipídicos nanoestruturados sem fármaco (CLN-B) e contendo PTL (CLN-PTL) revelou diferenças relevantes nos parâmetros de DHm, PDI, PZ e pH, conforme sumarizado na Tabela 5.

Tabela 5: Propriedades físico-químicas das formulações CLN-B e CLN-PTL.

Propriedades Físico-químicas					
	DHm (nm)	PDI	ZP (mV)	EE (%)	pH
CLN-B	196,3 ± 3,3	0,184±0,004	-35,2 ± 0,2	-	6,03 ± 0,01
CLN-PTL	173.6 ± 0.6	0,114 ± 0,011	-34,7 ± 0,4	77,98 ± 1,5	8,40 ± 0,06

Fonte: Elaborado pelo autor. DHm: Diâmetro Hidrodinâmico médio; PDI: Índice de Polidispersividade; ZP: Potencial Zeta; EE: Eficiência de Encapsulação; pH: Potencial Hidrogeniônico.

A formulação CLN-B apresentou DHm de $196,3 \pm 3,3$ nm e PDI de $0,184 \pm 0,004$, indicando adequada reprodutibilidade do método de preparo e distribuição homogênea do tamanho das partículas. Após a incorporação do PTL, observou-se redução significativa do DHm, com valor de $173,6 \pm 0,6$ nm para a formulação CLN-PTL, acompanhado de diminuição adicional do PDI para $0,114 \pm 0,011$, caracterizando um sistema coloidal mais monodisperso. O menor valor de DHm para os CLN-PTL pode ser devido ao empacotamento molecular durante a formação das nanopartículas, o qual leva à constituição de uma matriz menos ordenada e, conseqüentemente, favorece a obtenção de partículas com menor tamanho médio (Müller et al., 2002)

Os valores de PZ obtidos foram $-35,2 \pm 0,2$ mV para a formulação CLN-B e $-34,7 \pm 0,4$ mV para a formulação CLN-PTL, indicando elevada carga superficial negativa em ambos os sistemas. A magnitude desses valores sugere forte repulsão eletrostática entre as partículas, fator determinante para a estabilidade coloidal prolongada e para a prevenção de fenômenos de agregação ou coalescência durante o armazenamento.

A eficiência de encapsulação do PTL na matriz lipídica foi elevada, atingindo valor médio de $77,98 \pm 1,5\%$, indicando forte afinidade do composto

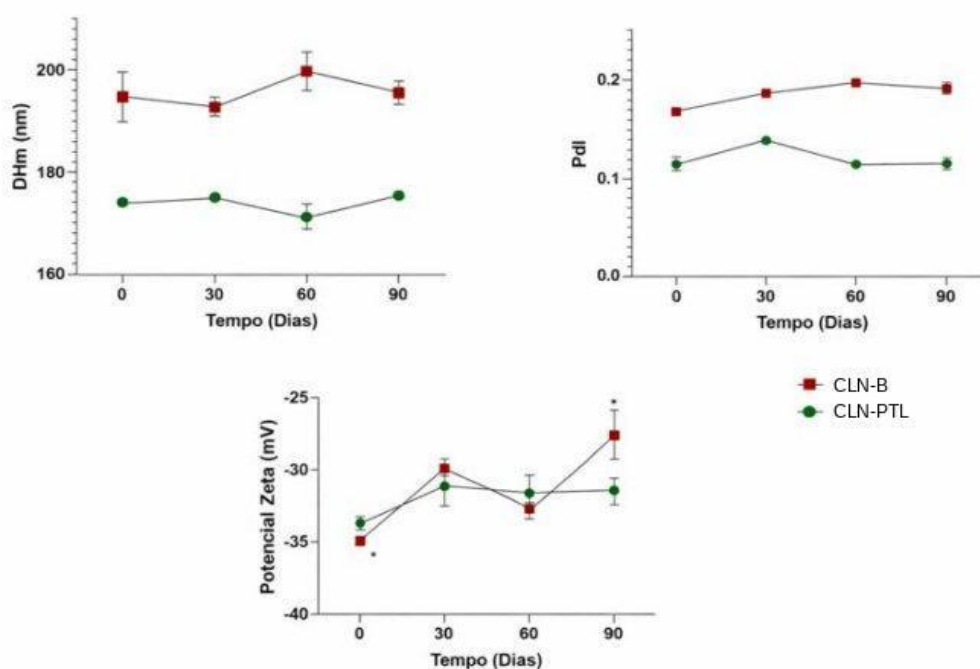
lipofílico pelos lipídios sólidos e líquidos empregados na formulação, notadamente a manteiga de sementes de *Passiflora edulis* e os triglicerídeos de cadeia média (Miglyol® 812). Esse resultado confirma a adequação da composição lipídica selecionada para a incorporação eficiente do PTL e para sua retenção no núcleo dos CLN.

Quanto ao pH das dispersões, a formulação CLN-B apresentou valor médio de $6,03 \pm 0,01$, enquanto a formulação CLN-PTL exibiu pH significativamente mais elevado, de $8,40 \pm 0,06$. O aumento do pH na presença do fármaco pode ser atribuído à possível presença de fração residual de PTL não encapsulado na fase aquosa, alterando o equilíbrio ácido-base do sistema disperso.

2.5.3 Estabilidade coloidal das formulações nanoestruturadas

A estabilidade coloidal das formulações CLN-B e CLN-PTL (Figura 20) foi avaliada após 90 dias de armazenamento sob refrigeração (4 °C), por meio da determinação do diâmetro hidrodinâmico médio, do índice de polidispersidade e do potencial zeta, sendo os resultados comparados aos valores iniciais obtidos imediatamente após o preparo das dispersões nanoestruturadas.

Figura 20: Avaliação da estabilidade coloidal das formulações após 90 dias de armazenamento.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2025. Onde: CLN-B: Carreadores Lipídicos Nanoestruturados Branca. CLN-PTL: Carreadores Lipídicos Nanoestruturados contendo PTL. Medidas de DHm, PDI e ZP feitos no tempo 0, 30, 60 e 90 dias. Dados representam médias $\pm$ DP de três experimentos independentes realizados em triplicata. *P < 0.001 comparando o dia 0 (controle) usando teste de comparações múltiplas de Dunnett's.

Após o período de armazenamento, a formulação CLN-PTL apresentou diâmetro hidrodinâmico médio de $175,5 \pm 0,46$ nm, índice de polidispersidade de $0,12 \pm 0,01$ e potencial zeta de $-31,30 \pm 0,29$ mV, valores próximos àqueles observados no tempo inicial, não sendo detectadas variações estatisticamente significativas nesses parâmetros físico-químicos.

Para a formulação CLN-B, após 90 dias de armazenamento, o DHm foi de $196,60 \pm 2,08$ nm e o PDI foi de $0,19 \pm 0,01$, mantendo-se próximos aos valores iniciais determinados para a formulação recém-preparada.

Entretanto, para a formulação CLN-B, observou-se redução estatisticamente significativa no PZ, com valor médio de $-28,50 \pm 1,93$ mV ao final do período de armazenamento, quando comparado ao valor inicial de $-35,2 \pm 0,2$ mV.

2.5.4 Perfil de liberação *in vitro* do partenolido

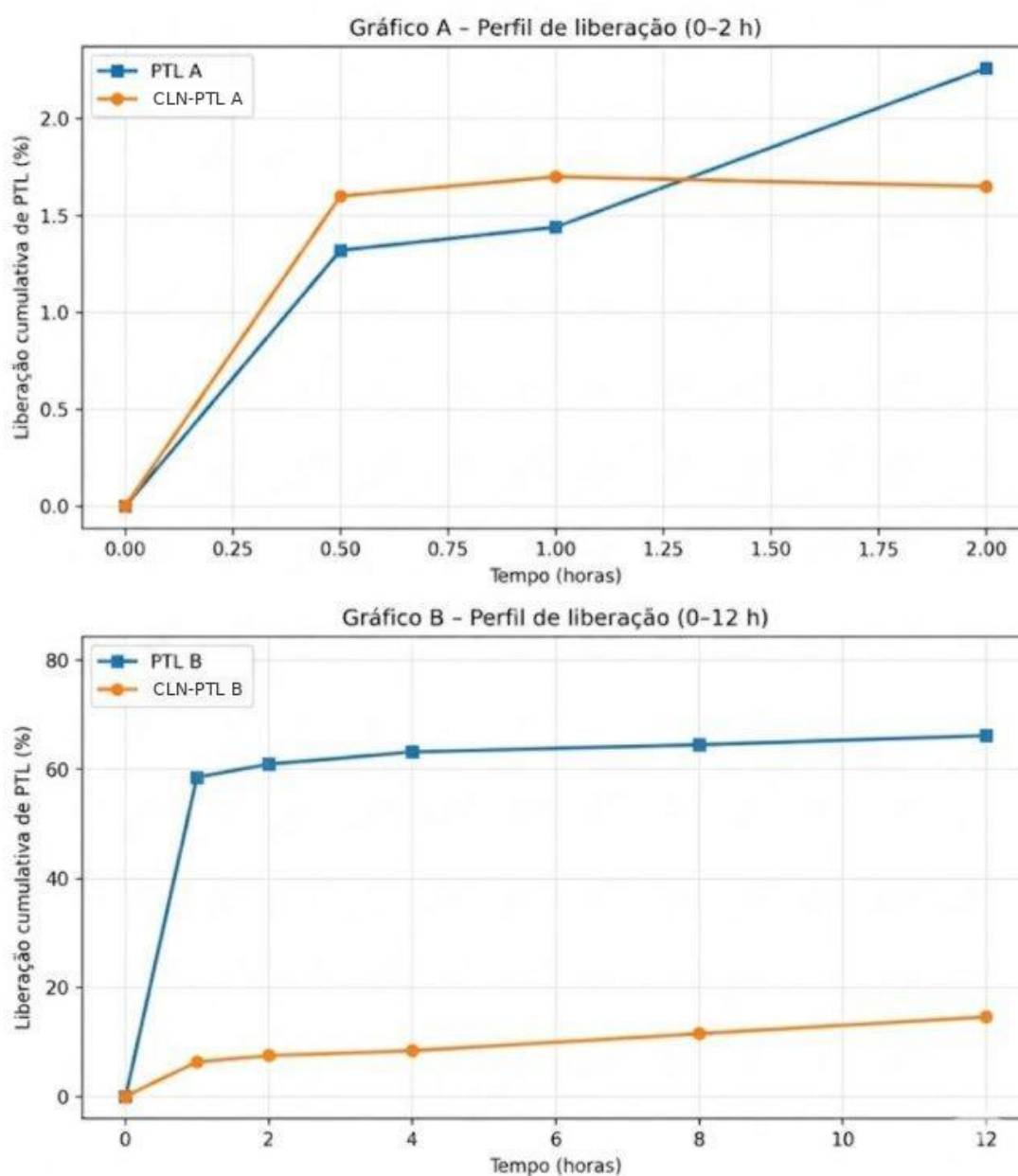
O perfil de liberação *in vitro* de CLN-PTL e PTL livre foi avaliada sob distintas simulações fisiológicas (Figura 21). Os perfis de liberação cumulativa obtidos em pH 1,2 (Figura 21A), no período de 2 horas, simulando condições gástricas, e em pH 6,8 (Figura 21B), simulando condições intestinais, no período de 12 horas, revelaram diferenças significativas no comportamento de liberação do fármaco.

Em pH 1,2, o PTL livre apresentou uma porcentagem cumulativa de liberação de $2,25\% \pm 0,016\%$, enquanto o CLN-PTL apresentou $1,64\% \pm 0,012\%$. Em pH 6,8, o PTL livre atingiu porcentagem cumulativa de liberação de $64,46 \pm 0,14\%$ após 12 horas de ensaio. Em contraste, a CLN-PTL apresentou perfil de liberação caracterizado por uma fase inicial de liberação de $7,56 \pm 0,22\%$ na primeira hora, seguida por uma fase de liberação progressiva ao longo do tempo. Após 12 horas de experimento, a liberação cumulativa do PTL a partir do sistema CLN-PTL atingiu $14,13 \pm 1,17\%$, em pH 6,8.

A comparação estatística entre os perfis de liberação do PTL livre e do PTL encapsulado indicou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,001$).

Em relação à cinética de liberação, o CLN-PTL apresentou o melhor ajuste ao modelo de Korsmeyer-Peppas ($R^2 = 0,99$; $AIC = 1,70$; $n = 0,28$) (Tabela 6).

Figura 21: Perfil de liberação *in vitro* do PTL.



Fonte: Elaborado pelo autor, 2025. Os dados representam a média $\pm$ DP de três experimentos independentes realizados em triplicata. Gráfico A: solução receptora pH 1.2. Gráfico B: solução receptora pH 6.8. Todos os pontos apresentaram diferença estatisticamente significativa, $p < 0,001$ em

comparação de PTL com CLN-PTL, no gráfico B, utilizando o teste t e o teste de comparação ANOVA de duas vias.

Tabela 6: Parâmetros de ajuste do modelo de cinética de liberação para CLN-PTL.

Modelos de cinética	NLC-PTL pH 6,8	
	R ²	CIA
Ordem zero (K ₀)	0,24	29,69
Primeira Ordem (K ₁)	0,30	29,21
Higuchi (K _H)	0,88	18,36
Korsmeyer-Peppas (K _{KP}) (n value)	0,99 (0,28)	1,70

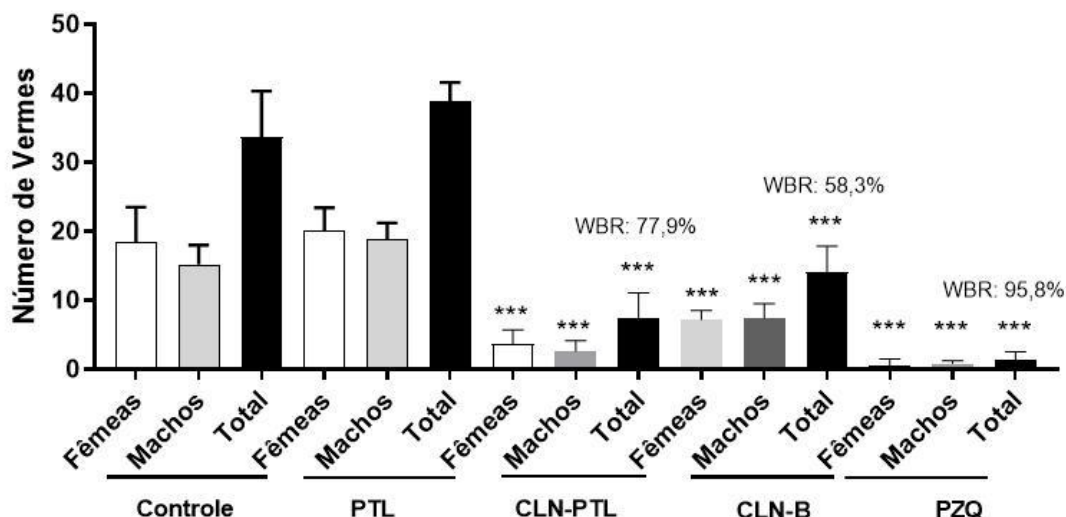
Fonte: Elaborado pelo ator.

2.5.5 Avaliação da atividade esquistossomicida *in vivo*

A atividade esquistossomicida *in vivo* do PTL, CLN-PTL, CLN-B e do PZQ, foi avaliada em modelo murino de infecção patente por *S. mansoni* (Figuras 22 e 23). Os animais foram tratados por via oral com PTL livre (400 mg/kg), CLN-B (nanopartícula branca), CLN-PTL (dose equivalente a 120 mg/kg de PTL encapsulado) e PZQ (400 mg/kg), sendo os grupos comparados ao grupo controle não tratados.

No que diz respeito a carga parasitária total (Figura 22), o tratamento com PTL livre não resultou em redução estatisticamente significativa quando comparado ao grupo controle não tratado. Em contraste, o tratamento com CLN-PTL promoveu redução total de 77,9% nos vermes adultos em relação ao grupo controle ($p < 0,001$). Já o grupo tratado com PZQ apresentou redução de 95,8% da carga parasitária total ($p < 0,001$).

Figura 22: Avaliação da carga parasitária total de *S. mansoni* em camundongos tratados com PTL, CLN-PTL e PZQ.

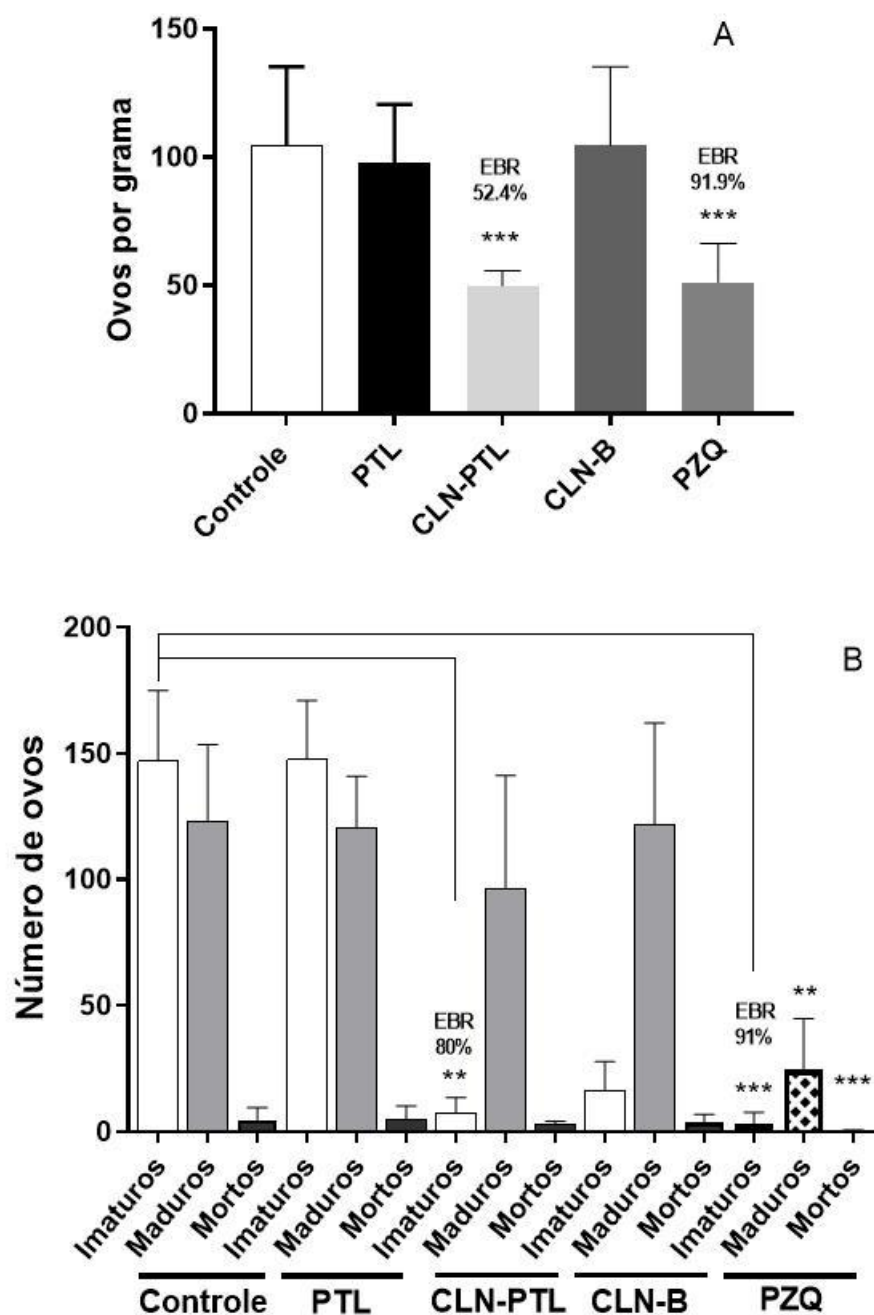


Fonte: Elaborado pelo autor. O efeito de uma dose oral única de PZQ (400 mg/kg), PTL (400 mg/kg) e CLN-PTL (120 mg/kg) sobre a carga parasitária em camundongos infectados com adultos de *S. mansoni* de 49 dias, estratificados por sexo (macho vs. fêmea). As barras representam camundongos individuais em cada grupo: infectado + tratado (PTL, CLN-PTL ou PZQ) ou infectado + controle (veículo). ***p < 0,001 vs. controle. WBR = redução da carga parasitária.

A análise do número total de ovos por gramas de fezes (Figura 23A) mostrou que o tratamento com CLN-PTL reduziu, em média, 52,4% da eliminação de ovos em comparação ao grupo controle não tratado ($p < 0,001$). O tratamento com PZQ foi ainda mais eficaz, promovendo redução de 91,9% da carga de ovos nas fezes ($p < 0,001$). Por outro lado, os grupos tratados com PTL livre (400 mg/kg) e com a formulação controle sem fármaco (CLN-B) não apresentaram redução significativa quando comparados ao controle.

A análise do oograma (Figura 23B) evidenciou uma redução acentuada na proporção de ovos imaturos nos grupos tratados com CLN-PTL e PZQ. O CLN-PTL promoveu diminuição de 80,0% nesses estágios, enquanto o PZQ reduziu 91,0%, ambos com significância estatística ($p < 0,001$) em relação ao controle de animais não tratados. Em contraste, os grupos tratados com PTL livre e com a formulação controle não apresentaram alterações relevantes na distribuição dos estágios de desenvolvimento dos ovos.

Figura 23: Avaliação da produção e estágio de desenvolvimento de ovos de *S. mansoni* em camundongos tratados com PTL, CLN-PTL e PZQ.



Fonte: Elaborado pelo autor. Efeitos de uma dose oral única de PZQ (400 mg/kg), PTL (400 mg/kg), CLN-PTL (120 mg/kg) e CLN-B sobre a carga de ovos (Figura 23A) e estágios de desenvolvimento dos ovos (oograma) (Figura 23B) em camundongos infectados com adultos de *S. mansoni* de 49 dias. As barras e os pontos de dados correlacionam grupos de camundongos que foram infectados e tratados com os respectivos compostos e o controle (não tratados). Níveis de significância: ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ em comparação com os grupos controle. EBR = Redução da Carga de Ovos.

2.6 Discussão

2.6.1 Obtenção, isolamento e identificação do PTL

A etapa de obtenção do PTL a partir de *Tanacetum parthenium* foi conduzida a partir de uma estratégia de extração e fracionamento que privilegiou a concentração de lactonas sesquiterpênicas na fração orgânica, permitindo a obtenção de maior quantidade de composto purificado para as etapas subsequentes. (Carvalho et al., 2017)

A extração, por lavagem foliar com solvente orgânico (acetato de etila), seguida de concentração sob pressão reduzida, é compatível com a natureza lipofílica do PTL e com a tendência de enriquecimento desse tipo de metabólito no extrato (Orhan et al., 2015). O fracionamento cromatográfico do extrato permitiu o isolamento e a purificação do PTL, sendo a pureza avaliada como maior que 96% por CLAE-DAD.

A obtenção de PTL em alto grau de pureza é particularmente crítica porque impurezas coextraídas podem alterar a eficiência de encapsulação, modificar o perfil de liberação, influenciar a estabilidade coloidal e introduzir vieses em ensaios farmacológicos de potência e seletividade (Atanasov et al., 2021).

A identificação do PTL foi confirmada por RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) e ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), os quais apresentaram sinais compatíveis com PTL e em concordância com a literatura (Carvalho et al., 2017; Tiuman et al., 2005).

2.6.2 Desenvolvimento dos carreadores lipídicos nanoestruturados contendo Partenolido

A escolha dos constituintes lipídicos da matriz nanoestruturada representa uma etapa determinante no desempenho farmacotécnico e biológico de carreadores lipídicos, uma vez que tais componentes influenciam diretamente o comportamento físico-químico do sistema, a eficiência de encapsulação do fármaco, o perfil de liberação e a interação com sistemas biológicos (Mehnert e Mäder, 2001).

A manteiga de maracujá apresenta composição rica em ácidos graxos insaturados e saturados de cadeia média e longa, além de conter frações minoritárias de fitoesteróis, tocoferóis e compostos fenólicos, os quais contribuem para propriedades antioxidantes intrínsecas da matriz lipídica (Fonseca et al., 2022). Do ponto de vista físico-químico, essa composição heterogênea favorece a formação de uma estrutura cristalina menos ordenada após o resfriamento da fase lipídica fundida,

característica desejável em carreadores lipídicos nanoestruturados por ampliar o número de imperfeições na rede cristalina e, conseqüentemente, aumentar a capacidade de acomodação do fármaco no interior da partícula (Müller et al., 2002; Müller et al., 2016). A presença de diferentes tipos de ácidos graxos na manteiga de *P. edulis* contribui adicionalmente para a redução do fenômeno de recristalização perfeita da matriz lipídica, minimizando a expulsão do PTL durante o armazenamento e favorecendo a manutenção de elevada eficiência de encapsulação ao longo do tempo (Mehnert e Mäder, 2001; Fonseca et al., 2022).

Sob o aspecto termodinâmico, lipídios naturais com composição complexa apresentam entalpias de fusão mais amplas e intervalos de transição sólido-líquido menos abruptos, o que facilita a homogeneização durante o processo de sonicação e contribui para a formação de partículas com menor tamanho médio e distribuição mais homogênea (Müller et al., 2002).

Além de suas vantagens tecnológicas, a manteiga de maracujá possui relevância biológica potencial, uma vez que seus constituintes minoritários apresentam atividade antioxidante e anti-inflamatória descritas na literatura, propriedades que podem atuar de forma adjuvante na modulação da resposta inflamatória associada à esquistossomose crônica (Malacrida & Jorge, 2012; He et al., 2020).

A inflamação granulomatosa induzida pelos ovos de *Schistosoma mansoni* constitui um dos principais determinantes da morbidade hepatoesplênica da doença, de modo que a presença de excipientes com atividade antioxidante pode contribuir para a redução do estresse oxidativo local e para a atenuação de danos teciduais (McManus et al., 2020). Embora a contribuição terapêutica direta da manteiga de *P. edulis* não tenha sido isoladamente avaliada neste estudo, sua inclusão na formulação pode representar um fator adicional de biocompatibilidade e sinergia funcional, reforçando o caráter multifuncional do sistema nanoestruturado desenvolvido (Sercombe et al., 2015).

Assim, a seleção da manteiga de maracujá como lipídio sólido não se limita a critérios tecnológicos de processamento, mas integra considerações estruturais, farmacotécnicas e biológicas, contribuindo para a estabilidade do sistema, para a eficiente incorporação do PTL e para a potencial ampliação do perfil terapêutico da formulação CLN-PTL (D'Souza & Shegokar, 2021).

A incorporação do Miglyol® 812 como lipídio líquido na formulação dos carreadores lipídicos nanoestruturados desempenha função central na modulação estrutural da matriz lipídica e na otimização da incorporação do PTL (Müller et al., 2002; Müller et al., 2016). O Miglyol® 812 é constituído predominantemente por triglicerídeos de cadeia média, especialmente caprílico (C8:0) e cáprico (C10:0), apresentando elevada estabilidade oxidativa, baixa viscosidade e excelente compatibilidade fisiológica, características amplamente exploradas em formulações farmacêuticas e nutracêuticas (Tiwari et al., 2022).

Além disso, os triglicerídeos de cadeia média apresentam maior fluidez molecular quando comparados a lipídios de cadeia longa, favorecendo a difusão e a distribuição homogênea do PTL na fase lipídica fundida durante a etapa de homogeneização ultrassônica (Tiwari et al., 2022). Do ponto de vista biofarmacêutico, o Miglyol® 812 tem sido associado ao aumento da solubilização intestinal e à facilitação do transporte linfático de fármacos lipofílicos, mecanismo que pode contribuir para a elevação da biodisponibilidade oral do PTL quando administrado na forma nanoencapsulada (Ghasemiyeh e Mohammadi-Samani, 2018).

Do ponto de vista físico-químico, a adição de um lipídio líquido à fase lipídica sólida promove a formação de uma matriz cristalina menos organizada, com maior número de defeitos estruturais, o que amplia significativamente a capacidade de alojamento do fármaco no interior da nanopartícula (Mehnert e Mäder, 2001). Esse efeito é particularmente relevante para moléculas altamente hidrofóbicas, como o PTL, uma vez que reduz a pressão termodinâmica exercida durante o processo de recristalização e minimiza o fenômeno de exclusão do fármaco da matriz lipídica ao longo do armazenamento (Müller et al., 2002; Müller et al., 2016).

A incorporação da lecitina de soja na composição das formulações nanoestruturadas desempenha papel central tanto na estabilização coloidal do sistema quanto na solubilização e organização molecular do PTL no interior da matriz lipídica (Akbarzadeh et al., 2013). A lecitina de soja é constituída predominantemente por fosfolipídios anfifílicos, especialmente fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina e fosfatidilinositol, moléculas que apresentam simultaneamente regiões hidrofílicas e hidrofóbicas, conferindo elevada afinidade por interfaces óleo-água (van Hoogevest e Wendel, 2014). Em sistemas lipídicos nanoestruturados, esses fosfolipídios tendem a se organizar na superfície das partículas, formando uma camada interfacial ordenada que reduz a tensão superficial, diminui a energia livre do sistema e dificulta processos

de coalescência e agregação (Sercombe et al., 2015). Além de sua função estabilizante, a lecitina atua como agente de solubilização para compostos altamente lipofílicos, como o PTL, por meio de interações hidrofóbicas entre as cadeias acila dos fosfolipídios e o núcleo sesquiterpênico da molécula (Tiwari et al., 2022). Esse mecanismo favorece a dispersão molecular homogênea do fármaco no interior da fase lipídica fundida durante o processo de homogeneização, reduzindo a formação de microcristais e aumentando a fração efetivamente encapsulada (Mehnert e Mäder, 2001). Estudos prévios demonstram que a presença de fosfolipídios naturais, como a lecitina de soja, eleva significativamente a eficiência de encapsulação de compostos pouco solúveis em água, além de reduzir o fenômeno de expulsão do fármaco durante a recristalização da matriz lipídica (Müller et al., 2002; Müller et al., 2016).

No caso específico do PTL, cuja estrutura contém um anel lactônico reativo e múltiplas insaturações conjugadas, o microambiente lipofílico proporcionado pela lecitina contribui adicionalmente para a proteção química contra hidrólise e degradação oxidativa (Ghantous et al., 2013).

Sob o ponto de vista físico-químico, a presença da lecitina também influencia diretamente o potencial zeta das nanopartículas, uma vez que os grupos fosfato ionizáveis dos fosfolipídios contribuem para o desenvolvimento de carga superficial negativa, aumentando a repulsão eletrostática entre partículas (Akbarzadeh et al., 2013). Esse efeito é particularmente relevante em CLN estabilizadas concomitantemente por tensoativos não iônicos, como o Pluronic® F-127, pois a combinação de estabilização eletrostática (lecitina) e estabilização estérica (copolímero) resulta em sistemas coloidais com elevada robustez frente a variações de pH, força iônica e temperatura (Torchilin, 2014). Além disso, a literatura aponta que o valor negativo de PZ em nanossistemas de núcleo lipídico estabilizados por surfactantes não-iônicos pode ser explicado devido aos íons hidroxila, gerados pelo equilíbrio de dissociação-associação das moléculas de água, se adsorverem na interface óleo-água (Stachurski; Michalek, 1996)

Do ponto de vista biológico, a utilização de lecitina de soja confere ainda vantagens adicionais relacionadas à biocompatibilidade e à interação com membranas celulares, uma vez que os fosfolipídios presentes mimetizam constituintes naturais das membranas biológicas (Sercombe et al., 2015). Essa similaridade estrutural favorece processos de adsorção e internalização celular das nanopartículas, potencializando a biodisponibilidade sistêmica do PTL após administração oral e sua distribuição para

tecidos ricamente perfundidos, como fígado e sistema porta-mesentérico, locais preferenciais de residência dos vermes adultos de *S. mansoni* (Tiwari et al., 2022).

Assim, a inclusão da lecitina de soja na formulação CLN-PTL não se limita a uma função tecnológica passiva, mas constitui elemento estratégico que integra solubilização do fármaco, estabilidade físico-química do sistema e otimização da interação biológica, contribuindo de forma decisiva para o desempenho farmacotécnico e terapêutico observado no presente estudo (D'Souza & Shegokar, 2021).

A escolha do Pluronic® F-127 como tensoativo principal complementa de forma estratégica a composição lipídica do sistema, atuando na estabilização coloidal das nanopartículas por mecanismo predominantemente estérico (Torchilin, 2014). O Pluronic® F-127 é um copolímero tribloco do tipo poli(óxido de etileno)–poli(óxido de propileno)–poli(óxido de etileno) (PEO-PPO-PEO), cuja arquitetura molecular permite a adsorção do bloco hidrofóbico (PPO) à superfície lipídica e a projeção dos blocos hidrofílicos (PEO) para o meio aquoso (Alexandridis e Hatton, 1995). Essa conformação resulta na formação de uma camada hidratada ao redor das nanopartículas, promovendo repulsão estérica entre partículas adjacentes e reduzindo significativamente a probabilidade de agregação, floculação e coalescência (Torchilin, 2014).

A estabilização estérica conferida pelo Pluronic® F-127 é particularmente eficaz em sistemas sujeitos a variações de pH e força iônica, condições frequentemente encontradas no trato gastrointestinal e no compartimento sanguíneo após administração oral (Sercombe et al., 2015). Além de seu papel tecnológico, o Pluronic® F-127 apresenta elevada biocompatibilidade, baixa toxicidade sistêmica e histórico consolidado de uso em formulações farmacêuticas aprovadas, o que favorece a futura translação clínica do sistema desenvolvido (D'Souza & Shegokar, 2021). Estudos adicionais demonstram que copolímeros do tipo Pluronic podem ainda modular a interação das nanopartículas com proteínas plasmáticas e com membranas celulares, reduzindo a opsonização precoce e prolongando o tempo de circulação sistêmica (Torchilin, 2014).

No contexto específico da esquistossomose, a maior estabilidade coloidal e o potencial prolongamento da permanência sistêmica das nanopartículas podem favorecer a exposição dos vermes adultos a concentrações terapêuticas mais

sustentadas de PTL no sistema porta-hepático e no plexo mesentérico (Doenhoff et al., 2008).

Assim, a associação entre manteiga de *Passiflora edulis*, lecitina de soja, Miglyol® 812 e Pluronic® F-127 configura uma matriz nanoestruturada multifuncional, na qual cada componente contribui de forma complementar para a estabilidade físico-química, eficiência de encapsulação, perfil de liberação e potencial desempenho terapêutico do sistema CLN-PTL (Müller et al., 2016; Sercombe et al., 2015).

2.6.3 Propriedades físico-químicas dos carreadores lipídicos nanoestruturados e eficiência de encapsulação

As propriedades físico-químicas das nanopartículas lipídicas, particularmente o DHm, o PDI, o PZ, o pH e a eficiência de encapsulação, constituem parâmetros críticos de qualidade capazes de influenciar diretamente a estabilidade coloidal, o perfil de liberação, a biodisponibilidade e o desempenho biológico de sistemas nanoestruturados destinados à administração sistêmica (Mehnert e Mäder, 2001; Müller et al., 2002; Torchilin, 2014).

O tamanho médio de partícula observado para as formulações CLN-B e CLN-PTL, inferior a 200 nm, insere o sistema desenvolvido na faixa considerada ideal para nanocarreadores destinados à administração sistêmica, tanto sob a perspectiva de estabilidade coloidal quanto de biodisponibilidade oral e distribuição tecidual (Müller et al., 2002; Müller et al., 2016; Sercombe et al., 2015; Danaei et al., 2018). Nanopartículas nessa dimensão apresentam elevada área superficial específica, o que favorece interações com epitélios biológicos, aumenta o gradiente de difusão do fármaco e contribui para maior eficiência de absorção no trato gastrointestinal, particularmente por meio de mecanismos envolvendo células M das placas de Peyer e transporte linfático intestinal (Tiwari et al., 2022; Ghasemiyeh e Mohammadi-Samani, 2018).

Além disso, tamanhos reduzidos minimizam a influência de forças gravitacionais em relação ao movimento browniano, reduzindo significativamente a tendência à sedimentação durante o armazenamento e contribuindo para maior estabilidade cinética do sistema coloidal (Hunter, 2001; Müller et al., 2002; Müller et al., 2016).

Associado a esse comportamento dimensional, o baixo índice de polidispersidade observado para a formulação contendo PTL indica distribuição

estreita de tamanhos e elevada homogeneidade populacional das nanopartículas, característica considerada fundamental para assegurar reprodutibilidade farmacocinética e previsibilidade no perfil de liberação do fármaco encapsulado (Danaei et al., 2018; Torchilin, 2014). Sistemas com elevada monodispersidade tendem a apresentar menor variabilidade interparticular quanto à área superficial, carga elétrica e conteúdo de fármaco por partícula, o que se traduz em menor dispersão nos parâmetros farmacológicos e maior consistência entre diferentes lotes de produção (Müller et al., 2016; Sercombe et al., 2015).

Já o PZ negativo elevado determinado para ambas as formulações complementa esse conjunto de propriedades, indicando predominância de forças repulsivas eletrostáticas suficientes para superar interações atrativas de curto alcance entre partículas adjacentes, reduzindo a probabilidade de agregação espontânea (Hunter, 2001; Müller et al., 2016). Valores absolutos superiores a aproximadamente 30 mV são amplamente reconhecidos como limiar empírico para estabilidade coloidal eletrostática, especialmente em sistemas lipídicos dispersos em meio aquoso (Müller et al., 2016; Danaei et al., 2018).

No presente sistema, esse efeito eletrostático atua de forma sinérgica com a estabilização estérica promovida pelo Pluronic® F-127, formando uma dupla barreira físico-química contra floculação e coalescência, condição particularmente importante em ambientes biológicos caracterizados por elevada força iônica e presença de proteínas plasmáticas (Torchilin, 2014; Sercombe et al., 2015).

O pH alcalino observado para a formulação CLN-PTL constitui outro aspecto relevante do sistema, pois influencia tanto a estabilidade química do PTL quanto a integridade estrutural da matriz lipídica (Ghasemiyeh e Mohammadi-Samani, 2018; Torchilin, 2014). O PTL contém uma função α -metileno- γ -lactona suscetível a reações de hidrólise e abertura do anel lactônico em ambientes aquosos ácidos, processo que compromete sua atividade biológica e gera produtos de degradação menos ativos (Ghantous et al., 2013; Carvalho et al., 2017). Assim, a manutenção do sistema em pH alcalino pode contribuir para retardar tais processos degradativos, aumentando a estabilidade química do fármaco durante o armazenamento e após a administração oral (Ghantous et al., 2013; Ghasemiyeh e Mohammadi-Samani, 2018).

A eficiência de encapsulação elevada observada para o PTL representa a culminação funcional desse conjunto de propriedades físico-químicas, refletindo a elevada afinidade do fármaco pela matriz lipídica híbrida e a adequada organização

molecular promovida pelos diferentes constituintes da formulação (Mehnert e Mäder, 2001; Müller et al., 2016; Tiwari et al., 2022). A presença concomitante de lipídio sólido natural, lipídio líquido de cadeia média e fosfolípidios anfífilicos favorece a formação de uma matriz cristalina imperfeita, com maior volume livre interno e menor empacotamento molecular, ampliando a capacidade de incorporação do PTL (Müller et al., 2016; Jennings et al., 2000). Esse arranjo estrutural reduz de forma significativa o fenômeno de expulsão do fármaco durante a recristalização da fase lipídica, problema frequentemente observado em nanopartículas lipídicas sólidas convencionais formuladas exclusivamente com lipídios altamente cristalinos (Mehnert e Mäder, 2001; Müller et al., 2002; Müller et al., 2016).

Adicionalmente, a encapsulação eficiente contribui para proteger o PTL de processos oxidativos e hidrolíticos, ao reduzir sua exposição direta ao meio aquoso e ao oxigênio dissolvido, mecanismo descrito como relevante para compostos sesquiterpênicos altamente insaturados (Ghantous et al., 2013; Atanasov et al., 2021).

Sob a perspectiva biofarmacêutica, elevada eficiência de encapsulação implica maior fração biodisponível efetiva após a administração, menor perda por precipitação no lúmen intestinal e maior probabilidade de atingir concentrações plasmáticas terapêuticas sustentadas (Tiwari et al., 2022; Ghasemiyeh e Mohammadi-Samani, 2018).

Portanto, o conjunto integrado de tamanho nanométrico reduzido, baixa polidispersidade, PZ elevado, pH favorável e alta eficiência de encapsulação caracteriza a formulação CLN-PTL como um sistema coloidal estável do ponto de vista físico e químico, e biofarmaceuticamente otimizado, capaz de superar limitações intrínsecas do PTL livre e justificar o desempenho superior observado nos ensaios biológicos subsequentes (Müller et al., 2002; Müller et al., 2016; Sercombe et al., 2015; Torchilin, 2014; Tiwari et al., 2022).

2.6.4 Perfil de liberação *in vitro* e suas implicações farmacocinéticas

O perfil de liberação *in vitro* observado para o PTL encapsulado em carreadores lipídicos nanoestruturados difere substancialmente daquele apresentado pelo composto livre, evidenciando a capacidade do sistema CLN-PTL em modular a cinética de liberação do fármaco e promover um padrão controlado e sustentado ao longo do tempo, tanto em condições ácidas quanto neutras (Siepmann e Siepmann,

2012; Torchilin, 2014; Qidwai et al., 2016). Enquanto o PTL livre apresentou liberação rápida e elevada fração cumulativa nas primeiras horas de ensaio, a formulação nanoestruturada exibiu comportamento bifásico caracterizado por uma liberação inicial limitada, seguida por uma fase prolongada de difusão gradual a partir da matriz lipídica, na qual esta atua como barreira estrutural que modula ativamente o transporte do fármaco através da membrana (Mehnert e Mäder, 2001; Müller et al., 2016; Salvi e Pawar, 2019; Qidwai et al., 2016).

Esse padrão pode ser observado em sistemas lipídicos nanoestruturados nos quais uma pequena fração do fármaco se encontra adsorvida ou superficialmente associada às partículas, contribuindo para a fase inicial de liberação, enquanto a fração majoritária permanece solubilizada ou dispersa no interior da matriz lipídica, sendo liberada progressivamente por mecanismos de difusão e reorganização ou erosão estrutural (Jenning et al., 2000; Siepmann e Siepmann, 2012; Xu et al., 2020, Chauhan, et al., 2020). A análise do mecanismo de transporte, expressa pelo expoente de liberação obtido pelo ajuste ao modelo de potência ($n = 0,28$), é indicativa de difusão Fickiana para sistemas de geometria esférica, demonstrando que a liberação do PTL a partir da matriz lipídica é governada predominantemente por gradiente de concentração, sem contribuição significativa de processos erosivos ou de degradação estrutural durante o período avaliado (Qidwai et al., 2016; Ortiz et al., 2021; Xu et al., 2020; Chauhan, et al., 2020).

A redução expressiva da taxa de liberação do PTL a partir das CLN pode ser atribuída à elevada afinidade do composto pela fase lipídica, à baixa solubilidade aquosa intrínseca do fármaco e à presença de uma matriz cristalina parcialmente desordenada, que atua como barreira difusional adicional ao transporte molecular, achados consistentes com relatos anteriores para formulações de CLN nos quais a liberação ocorre predominantemente por difusão através da fase lipídica (Müller et al., 2016; Tiwari et al., 2022; Salvi e Pawar, 2019; Xu et al., 2020, Chauhan, et al., 2020).

Do ponto de vista farmacocinético, a liberação sustentada apresenta implicações relevantes para compostos como o PTL, cuja biodisponibilidade oral é limitada por baixa solubilidade, instabilidade química e metabolismo hepático rápido após absorção sistêmica (Ghantous et al., 2013; Ghasemiyeh e Mohammadi-Samani, 2018).

Sistemas nanoestruturados capazes de liberar o fármaco gradualmente tendem a promover manutenção mais prolongada de concentrações plasmáticas

terapêuticas, reduzindo flutuações abruptas entre picos e vales e, consequentemente, minimizando o risco de eventos adversos associados a concentrações elevadas transitórias (Torchilin, 2014; Sercombe et al., 2015).

Adicionalmente, a liberação controlada favorece maior tempo de residência do fármaco no trato gastrointestinal superior, aumentando a probabilidade de absorção por mecanismos passivos e via transporte linfático associado a lipídios, rota particularmente relevante para compostos lipofílicos veiculados em sistemas baseados em triglicerídeos de cadeia média (Tiwari et al., 2022; Ghasemiyeh e Mohammadi-Samani, 2018). A absorção linfática parcial permite ainda contornar, ao menos em parte, o metabolismo de primeira passagem hepática, mecanismo responsável por significativa redução da fração biodisponível de diversos metabólitos naturais administrados por via oral (Tiwari et al., 2022; Ghasemiyeh e Mohammadi-Samani, 2018).

No contexto específico da esquistossomose, a manutenção prolongada de níveis plasmáticos estáveis assume importância estratégica, uma vez que os vermes adultos se localizam predominantemente no sistema porta-hepático e no plexo mesentérico, regiões nas quais a exposição contínua ao fármaco é determinante para maximização do efeito esquistossomicida (Doenhoff et al., 2008; McManus et al., 2020). Dessa forma, a liberação sustentada promovida pelas CLN pode contribuir para aumentar o tempo efetivo de contato entre o PTL e os parasitos, favorecendo a ocorrência de efeitos cumulativos associados ao estresse oxidativo, à inibição de vias inflamatórias dependentes de NF- κ B e à disfunção mitocondrial, mecanismos previamente descritos para esse composto (Ghantous et al., 2013; Mathema et al., 2012).

Além disso, a redução da velocidade de liberação pode diminuir a exposição sistêmica abrupta ao fármaco, contribuindo para um perfil toxicológico mais favorável e para maior índice terapêutico (Torchilin, 2014; Sercombe et al., 2015).

Assim, o perfil de liberação *in vitro* apresentado pela formulação CLN-PTL não apenas confirma a eficiência do sistema nanoestruturado como plataforma de liberação controlada, mas também fornece base mecanística consistente para interpretar o aumento da eficácia terapêutica observado nos ensaios *in vivo*, sustentando o potencial farmacocinético superior do PTL nanoencapsulado em comparação à sua forma livre (Müller et al., 2002; Müller et al., 2016; Tiwari et al., 2022; Torchilin, 2014; Salvi & Pawar, 2019).

2.6.5 Avaliação esquistossomícida *in vivo*

Os resultados obtidos nos ensaios *in vivo* confirmam que a nanoencapsulação do PTL em carreadores lipídicos nanoestruturados foi determinante para um efeito terapêutico sistêmico expressivo no modelo murino de infecção por *S. mansoni*.

A ausência de redução significativa da carga parasitária total no grupo tratado com PTL livre evidencia, de forma inequívoca, as limitações farmacocinéticas intrínsecas do composto quando administrado por via oral, particularmente sua baixa solubilidade aquosa, instabilidade química e metabolismo hepático rápido (Ghantous et al., 2013; Ghasemiyeh e Mohammadi-Samani, 2018).

Diversos estudos demonstram que algumas lactonas sesquiterpênicas apresentam meia-vida plasmática curta quando administrados na forma livre, o que compromete a manutenção de concentrações terapêuticas nos tecidos-alvo (Mathema et al., 2012; Ghantous et al., 2013).

Em contraste, a formulação CLN-PTL promoveu redução aproximada de 78% da carga parasitária total, valor consideravelmente superior ao observado para o PTL livre e compatível com o desempenho terapêutico de diversos sistemas nanoestruturados descritos recentemente para o tratamento experimental da esquistossomose (Eissa et al., 2020; Qadeer et al., 2022; Silva et al., 2025).

Esse ganho de eficácia pode ser atribuído, de forma integrada, à melhoria da biodisponibilidade oral, à proteção química conferida pela matriz lipídica, à liberação controlada do fármaco e à maior permanência sistêmica das nanopartículas no compartimento vascular portal (Tiwari et al., 2022; Torchilin, 2014; Sercombe et al., 2015).

O sistema porta-hepático constitui o principal sítio de localização dos vermes adultos de *S. mansoni*, tornando-se um compartimento farmacocinético estratégico para intervenções terapêuticas (Doenhoff et al., 2008; McManus et al., 2020).

Nanopartículas lipídicas com tamanho inferior a 200 nm apresentam maior capacidade de atravessar os sinusóides hepáticos e de se distribuir preferencialmente para o fígado, fenômeno explorado em diferentes estratégias de direcionamento passivo para doenças hepáticas e parasitárias (Sercombe et al., 2015; Torchilin, 2014).

Assim, a maior eficácia observada com CLN-PTL sugere que o sistema nanoestruturado possa favorecer a concentração efetiva do PTL no microambiente

portal, aumentando o tempo e a intensidade de exposição dos parasitos ao composto bioativo (Doenhoff et al., 2008; Tiwari et al., 2022).

A redução significativa da carga ovular fecal observada nos animais tratados com CLN-PTL representa um desfecho terapêutico de elevada relevância clínica e epidemiológica, uma vez que a oviposição constitui o principal determinante tanto da patogênese da esquistossomose quanto da manutenção do ciclo de transmissão (Colley et al., 2014; McManus et al., 2020).

Os ovos de *S. mansoni* são responsáveis pela indução da resposta granulomatosa hepática e intestinal, que culmina em fibrose periportal, hipertensão portal e comprometimento progressivo da função hepática em infecções crônicas (McManus et al., 2020).

A redução concomitante da proporção de ovos imaturos observada no oograma dos animais tratados com CLN-PTL indica interferência direta na capacidade reprodutiva dos parasitos, sugerindo que o sistema nanoestruturado afeta não apenas a sobrevivência dos vermes adultos, mas também processos fisiológicos relacionados à maturação gonadal e à oviposição (Moraes, 2015; Colley et al., 2014).

Esse efeito é particularmente relevante sob a perspectiva de controle da doença, pois intervenções que reduzem a carga ovular apresentam impacto direto na diminuição da contaminação ambiental e na interrupção da cadeia epidemiológica (WHO, 2022).

Embora o PZQ tenha apresentado maior eficácia esquistossomicida nos parâmetros avaliados, é importante considerar que se trata atualmente do único fármaco utilizado em programas de controle em massa, cenário que levanta preocupações crescentes quanto ao surgimento de resistência farmacológica (Doenhoff et al., 2008; Vale et al., 2017).

Nesse contexto, a demonstração de atividade esquistossomicida por um composto natural nanoencapsulado, com mecanismo de ação distinto do PZQ, reveste-se de elevada importância estratégica para o desenvolvimento de terapias alternativas ou combinatórias (Moraes et al., 2015; Qadeer et al., 2022).

Adicionalmente, a redução da oviposição associada ao tratamento com CLN-PTL sugere potencial benefício indireto na atenuação das lesões hepáticas crônicas, hipótese corroborada por estudos que demonstram correlação direta entre intensidade da oviposição e gravidade da fibrose periportal (McManus et al., 2020).

Assim, os resultados *in vivo* obtidos neste trabalho indicam que a nanoencapsulação do PTL não apenas supera limitações biofarmacêuticas do composto livre, mas transforma um metabólito natural promissor em um composto com eficácia pré-clínica sobre o parasito e relevância potencial para estratégias futuras de controle da esquistossomose (Torchilin, 2014; Sercombe et al., 2015; Qadeer et al., 2022).

2.7 Conclusão

O presente capítulo demonstrou que a nanoencapsulação do PTL em carreadores lipídicos nanoestruturados constitui uma estratégia farmacotécnica eficaz para superar limitações biofarmacêuticas intrínsecas do composto, notadamente sua baixa solubilidade aquosa, instabilidade química e reduzida biodisponibilidade oral.

O sistema CLN-PTL desenvolvido apresentou propriedades físico-químicas compatíveis com aplicações sistêmicas, incluindo tamanho nanométrico reduzido, baixa polidispersidade, PZ elevado e elevada eficiência de encapsulação, parâmetros reconhecidos como determinantes para estabilidade coloidal, previsibilidade farmacocinética e desempenho terapêutico de nanocarreadores lipídicos.

O perfil de liberação *in vitro* controlado e sustentado do PTL nanoencapsulado forneceu base mecanística consistente para a melhoria observada na atividade esquistossomicida, ao favorecer a manutenção prolongada de concentrações terapêuticas e reduzir perdas associadas à degradação e ao metabolismo de primeira passagem hepática.

Nos ensaios *in vivo*, a formulação CLN-PTL apresentou eficácia terapêutica frente a *S. mansoni*, com redução substancial da carga parasitária total e da oviposição, parâmetros diretamente relacionados tanto à patogênese quanto à manutenção do ciclo epidemiológico da esquistossomose. O conjunto de evidências apresentadas consolida a formulação CLN-PTL como uma plataforma promissora para o desenvolvimento de novas abordagens no tratamento da esquistossomose, integrando fitoquímica, nanotecnologia e farmacologia experimental em um modelo translacional coerente e cientificamente fundamentado.

Entretanto, algumas limitações devem ser consideradas. O estudo foi restrito a um modelo experimental específico, não contemplando avaliações toxicológicas aprofundadas, estudos farmacocinéticos detalhados ou investigações em diferentes estágios da infecção.

Dessa forma, os resultados obtidos indicam que a nanoencapsulação do PTL em carreadores lipídicos nanoestruturados representa uma abordagem promissora, com potencial para ampliar as opções terapêuticas no contexto da esquistossomose.

2.8 Considerações Finais

A esquistossomose permanece como uma das doenças parasitárias de maior impacto socioeconômico em países tropicais e subtropicais, mantendo-se como importante desafio para a saúde pública global, especialmente diante da limitada diversidade terapêutica disponível e da dependência quase exclusiva do PZQ como fármaco de primeira linha. Nesse contexto, o presente trabalho foi concebido com o objetivo de investigar, de forma integrada, o potencial do PTL, um metabólito secundário ativo de *Tanacetum parthenium*, associado a sistemas nanoestruturados lipídicos, como estratégia inovadora para o tratamento da esquistossomose mansônica.

Neste trabalho foi possível demonstrar que, embora o PTL apresente reconhecida atividade esquistossomicida, suas limitações biofarmacêuticas, notadamente a baixa solubilidade aquosa, a instabilidade química e a reduzida biodisponibilidade oral, comprometem de forma significativa sua eficácia terapêutica quando administrado na forma livre. A superação dessas barreiras constituiu o eixo central da proposta experimental desenvolvida.

O desenvolvimento dos carreadores lipídicos nanoestruturados contendo PTL resultou em sistemas coloidais estáveis, com propriedades físico-químicas adequadas para aplicação sistêmica, destacando-se o tamanho nanométrico reduzido, a baixa polidispersidade, o PZ elevado e a elevada eficiência de encapsulação. A escolha criteriosa dos excipientes demonstrou-se estratégica, conferindo simultaneamente estabilidade físico-química, proteção química ao fármaco e modulação favorável do perfil de liberação.

Nos ensaios *in vivo*, a formulação nanoestruturada foi capaz de promover redução significativa da carga parasitária total e da oviposição, enquanto o PTL livre não apresentou eficácia mensurável nas condições avaliadas. Esses achados confirmam que a nanotecnologia farmacêutica não atuou apenas como ferramenta de veiculação, mas como elemento transformador do perfil terapêutico do composto, convertendo um metabólito natural promissor em um candidato terapêutico com eficácia sistêmica relevante.

A redução concomitante da carga parasitária e da eliminação de ovos apresenta implicações clínicas e epidemiológicas importantes, uma vez que impacta diretamente tanto a patogênese crônica da esquistossomose quanto a manutenção do ciclo de transmissão. Dessa forma, os resultados obtidos transcendem o âmbito experimental e sugerem potencial contribuição futura para estratégias de controle mais sustentáveis da doença.

Sob a perspectiva científica, esta tese contribui para o avanço do conhecimento ao integrar fitoquímica, nanotecnologia farmacêutica e farmacologia antiparasitária, demonstrando que sistemas lipídicos nanoestruturados podem representar plataformas eficazes para a revalorização terapêutica de produtos naturais com limitações biofarmacêuticas. Sob a perspectiva tecnológica, estabelece bases sólidas para o desenvolvimento de formulações mais seguras, eficazes e potencialmente escalonáveis.

Por fim, embora os resultados obtidos sejam promissores, reconhece-se que etapas adicionais são necessárias para a consolidação translacional da proposta, incluindo estudos farmacocinéticos detalhados, avaliação toxicológica e investigação de possíveis associações terapêuticas com o PZQ. Ainda assim, os dados apresentados sustentam que a nanoencapsulação do PTL abre novas perspectivas para o uso de produtos naturais nanoencapsulados no contexto das doenças parasitárias negligenciadas.

Referências

- AKBARZADEH A, REZAEI-SADABADY R, DAVARAN S, JOO SW, ZARGHAMI N, HANIFEHPOUR Y, SAMIEI M, KOUHI M, NEJATI-KOSHKI K. Liposome: classification, preparation, and applications. **Nanoscale Research Letters**. 2013;8(1):102. doi: 10.1186/1556-276X-8-102.
- ALEXANDRIDIS P, HATTON TA. Poly(ethylene oxide)–poly(propylene oxide)–poly(ethylene oxide) block copolymer surfactants in aqueous solutions and at interfaces: thermodynamics, structure, dynamics, and modeling. *Colloids and Surfaces A. Physicochemical and Engineering Aspects*. 1995 Mar 10;96(1–2):1–46. doi: 10.1016/0927-7757(94)03028-X
- ALMEIDA LM, CARVALHO LS, GAZOLLA MC, SILVA PINTO PL, SILVA MP, DE MORAES J, DA SILVA FILHO AA. Flavonoids and sesquiterpene lactones from *Artemisia absinthium* and *Tanacetum parthenium* against *Schistosoma mansoni* worms. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. 2016;2016(1):9521349. doi: 10.1155/2016/9521349
- ANSELMO AC, MITRAGOTRI S. Nanoparticles in the clinic: an update. **Bioengineering & Translational Medicine**. 2019 Sep 5;4(3):e10143. doi: 10.1002/btm2.10143
- ATANASOV AG, Zotchev SB, Dirsch VM, Supuran CT. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**. 2021;20:200–216. doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z.
- BONDRE, R.M.; KANOJIYA, P.S.; WADEWAR, R.N.; KANGALI, P.S. Sustained Vaginal Delivery of *in Situ* Gel Containing Voriconazole Nanostructured Lipid Carrier: Formulation, *in Vitro* and *Ex Vivo* Evaluation. **Journal of Dispersion Science and Technology** 2023, 44, 1466–1478, doi:10.1080/01932691.2021.2022489.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Farmacopeia Brasileira*. 6. ed. Brasília: ANVISA, 2019.
- CAMPOS C, TORRES-VERGARA P, GODOY R, RIQUELME C, ARELLANO-VILLASEÑOR N, CHAVEZ-SANTOSCOY RA, HERBAS-GOITÍA I, GOMEZ-GAETE C. Development and optimization of teriflunomide-loaded chondroitin sulphate-coated nanostructured lipid carriers (NLCs) through box behnken design. **Journal of the Chilean chemical society**. 2023 Jun;68(2):5832-8. dx.doi.org/10.4067/s0717-97072023000205832
- CARLISI, D., LAURICELLA, M., D’ANNEO, A., DE BLASIO, A., CELESIA, A., PRATELLI, G., NOTARO, A., CALVARUSO, G., GIULIANO, M., & EMANUELE, S. (2022). Parthenolide and Its Soluble Analogues: Multitasking Compounds with Antitumor Properties. **Biomedicines**, 10(2), 514. https://doi.org/10.3390/biomedicines10020514
- CARVALHO LS, FONTES LB, GAZOLLA MC, DOS SANTOS DIAS D, JULIANO MA, MACEDO GC, DO AMARAL CORRÊA JO, DA SILVA FILHO AA. Parthenolide modulates immune response in cells from C57BL/6 mice induced with experimental autoimmune encephalomyelitis. **Planta Medica**. 2017 May;83(08):693-700. doi: 10.1055/s-0042-122783.

CHAUHAN I, YASIR M, VERMA M, SINGH AP. Nanostructured Lipid Carriers: A Groundbreaking Approach for Transdermal Drug Delivery. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**. 2020;10(2):150–165. doi:10.34172/apb.2020.021.

COGO J, de Oliveira Caleare A, Ueda-Nakamura T, Dias Filho BP, Ferreira IC, Nakamura CV. Trypanocidal activity of guaianolide obtained from *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bip. and its combinational effect with benznidazole. **Phytomedicine**. 2012 Dec 15;20(1):59-66. doi.org/10.1016/j.phymed.2012.09.011

COLLEY DG, BUSTINDUY AL, SECOR WE, KING CH. Human schistosomiasis. **The Lancet**. 2014;383(9936):2253–2264. doi:10.1016/S0140-6736(13)61949-2.

COSTA DS, LEAL CM, CAJAS RA, GAZOLLA MC, SILVA LM, CARVALHO LSA, LEMES BL, MOURA RO, ALMEIDA J, DE MORAES J, DA SILVA FILHO AA. Antiparasitic properties of 4-nerolidylcatechol from *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq. (Piperaceae) in vitro and in mice models with either prepatent or patent *Schistosoma mansoni* infections. **Journal of Ethnopharmacology**. 2023;313:116607. doi:10.1016/j.jep.2023.116607.

COSTA D, CAJAS RA, LEAL CM, CARVALHO LSA, SOUZA LC, FUKUI-SILVA L, MORAES J, DA SILVA FILHO AA. Efficacy of spilanthol and *Acmella oleracea* (L.) R. K. Jansen (Asteraceae) extract against *Schistosoma mansoni* infection. **Journal of Ethnopharmacology**. 2025 Feb 10;338(Pt 1):119028. doi: 10.1016/j.jep.2024.119028.

DANAEI M, DEGHANKHOLD M, ATAEI S, HASANZADEH DAVARANI F, JAVANMARD R, DOKHANI A, KHORASANI S, MOZAFARI MR. Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. **Pharmaceutics**. 2018 May 18;10(2):57. doi: 10.3390/pharmaceutics10020057. PMID: 29783687; PMCID: PMC6027495.

DOENHOFF, M. J.; CIOLI, D.; UTZINGER, J. Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. **Current Opinion in Infectious Diseases**. 2008;21(6):659–667. doi: 10.1097/QCO.0b013e328318978f.

D’SOUZA A, SHEGOKAR R. Nanostructured lipid carriers (NLCs) for drug delivery: Role of liquid lipid (oil). **Current Drug Delivery**. 2021;18(3):249-70. doi.org/10.2174/1567201817666200423083807.

EISSA MM, EL-AZZOUNI MZ, EL-KHORDAGUI LK, ABDEL BARY A, EL-MOSLEMANY RM, ABDEL SALAM SA. Single oral fixed-dose praziquantel-miltefosine nanocombination for effective control of experimental *schistosomiasis mansoni*. **Parasites & vectors**. 2020 Sep 15;13(1):474. doi.org/10.1186/s13071-020-04346-1

EL-DERBAWY MM, SALEM HS, RABOO M, BAIUOMY IR, FADIL SA, FADIL HA, IBRAHIM SR, EL KHOLY WA. *In vivo* evaluation of the anti-schistosomal potential of ginger-loaded chitosan nanoparticles on *Schistosoma mansoni*: histopathological, ultrastructural, and immunological changes. **Life**. 2022 Nov 9;12(11):1834.doi.org/10.3390/life12111834.

EZE, AA; OGUGOFOR, MO; OSSAI, EC,. Plant-Derived Compounds for the Treatment of Schistosomiasis: Improving Efficacy Via Nano-Drug Delivery. **Nigerian Journal of Clinical Practice** 25(6):p 747-764, June 2022. | DOI: 10.4103/njcp.njcp_1322_21

Ferreira EA, Campos IM, Cajas RA, de Souza Costa D, de Carvalho LS, da Costa Franklin PF, de Nigro ND, de Faria Pinto P, Capriles PS, de Moraes J, da Silva Filho AA. In vivo efficacy of uvangoletin from *Piper aduncum* (Piperaceae) against *Schistosoma mansoni* and in silico studies targeting SmNTPDases. **Experimental Parasitology**. 2025 Feb 1;269:108897. doi.org/10.1016/j.exppara.2025.108897

FREUND, RR; GOBRECHT, P; FISCHER, D; ARNDT, HD. Advances in chemistry and bioactivity of parthenolide. **Natural product reports**. 2020;37(4):541-65. doi: 10.1039/C9NP00049F.

García-Pineros AJ, Lindenmeyer MT, Merfort I. Role of cysteine residues of p65/NF- κ B on the inhibition by the sesquiterpene lactone parthenolide and N-ethyl maleimide, and on its transactivating potential. **Life sciences**. 2004 Jul 2;75(7):841-56.doi.org/10.1016/j.lfs.2004.01.024

GHANTOUS A, SINJAB A, HERCEG Z, DARWICHE N. Parthenolide: from plant shoots to cancer roots. **Drug discovery today**. 2013 Sep 1;18(17-18):894-905. doi.org/10.1016/j.drudis.2013.05.005

GHASEMIYEH, P.; MOHAMMADI-SAMANI, S. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as novel drug delivery systems: applications, advantages and disadvantages. **Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 13, p. 288–303, 2018. DOI: 10.4103/1735-5362.235156.

GUZMAN ML, ROSSI RM, NEELAKANTAN S, LI X, CORBETT CA, HASSANE DC, BECKER MW, BENNETT JM, SULLIVAN E, LACHOWICZ JL, VAUGHAN A, SWEENEY CJ, MATTHEWS W, CARROLL M, LIESVELD JL, CROOKS PA, JORDAN CT. An orally bioavailable parthenolide analog selectively eradicates acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells. **Blood**. 2007 Dec 15;110(13):4427–4435. doi: 10.1182/blood-2007-05-090621

HE X, LUAN F, YANG Y, WANG Z, ZHAO Z, FANG J, WANG M, ZUO M, LI Y. *Passiflora edulis*: an insight into current researches on phytochemistry and pharmacology. **Frontiers in Pharmacology**. 2020 May 20;11:530734. doi: 10.3389/fphar.2020.00538

HUNTER, R. J. *Foundations of colloid science*. 2. ed. Oxford: **Oxford University Press**, 2001.

JENNING V, MÄDER K, GOHLA SH. Solid lipid nanoparticles (SLN) based on binary mixtures of liquid and solid lipids: a ¹H-NMR study. **International Journal of Pharmaceutics**. 2000 Sep 15;205(1–2):15–21. doi: 10.1016/S0378-5173(00)00462-2

KASHKOOE, A., JALALI, A., ZARSHENAS, M. M., & HAMED, A. (2024). Exploring the Phytochemistry, Signaling Pathways, and Mechanisms of Action of *Tanacetum parthenium* (L.) Sch.Bip.: A Comprehensive Literature Review. **Biomedicines**, 12(10), 2297. doi.org/10.3390/biomedicines12102297

Kaur A, Kaur S, Jandrotia R, Singh HP, Batish DR, Kohli RK, Rana VS, Shakil NA. Parthenin—A Sesquiterpene lactone with multifaceted biological activities: Insights and prospects. **Molecules**. 2021 Sep 2;26(17):5347. doi.org/10.3390/molecules26175347.

KWOK BHB, KOH B, NDUBUISI MI, ELOFSSON M, CREWS CM. The anti-inflammatory natural product parthenolide from the medicinal herb Feverfew directly

binds to and inhibits I κ B kinase. *Chemistry & Biology*. 2001 Aug;8(8):759–766. doi: 10.1016/S1074-5521(01)00049-7

MALACRIDA CR, JORGE N. Yellow passion fruit seed oil (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa*): physical and chemical characteristics. **Brazilian Archives of Biology and Technology**. 2012 Jan/Feb;55(1):127–134. doi: 10.1590/S1516-89132012000100016

MATHEMA VB, KOH YS, THAKURI BC, SILLANPÄÄ M. Parthenolide, a sesquiterpene lactone, expresses multiple anti-cancer and anti-inflammatory activities. **Inflammation**. 2012 Apr;35(2):560–565. doi: 10.1007/s10753-011-9346-0

MCMANUS DP, BERGQUIST R, CAI P, RANASINGHE S, TEBEJE BM, YOU H. Schistosomiasis—from immunopathology to vaccines. **In Seminars in immunopathology** 2020 Jun (Vol. 42, No. 3, pp. 355-371). Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. doi.org/10.1007/s00281-020-00789-x.

MEHNERT W, MÄDER K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**. 2001 Apr 25;47(2–3):165–196. doi: 10.1016/S0169-409X(01)00105-3

MORAES, J. (2015). Natural Products with Antischistosomal Activity. **Future Medicinal Chemistry**, 7(6), 801-820. doi.org/10.4155/fmc.15.23

MÜLLER, RH., RADTKE M, WISSING SA. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 242, n. 1–2, p. 121–128, 2002. DOI: 10.1016/S0378-5173(02)00180-1.

MÜLLER RH, ALEXIEV U, SINAMBELA P, KECK CM. Nanostructured lipid carriers (NLC): the second generation of solid lipid nanoparticles. In *Percutaneous penetration enhancers chemical methods in penetration enhancement: Nanocarriers* 2016 Jan 5 (pp. 161-185). **Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg**. doi.org/10.1007/978-3-662-47862-2_11.

ORHAN IE, TOSUN F, GÜLPINAR AR, KARTAL M, DURAN A, MIHOGLUGIL F, AKALGAN D. LC–MS quantification of parthenolide and cholinesterase inhibitory potential of selected *Tanacetum* L.(Emend. Briq.) taxa. **Phytochemistry Letters**. 2015 Mar 1;11:347. doi:10.1016/j.phytol.2014.10.003.

ORTIZ AC, YAÑEZ O, SALAS-HUENULEO E, MORALES JO. Development of a nanostructured lipid carrier (NLC) by a low-energy method, comparison of release kinetics and molecular dynamics simulation. **Pharmaceutics**. 2021 Apr 10;13(4):531. doi: 10.3390/pharmaceutics13040531

PAREEK A, SUTHAR M, RATHORE GS, BANSAL V. Feverfew (*Tanacetum parthenium* L.): a systematic review. **Pharmacognosy Reviews**. 2011 Jan–Jun;5(9):103–110. doi: 10.4103/0973-7847.79105

QADEER A, ULLAH H, SOHAIL M, SAFI SZ, RAHIM A, SALEH TA, ARBAB S, SLAMA P, HORKY P. Potential application of nanotechnology in the treatment, diagnosis, and prevention of schistosomiasis. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**. 2022 Dec 9;10:1013354. doi.org/10.3389/fbioe.2022.1013354.

QIDWAI, A.; KHAN, S.; MD, S.; FAZIL, M.; BABOOTA, S.; NARANG, J.K.; ALI, J. Nanostructured Lipid Carrier in Photodynamic Therapy for the Treatment of Basal-Cell Carcinoma. **Drug Deliv** 2016, 23, 1476–1485, doi:10.3109/10717544.2016.1165310.

QUEIROZ LS, FERREIRA EA, MENGARDA AC, ALMEIDA AD, PINTO PD, COIMBRA ES, DE MORAES J, DENADAI AM, DA SILVA FILHO AA. *In vitro* and *in vivo* evaluation of cnicin from blessed thistle (*Centaurea benedicta*) and its inclusion complexes with cyclodextrins against *Schistosoma mansoni*. **Parasitol Res.** 2021;120(4):1321–1333. doi: 10.1007/s00436-020-06963-2

SERCOMBE L, VEERATI T, MOHEIMANI F, WU SY, SOOD AK, HUA S. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. **Frontiers in Pharmacology.** 2015 Dec 1;6:286. doi: 10.3389/fphar.2015.00286

SIEPMANN J, SIEPMANN F. Modeling of diffusion controlled drug delivery. **Journal of Controlled Release.** 2012 Jul 20;161(2):351–362. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.10.006

SILVA JMF, SILVA DM, DE MORAES J, TAVARES GD, DA SILVA FILHO AA. Nanotechnology-based approaches to the treatment of schistosomiasis: current status and future perspectives. **Nanomedicine.** 2025;52:102598. doi.org/10.1080/17435889.2025.2571018.

SILVA LCC, CUNHA DOS REIS LF, MALAQUIAS LC, CARVALHO FC, NOVAES RD, MARQUES MJ. Impact of nanostructured formulations for schistosomiasis treatment: a systematic review of *in vivo* preclinical evidence. **Journal of Pharmacy and Pharmacology.** 2025 Mar;77(3):341–51. doi.org/10.1093/jpp/rgae155.

SILVA LM, MARCONATO DG, NASCIMENTO DA SILVA MP, BARBOSA RAPOSO NR, FARIA SILVA FACCHINI GD, MACEDO GC, TEIXEIRA FD, BARBOSA DA SILVEIRA SALVADORI MC, FARIA PINTO PD, MORAES JD, PITTELLA F. Licochalcone A-loaded solid lipid nanoparticles improve antischistosomal activity *in vitro* and *in vivo*. **Nanomed.** 2021;16(19):1641–1655. doi: 10.2217/nnm-2021-0146

SILVÉRIO MR, CALLEJON DR, BATISTA JR JM, RIUL TB, OLIVEIRA AR, LOPES NP. *In vitro* Metabolism and Cytotoxicity of Parthenolide: The Complete Identification of the Major Oxidative Product and the Evaluation of Trypanocidal and Leishmanicidal Activities. **Journal of the Brazilian Chemical Society.** 2024 Jun 17;36:e-20240082. doi.org/10.21577/0103-5053.20240082.

STACHURSKI, JÓZEF; MICHAŁEK, MIECZYŚLAW. The Effect of the ζ Potential on the Stability of a Non-Polar Oil-in-Water Emulsion. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 184, n. 2, p. 433–436, 1996. doi: 10.1006/jcis.1996.0637.

SZTILLER-SIKORSKA M, CZYZ M. Parthenolide as cooperating agent for anti-cancer treatment of various malignancies. **Pharmaceuticals.** 2020 Aug 14;13(8):194. doi: 10.3390/ph13080194.

TIUMAN TS, UEDA-NAKAMURA T, GARCIA CORTEZ DA, DIAS FILHO BP, MORGADO-DÍAZ JA, DE SOUZA W, NAKAMURA CV 2005. Antileishmanial Activity of Parthenolide, a Sesquiterpene Lactone Isolated from *Tanacetum parthenium*. **Antimicrob Agents Chemother** 49. <https://doi.org/10.1128/aac.49.11.176-182.2005>

TIWARI SS, DANGE YD, HONMANE SM, SARALAYA MG, GATTANI SG, WADHER SJ, SARDA RR, MAHAPARALE PR. Formulation, optimization, *in-vitro* and *in-vivo* evaluation of nateglinide-loaded nanostructured lipid carriers for

enhanced bioavailability. **Bionanoscience**. 2025 Mar;15(1):148. doi.org/10.1007/s12668-024-01704-6.

TORCHILIN VP. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. **Nature reviews Drug discovery**. 2014 Nov;13(11):813-27. doi.org/10.1038/nrd4333.

VAN HOOGEVEST P, WENDEL A. The use of natural and synthetic phospholipids as pharmaceutical excipients. **European Journal of Lipid Science and Technology**. 2014 Aug 25;116(9):1088–1107. doi: 10.1002/ejlt.201400219

VALE N, GOUVEIA MJ, RINALDI G, BRINDLEY PJ, GÄRTNER F, CORREIA DA COSTA JM. Praziquantel for schistosomiasis: single-drug metabolism revisited, mode of action, and resistance. **Antimicrobial agents and chemotherapy**. 2017 May;61(5):10-128.

WINKELMANN F, GESELL SALAZAR M, HENTSCHKER C, MICHALIK S, MACHÁČEK T, SCHARF C, REISINGER EC, VÖLKER U, SOMBETZKI M. Comparative proteome analysis of the tegument of male and female adult *Schistosoma mansoni*. **Scientific Reports**. 2022 May 9;12(1):7569. doi: 10.1038/s41598-022-11645-3

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Schistosomiasis – fact sheet*. Geneva: WHO, 2022.

WU J, WANG X, HOU Y, GONG P. Bioactivities and the structural modification of Parthenolide: A review. **Medicinal Chemistry Research**. 2024 Feb;33(2):221-38. doi.org/10.1007/s00044-023-03181-0

XU, M.; LI, G.; ZHANG, H.; CHEN, X.; LI, Y.; YAO, Q.; XIE, M. Sequential Delivery of Dual Drugs with Nanostructured Lipid Carriers for Improving Synergistic Tumor Treatment Effect. **Drug Delivery** 2020, 27, 983–995, doi:10.1080/10717544.2020.1785581.

ZHANG S, ONG CN, SHEN HM. Involvement of proapoptotic Bcl-2 family members in parthenolide-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis. **Cancer letters**. 2004 Aug 10;211(2):175-88. doi.org/10.1016/j.canlet.2004.03.033