



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS - ICB



Júlia Barreto Radispiel

INTEGRAÇÃO DE ABORDAGENS *IN SILICO* E *IN VIVO* NA PROSPECÇÃO DE
MOLUSCICIDAS DE NOVA GERAÇÃO

GOIÂNIA
2025



UFG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Júlia Barreto Radispiel

Título do trabalho: "Integração de abordagens in silico e in vivo na prospecção de moluscidas de nova geração"

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [x] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Jose Cleildo Barreto Bezerra, Professor do Magistério Superior**, em 08/12/2025, às 19:46, 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 **Julia Barreto Radispiel, Discente**, em 09/12/2025, às 09:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Júlia Barreto Radispiel

INTEGRAÇÃO DE ABORDAGENS *INSILICO* E *INVIVO* NA PROSPECÇÃO DE
MOLUSCICIDAS DE NOVA GERAÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade Federal de Goiás como requisito
parcial para a obtenção do título de Bacharel
em Biomedicina.

Orientador: Dr. José Clecildo Barreto Bezerra

GOIÂNIA

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Radispiel, Júlia Barreto

Integração de abordagens in silico e in vivo na prospecção de moluscicidas de nova geração [manuscrito] / Júlia Barreto Radispiel. - 2025.

44 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. José Clecildo Barreto Bezerra.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Biomedicina, Goiânia, 2025.

Bibliografia. Anexos.

Inclui fotografias, gráfico, tabelas.

1. *Biomphalaria glabrata*. 2. Naftoquinonas. 3. Quimioinformática. 4. *Schistosoma mansoni*. I. Bezerra, José Clecildo Barreto, orient. II. Título.

CDU 576.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos vinte e cinco dias do mês de novembro de dois mil e vinte e cinco iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado "Da modelagem farmacofórica à validação biológica: Integração de abordagens in silico e in vivo na prospecção de moluscicidas de nova geração" de autoria de Júlia Barreto Radispel, do curso de Biomedicina, do Instituto de Ciências Biológicas da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo(a) Dr. José Clecildo Barreto Bezerra - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Dra. Jéssica Yonara de Souza - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública/UFG e Me. Vinícius Alexandre Fiaia Costa - Faculdade de Farmácia/UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de (9,7), tendo sido o TCC considerado (aprovado). Por decisão da banca examinadora o título do TCC passa a ser "Integração de abordagens in silico e in vivo na prospecção de moluscicidas de nova geração".

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Jose Clecildo Barreto Bezerra, Professor do Magistério Superior**, em 25/11/2025, às 11:20, 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 **Jessica Yonara De Souza, Técnico de Laboratório**, em 25/11/2025, às 11:20, 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 **Vinícius Alexandre Fiaia Costa, Usuário Externo**, em 26/11/2025, às 09:31, 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 site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_externo=0, informando o código verificador **5797371** e o código CRC **3CF5CFFB**.

Aos meus pais, Herbert Radispiel Filho e Maria Isabel Barreto Radispiel. Também à minha avó, Eugênia Guimarães Barreto, tia Maria do Carmo Barreto Sekita e irmã Giovanna Barreto Radispiel, que me forneceram estrutura, apoio e confiança ao longo dessa jornada.

AGRADECIMENTOS

Sou grata a todos que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho de conclusão de curso.

Agradeço ao professor orientador, Dr. José Clecildo Barreto Bezerra, pela oportunidade, confiança e ensinamentos inspiradores, tanto nos campos da bioquímica comparada, do empreendedorismo e da inovação, quanto nas lições da vida.

A professora Dra. Luciana Damacena Silva, Universidade Estadual de Goiás, pelas sugestões de delineamento dos ensaios biológicos e oportunidades oferecidas.

Ao professor Dr. Bruno Junior Neves, Faculdade de Farmácia UFG, e a graduanda de Biotecnologia Luiza Rambo Wobeto, pela contribuição por meio da triagem virtual, que possibilitou o desenvolvimento deste trabalho.

A técnica Dra. Jéssica Yonara de Souza, do Laboratório de Estudos da Relação Parasito-Hospedeiro IPTSP UFG, pelos conhecimentos laboratoriais e suporte na condução dos trabalhos.

Aos amigos, Ana Beatriz Mercês, Luiz Gabriel Assunção e Patrícia Vaz, pela amizade, paciência e conselhos que tornaram a jornada mais leve.

A todos do Laboratório de Estudos da Relação Parasito-Hospedeiro e do Laboratório de Patologia de Invertebrados, pela troca de conhecimento, uso de equipamento e momentos de descontração.

A minha família, meus pais Herbert Radispiel Filho e Maria Isabel Barreto Radispiel, minha avó Eugênia Guimarães Barreto, minha tia Maria do Carmo Barreto Sekita, minha irmã Giovanna Barreto Radispiel e demais familiares pelo incentivo e apoio incondicional.

A Universidade Federal de Goiás, ao Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, à coordenação do curso de Biomedicina do Instituto de Ciências Biológicas pela infraestrutura e condições que possibilitaram desenvolver este trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás, FAPEG Chamada 03/2022, Projeto FAPEG – Processo – 202310267000243.

A todos que, de algum modo, fizeram parte da minha trajetória acadêmica, deixo meu sincero agradecimento.

*There is a single light of science, and to
brighten it anywhere is to brighten it
everywhere.*

Isaac Asimov

RESUMO

A esquistossomose humana é uma doença tropical negligenciada transmitida através da *Biomphalaria glabrata*, molusco hospedeiro intermediário do *Schistosoma mansoni*, que atinge milhões de pessoas em regiões tropicais e subtropicais. Dentre as estratégias para conter a doença, a niclosamida é recomendada pela Organização Mundial da Saúde para controle biológico de caramujos, mas demonstra elevada ecotoxicidade, motivando a busca por novas alternativas. Nesse sentido, quimioinformática é uma estratégia que permite compreender e prever interações entre moléculas e alvos biológicos antes da síntese experimental e tem sido relevante na prospecção de compostos com potencial moluscicida. Atualmente, existe uma lacuna na integração de biotestes aos resultados prospectivos obtidos *in silico* cujas consequências são o uso de maiores quantidades de compostos e, conseqüentemente, maiores gastos. Buscando avaliar a atividade moluscicida de composto derivado de naftoquinona em recém-eclodidos de *B. glabrata*, obtido de modelagem farmacofórica *in silico*, caramujos foram expostos em triplicada a concentrações de 3,12 μM , 6,25 μM , 12,5 μM , 25 μM e 50 μM , juntamente a dois grupos controle negativo, água e DMSO 1% (Dimethylsulfoxide - $\text{C}_2\text{H}_6\text{OS}$ Fórmula molecular). A mortalidade dos caramujos foi monitorada diariamente por 96 horas com microscópio associado a uma câmera e software LAS EZ e análises estatísticas foram feitas usando o pacote Vegan do software R Project. A análise de variância (ANOVA) unilateral foi usada para verificar as diferenças nas taxas de mortalidade de *B. glabrata* expostos aos compostos e aos controles. Os valores CL_{50} e seus intervalos de confiança foram obtidos por análise de regressão pelo método Probit. Os resultados obtidos demonstraram capacidade moluscicida promissora do composto, apresentando efeito cumulativo e CL_{50} final de 7,1 μM , demonstrando viabilidade para realização de posteriores ensaios com caramujos adultos a partir destes resultados. Diante do presente estudo, foi possível estabelecer parâmetros laboratoriais para biotestes com moléculas prospectadas *in silico*, utilizando caramujos recém-eclodidos como modelo experimental para otimização laboratorial.

Palavras-chave: *Biomphalaria glabrata*; Naftoquinonas; Quimioinformática; *Schistosoma mansoni*.

ABSTRACT

Human schistosomiasis is a neglected tropical disease transmitted through Biomphalaria glabrata, the intermediate host mollusk of Schistosoma mansoni, affecting millions of people in tropical and subtropical regions. Niclosamide is one of the strategies recommended by the World Health Organization for biological control of snails but it demonstrates high ecotoxicity, motivating the search for new alternatives. Chemoinformatics allows for the understanding and prediction of interactions between molecules and biological targets before experimental synthesis and has been relevant in the prospecting of compounds with molluscicidal potential. Currently there is a gap in the integration between bioassays and prospective results obtained in silico, the consequences of which are the use of larger quantities of compounds and, consequently, higher costs. To evaluate the molluscicidal activity of a naphthoquinone-derived compound on newly hatched B. glabrata snails, obtained from in silico pharmacophoric modeling, snails were exposed in triplicate to concentrations of 3.12 μM , 6.25 μM , 12.5 μM , 25 μM , and 50 μM of the chemical, along with two negative control groups: water and 1% DMSO (DimethylSulfoxide - C₂H₆OS molecular formula). Snail mortality was monitored daily for 96 hours using a microscope with a camera and LAS EZ software, statistical analysis were performed using the Vegan package of the R Project software. One-tailed analysis of variance (ANOVA) was used to verify the differences in mortality rates of B. glabrata snails exposed to the compound and the controls. LC₅₀ values and their confidence intervals were obtained by regression analysis using the Probit method. The results obtained demonstrated the compound's promising molluscicidal capacity, showing a cumulative effect and a final LC₅₀ of 7.1 μM , demonstrating the viability of conducting further tests with adult snails based on these results. Based on this study, it was possible to establish laboratory parameters for bioassays with molecules prospected in silico using newly hatched snails as an experimental model for laboratory optimization.

Keywords: Biomphalaria glabrata; Naphthoquinones; Chemoinformatics; Schistosoma mansoni.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Ferramentas computacionais na prospecção de moluscidas	10
1.2 <i>Biomphalaria glabrata</i> como modelo experimental associado a abordagens <i>in silico</i>	11
1.3 Esquistossomose	11
1.4 Caramujos <i>Biomphalaria</i>	14
1.5 Estudos <i>in silico</i>	16
1.5.1 Triagem virtual por padrão farmacofórico	18
1.6 Naftoquinonas: compostos orgânicos a partir de plantas	18
2 JUSTIFICATIVA	21
3 OBJETIVOS	23
3.1 Objetivo geral	23
3.2 Objetivos específicos	23
4 METODOLOGIA	24
4.1 Método computacional	25
4.2 Bioensaios com recém-eclodidos de <i>B. glabrata</i>	26
4.3 Análises estatísticas	26
5 RESULTADOS	27
5.1 Modelo <i>Random Forest</i>	27
5.2 Molécula selecionada	27
5.3 Integração de abordagens <i>in silico</i> e <i>in vivo</i> na prospecção de moluscidas	28
5.4 Bioensaios com caramujos recém-eclodidos como modelo experimental	28
5.4.1 Mortalidade e comportamento dose-resposta	28
5.4.2 Estimativa das concentrações letais médias (CL₅₀)	29
5.4.3 Efeito do composto selecionado <i>in silico</i> sobre caramujos recém-eclodidos	30
5.4.4 Parâmetros para biotestes com moléculas em caramujos recém-eclodidos	30
5.5 Análise estatística	31
6 DISCUSSÃO	32
7 CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS	36
ANEXO	42

1 INTRODUÇÃO

A esquistossomose humana é uma doença tropical negligenciada causada por parasitos do gênero *Schistosoma*, transmitida através da penetração na pele por cercárias liberadas por caramujos do gênero *Biomphalaria* em água contaminada. A infecção atinge milhões de pessoas em regiões tropicais e subtropicais, principalmente em áreas de baixa renda que carecem de água potável e infraestrutura sanitária (WHO, 2024). O uso de drogas anti-helmínticas, associado a intervenções de acesso à serviços de saúde e controle químico dos hospedeiros intermediários do parasito, são as estratégias de controle recomendadas pela Organização Mundial da Saúde para contenção da doença (WHO, 2013).

O composto sintético niclosamida, comercialmente fornecido pelo nome de Bayluscide (Bayer 73), é o principal moluscicida de referência; relatado pela primeira vez em 1959, demonstra eficácia comprovada no controle químico de caramujos *B. glabrata*. O produto apresenta toxicidade à organismos não-alvo, como peixes e invertebrados aquáticos, bem como persistência ambiental significativa, motivando a busca por alternativas de controle biológico mais seletivas e, conseqüentemente, favoráveis à ecologia local (Gönnert; Schraufstätter, 1959, Oliveira-Filho; Paumgarten, 2000, Mello-Silva *et al.*, 2006; 2007; 2010; 2011).

1.1 Ferramentas computacionais na prospecção de moluscicidas

O avanço da química medicinal computacional permite compreender e prever interações entre moléculas e alvos biológicos antes da síntese experimental e tem sido relevante para prospecção de compostos bioativos com potencial moluscicida através de abordagens cujo conhecimento da estrutura química e da relação estrutura-atividade (SAR) orientam a pesquisa (Montanari, 2011; Almeida *et al.*, 2012; Caixeta *et al.*, 2022).

A triagem virtual e a modelagem farmacofórica se destacam como estratégias capazes de identificar e priorizar candidatos com potencial biológico a partir de grandes bibliotecas moleculares (Braga e Andrade, 2013; Wolber e Langer, 2005). Triagem virtual integra abordagens baseadas na estrutura do ligante, do receptor, ou em modelos híbridos com objetivo de prever afinidade e seletividade molecular (Lavecchia e Giovanni, 2013; Yang, 2010). Modelagem farmacofórica descreve padrões tridimensionais para reconhecimento de molécula e alvo, possibilitando identificar compostos com diversidade estrutural, mas funcionalidades equivalentes (Langer e Wolber, 2004; Dror *et al.* 2004; Gao, Yang e Zhu, 2010).

Metodologias computacionais são cada vez mais empregadas na descoberta de agentes antiparasitários para reposicionar compostos com potencial moluscicida. Ferreira e Oliva (2011) e Bajorath (2002) destacam que integrar triagem *in silico* e biotestes representa etapa

estratégica para a triagem de alto rendimento. A união entre quimioinformática, modelagem molecular e experimentação biológica tem sido aplicada no contexto da esquistossomose com resultados promissores (Neves *et al.*, 2014; Moreira-Filho *et al.*, 2021).

1.2 *Biomphalaria glabrata* como modelo experimental associado a abordagens *in silico*

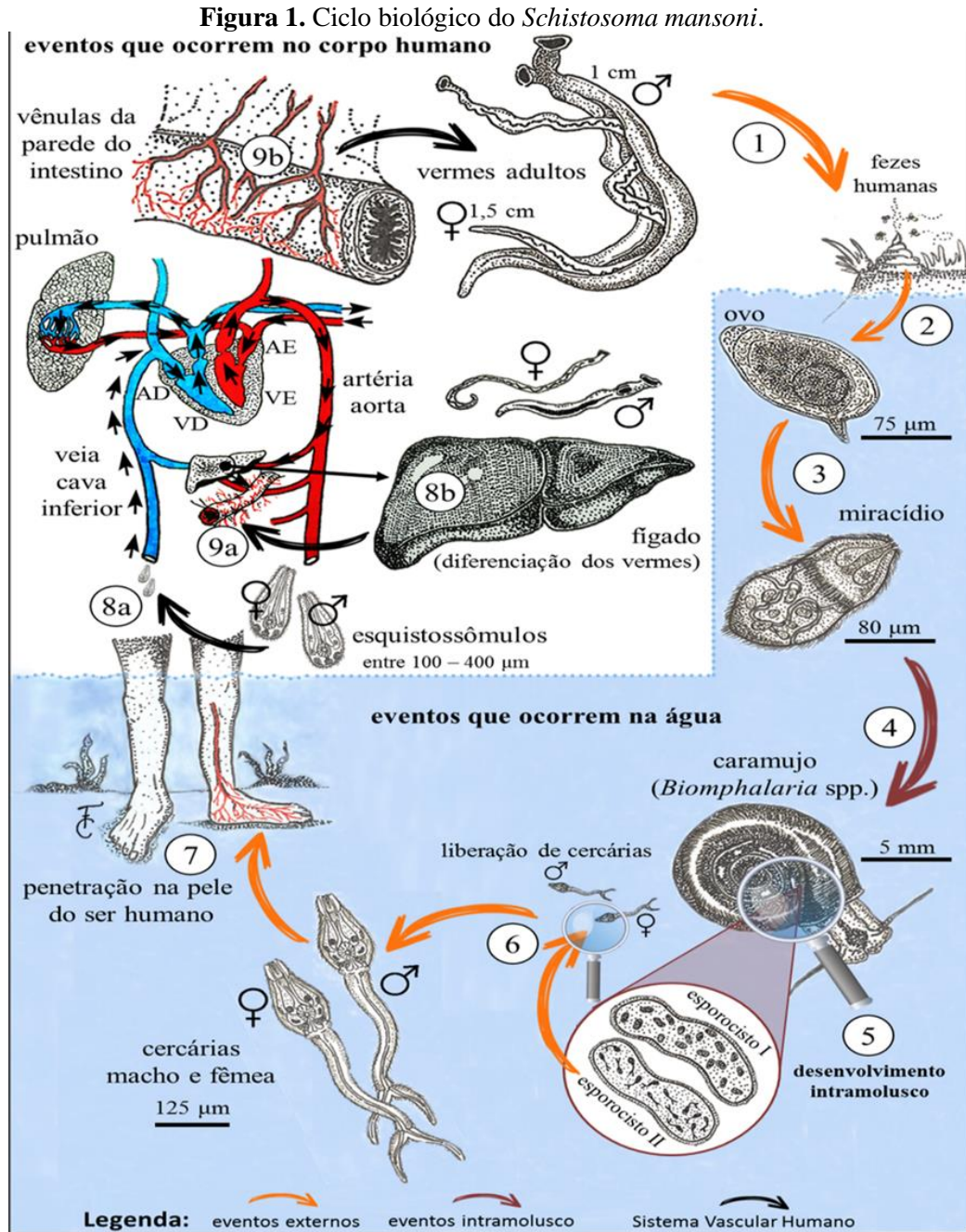
O molusco *B. glabrata* constitui um modelo experimental consolidado nos estudos parasitológicos pela facilidade de manejo e relevância biológica para a esquistossomose, sendo reprodutível e sensível à testes biológicos (Caixeta *et al.*, 2022; WHO, 2017). Devido à susceptibilidade natural ao *S. mansoni* a espécie é amplamente utilizada em biotestes para avaliação da toxicidade e eficácia de compostos potencialmente moluscicidas, permitindo que se estime parâmetros biológicos e se estabeleça concentrações letais para diferentes estágios de desenvolvimento do caramujo (Araújo *et al.*, 2020; Rocha *et al.*, 2013).

A associação entre triagem computacional e experimentação biológica acelera a identificação de candidatos moluscicidas promissores, de forma a selecionar compostos de maneira mais eficiente e direcionada reduzindo a quantidade de moléculas a serem avaliadas e seu tempo de avaliação (Neves *et al.*, 2014; Moreira-Filho *et al.*, 2021; Jarallah *et al.*, 2025).

Este estudo objetiva avaliar a atividade moluscicida de um composto derivado de naftoquinona, selecionado através de quimioinformática, através da utilização de moluscos recém-eclodidos da espécie *Biomphalaria glabrata*, constituindo integração entre abordagens *in silico* e *in vivo* de forma a propor padronização estratégica para realização de biotestes.

1.3 Esquistossomose

Causada por trematódeos do gênero *Schistosoma*, a esquistossomose humana é uma doença transmitida a partir da liberação de ovos do parasito, em fontes de água doce, provenientes da excreta de hospedeiros infectados. A infecção ocorre quando cercárias penetram a pele e desenvolvem-se até a fase adulta no organismo, continuando o ciclo parasitário (WHO, 2022). De acordo com informações mais recentes da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2024), cerca de 240 milhões de pessoas são afetadas pela esquistossomose no mundo e outras 700 milhões vivem em áreas endêmicas de risco.



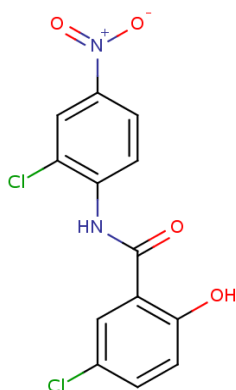
Fonte: Santos, D.B. (2020) Trabalho não publicado. (1) Fêmea libera os ovos nas vênulas do intestino com a necrose do tecido das vênulas ganham a luz intestinal e são eliminados ao exterior juntamente com as fezes. (2) Ovos viáveis nas fezes. (3) O miracídio eclode do ovo. (4) Miracídio penetra pelas partes moles em *Biomphalaria* spp. (5) Miracídio diferencia em esporocisto I e II. (6) As cercárias (forma infectante ao ser humano) são liberadas pelo caramujo no ambiente aquático. (7) Cercárias penetram na pele ou mucosa humana, e nos tecidos se diferenciam em esquistossômulos. (8a) Esquistossômulos são transportados através da circulação sanguínea. (8b) Esquistossômulos chegam ao fígado através das veias portais e se diferenciam em esquistossomos adultos. (9a) Os vermes adultos (machos e fêmeas) acasalados chegam nas vênulas do intestino. (9b) O ciclo reinicia-se com a oviposição.

Conforme Tavakoli *et al.* (2024), países da África Subsaariana, Brasil, Egito e Iêmen respectivamente, registraram prevalências mais elevadas da parasitose, indicando predomínio em países com menor Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e renda, caracterizando esquistossomose como doença tropical negligenciada (WHO, 2022). O boletim epidemiológico mais recente (Brasil, 2022) aponta tendência de declínio de infecções, observada por Tavakoli *et al.* (2024) em contexto global, ainda que os resultados possam ser associados a diminuição da população investigada de acordo com o documento.

A transmissão da doença está relacionada a fatores ambientais e sociais, como saneamento básico precário e acesso limitado a serviços de saúde (Paiva *et al.*, 2025). Conforme as diretrizes técnicas para a vigilância da esquistossomose mansoni (Brasil, 2024), caramujos do gênero *Biomphalaria*, estão intimamente relacionados à disseminação da parasitose, atuando como hospedeiros intermediários do *Schistosoma mansoni*. Estudos recentes ainda indicam que mudanças climáticas, associadas ao processo de urbanização, vêm tornando ambientes urbanos mais propícios à manutenção de populações de *Biomphalaria*, corroborando a tendência de expansão urbana da esquistossomose (Glidden *et al.*, 2024; Gomes *et al.*, 2021; Klohe *et al.*, 2021).

A Organização Mundial da Saúde recomenda o uso combinado de niclosamida (composto moluscicida) para controle biológico de caramujos, medicação em massa com uso de praziquantel e intervenções de acesso à serviços de saúde. Foram observados efeitos temporários da forma recomendada de uso do medicamento (Menezes *et al.*, 2023) e toxicidade ao ambiente aquático, à organismos não-alvo, por moluscicidas sintéticos convencionais, entre eles, a niclosamida, capaz de causar distúrbio no desacoplamento da cadeia de transporte de elétrons para ATP sintase, prevenindo a geração da ATP essencial ao metabolismo (Abreu *et al.*, 2002; Oliveira-Filho; Paumgarten, 2000).

Figura 2. Estrutura para DB06803 (Niclosamide) composto orgânico.



Fonte: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB06803>

1.4 Caramujos *Biomphalaria*

O gênero *Biomphalaria* pertence ao filo Mollusca, que inclui organismos como ostras, polvos e caramujos, incluídos os hospedeiros intermediários do *S. mansoni*. São caracterizados pela presença do manto que envolve os órgãos internos. Dentro desse filo, o gênero está na classe Gastropoda e subclasse Pulmonata, apresentando superfície assimétrica, concha espiralada e com parte da cavidade do manto atuando como pulmão. São representantes da ordem Basommatophora e família Planorbidae, distinguindo-se pela concha discoidal e um par de tentáculos retráteis com olhos na base (Malek; Cheng, 1974).

FIGURA 3. Caramujo *Biomphalaria glabrata* recém-eclodido.

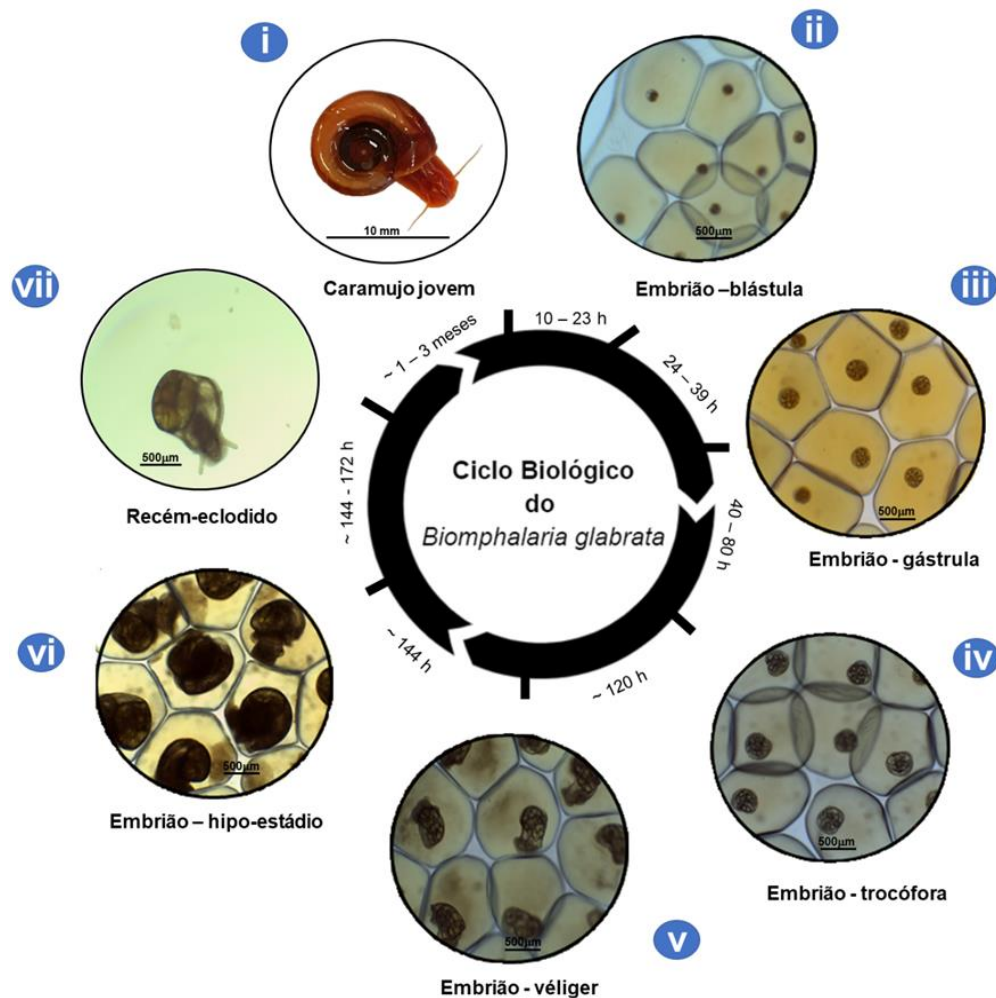


Fonte: acervo pessoal.

Três espécies se destacam como hospedeiras intermediárias do *S. mansoni* no Brasil: *B. glabrata* (Say, 1818), *B. straminea* (Dunker, 1848) e *B. tenagophila* (D'Orbigny, 1835), sendo *B. glabrata* considerado principal hospedeiro intermediário em razão de sua alta susceptibilidade ao trematódeo, ampla adaptação a ambientes de água doce com pouca correnteza, elevada matéria orgânica e vegetação aquática abundante (Mehlhorn; Bunnag, 1988), e capacidade de sobreviver em condições anfíbias e flutuações ambientais (Duarte *et al.*, 2015).

O ciclo de vida da *B. glabrata* começa no desenvolvimento embrionário, em ovos contidos em massas ovíferas, seguido por eclosão e crescimento até a fase adulta, quando ocorre maturação reprodutiva e o início de novos ciclos. As fases do desenvolvimento de *B. glabrata* estão representadas na Figura 4. Em (i) observa-se o caramujo, jovem ou adulto, em fase reprodutiva. No ambiente natural, a oviposição é realizada na vegetação aquática ou em substratos presentes em coleções hídricas (Souza e Lima, 1990). Os ovos eclodem após período de seis a oito dias de postura, sob condições adequadas de temperatura e turbidez da água e, após trinta dias é possível observar maturidade sexual dos caramujos jovens dependendo das condições ambientais (Kawano *et al.*, 2008).

Figura 4. Fases do desenvolvimento de *Biomphalaria glabrata*.

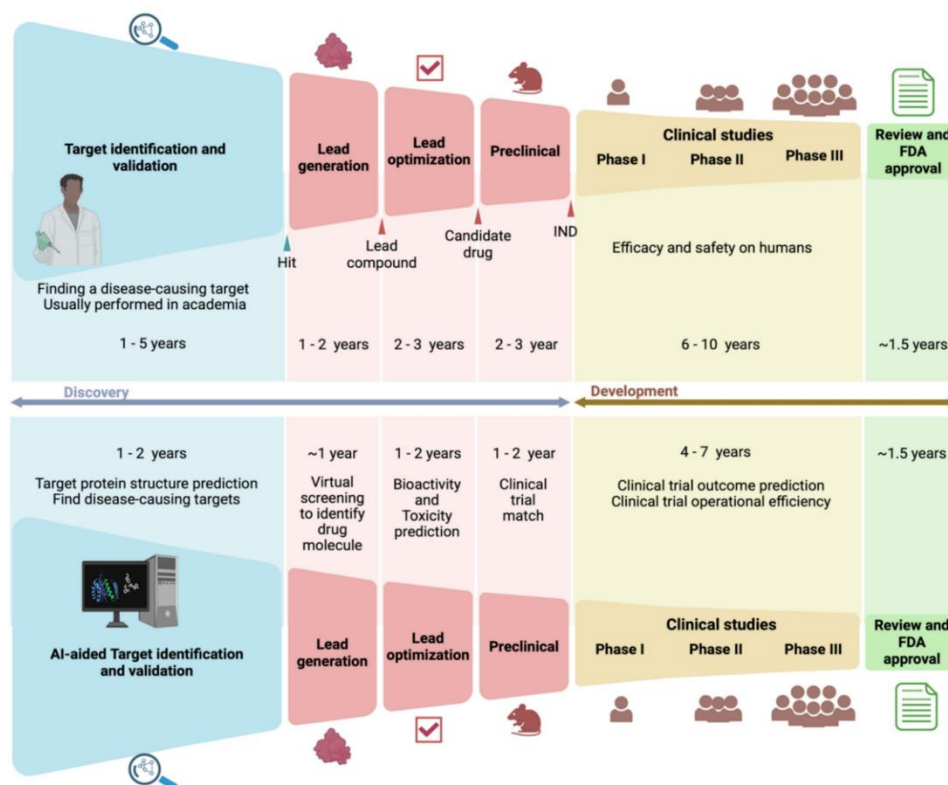


Fonte: Santos, D.B. (2020) Trabalho não publicado. (i) caramujo jovem, (ii - vi) massa ovígera com ovos contendo embriões em diferentes estádios de desenvolvimento: (ii) embriões em blástula, (iii) embriões em gástrula, (iv) embriões em trocófora, (v) embriões em véliger, (vi) embriões em hipo-estádio e (vii) o caramujo recém-eclodido. Animais mantidos no setor de Malacologia no biotério do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, pela equipe do Laboratório de Estudos da Relação Parasito-Hospedeiro.

1.5 Estudos *in silico*

Estudos *in silico* são investigações feitas por meio de simulações computacionais, a partir de modelos matemáticos, algoritmos de química computacional e bioinformática capazes de prever interações moleculares, propriedades físico-químicas e atividade biológica de compostos. São um passo significativo para fases iniciais de desenvolvimento de novos fármacos e agentes bioativos, permitindo triagem de grandes bibliotecas moleculares de modo direcionado e eficiente, maximizando a probabilidade de detecção de químicos com o potencial desejado, com menor demanda de tempo e investimento (Roney, 2024; Chang *et al.*, 2022).

Figura 5. Comparação entre fases de descoberta tradicional e com IA de fármacos.
Phases of Traditional vs. AI-aided Drug Discovery



Fonte: Jarallah *et al.*, 2025.

Historicamente, os ensaios voltados à identificação de potenciais moluscidas eram predominantemente prospectados de modo empírico a partir de poucos extratos vegetais brutos, Santos *et al.* (2012) por exemplo, avaliaram o efeito larvicida e moluscida de oito espécies de plantas empregadas na medicina tradicional do povo Pankararé. Princípios ativos de origem vegetal previamente isolados também eram utilizados em quantidades menores quando comparados à atualidade, no estudo de Medina *et al.* (2009), além da atividade moluscida e cercaricida de extratos de *Croton floribundus*, foi avaliada a ação do ácido caurenóico.

A triagem virtual (do inglês *virtual screening*, VS) consiste em uma forma de triagem de alto rendimento por meio de técnicas computacionais, empregada como fase inicial de identificação de compostos com potencial de interação com o alvo estipulado (Horvath, 1997; Schneider, 2010; Macarron *et al.*, 2011). Santos *et al.* (2020) exemplifica o uso de VS na identificação de candidatos bioativos com potencial moluscida através da testagem de 14 compostos selecionados por quimioinformática, com resultados promissores para cinco deles. Essa abordagem evidencia o papel das ferramentas computacionais como etapa preliminar

estratégica, capaz de priorizar moléculas de maior probabilidade de sucesso de acordo com o objetivo experimental.

1.5.1 Triagem virtual por padrão farmacofórico

Paul Ehrlich, em 1909, introduziu o conceito de farmacóforo, descrevendo-o como “uma estrutura molecular (phóros) que carrega as características essenciais responsáveis pela ação biológica de um fármaco (pharmacon’s)”. Hoje, a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) traz a definição “conjunto de características estereas e eletrônicas necessárias para garantir as interações supramoleculares com a estrutura de um alvo biológico específico para acionar (ou bloquear) sua resposta biológica” (Wermuth *et al.*, 1998; Almeida *et al.*, 2012).

Pode-se considerar farmacóforo um conjunto de características estruturais responsáveis pela atividade de uma molécula sob determinado alvo molecular, ou seja, um padrão comum entre compostos ativos. Os elementos chave geralmente são grupos doadores e aceptores de hidrogênio, regiões volumosas, grupos específicos de átomos, grupamentos com cargas, grupamentos hidrofóbicos e anéis aromáticos, além de restrições geométricas e ângulos de ligação (Koes e Camacho, 2011).

A geração de um modelo farmacofórico a partir de um conjunto de moléculas com atividade biológica conhecida (conjunto de treinamento) permite que o mesmo seja utilizado como filtro ou molde para realização da triagem virtual, buscando por maior diversidade de ligantes com os requisitos moleculares do modelo e maior probabilidade de conservação da atividade biológica para um mesmo alvo molecular (Bendix *et al.* 2010; Montanari 2011; Almeida *et al.* 2012).

O avanço das técnicas *in silico*, da inteligência artificial (IA), das plataformas de comparação e elaboração de modelos farmacofóricos e prospecção de moléculas, expande as possibilidades de triagem inicial e validação experimental de compostos com potencial bioativo de maneira mais assertiva. A oferta de moléculas foi ampliada, bem como o acesso de compra em bibliotecas comerciais de compostos como ChemBridge e ChemDiv (Volochnyuk *et al.*, 2019).

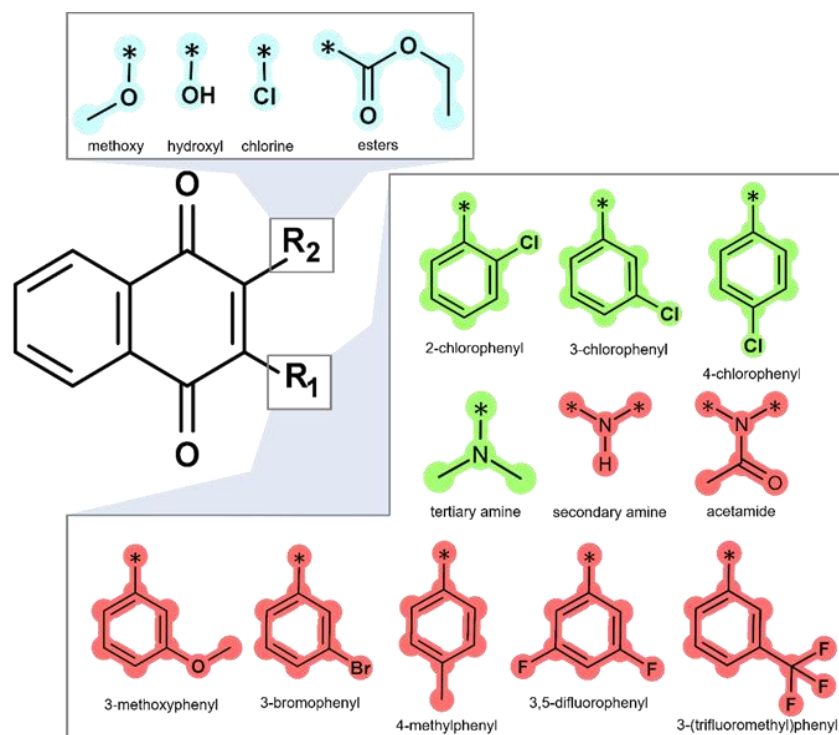
1.6 Naftoquinonas: compostos orgânicos a partir de plantas

Naftoquinonas são uma classe de compostos orgânicos derivados da quinona, caracterizadas pelo esqueleto de naftaleno. São metabólitos secundários amplamente distribuídos em diferentes reinos, sendo encontrados em plantas, fungos e bactérias.

Substituições químicas no núcleo quinônico geram a diversidade estrutural desse grupo e influenciam sua atividade biológica, modulando propriedades como toxicidade e seletividade (Cantú González *et al.*, 2012; Silva *et al.*, 2013). Constituem um grupo de compostos naturais que se destaca por apresentar seletividade biológica e apresentam potencial de controle sobre espécies do gênero *Biomphalaria*, exibindo menor resistência ambiental, reduzindo efeitos adversos sobre organismos não-alvo (Santos *et al.*, 2000; Silva *et al.*, 2013; Santos, 2020).

A relação entre estrutura química e atividade biológica do grupo das naftoquinonas tem sido explorada em estudos que buscam alternativas de controle biológico dos hospedeiros intermediários da esquistossomose. Evidências apontam que modificações estruturais, representadas na figura 6, influenciam diretamente na potência do efeito moluscicida (Santos *et al.*, 2000; Santos *et al.*, 2020).

Figura 6. Regras SAR derivadas para naftoquinonas com atividade moluscicida¹.



Fonte: Santos *et al.*, 2020. Nota geral (1): A molécula central representa a estrutura básica da naftoquinona. Os grupos substituintes na cor verde são favoráveis à atividade moluscicida, já aqueles na cor vermelha diminuem a atividade e os substituintes na cor azul têm contribuição neutra para a atividade.

Nos últimos anos, estudos têm ampliado o entendimento sobre o potencial das naftoquinonas como precursores de novos moluscicidas. Moreira-Filho (2016), através de modelos computacionais, realizou predições a partir de compostos bioativos, testados em *B. glabrata*. A estratégia *in silico* permitiu a prospecção de moléculas com alta probabilidade de atividade moluscicida e maior seletividade potencial, sugerindo que derivados estruturais das naftoquinonas se mantêm entre os grupos mais promissores para controle biológico de moluscos, demonstrando a relevância estrutural do grupo químico.

2 JUSTIFICATIVA

A esquistossomose é uma doença tropical negligenciada que afeta milhões de pessoas, principalmente em regiões de baixa renda. Dentre as estratégias de controle da parasitose está o controle biológico de caramujos hospedeiros intermediários do *S. mansoni*. A niclosamida, moluscicida de referência, apresenta elevado efeito de toxicidade a organismos não-alvo, evidenciando necessidade de busca por alternativas mais sustentáveis (WHO, 2022; Oliveira-Filho e Paumgarten, 2000).

O desenvolvimento das estratégias de triagem virtual tem ampliado as possibilidades de identificar e testar compostos com potencial moluscicida e menor toxicidade ambiental. Caramujos *B. glabrata* são utilizados para teste de compostos e comparações de sensibilidade entre as fases de seu ciclo biológico (Volochnyuk *et al.*, 2019; Caixeta *et al.*, 2022). Os moluscos recém-eclodidos apresentam maior sensibilidade à produtos moluscicidas em comparação aos adultos por serem mais permeáveis e possuírem menor capacidade de detoxificação, além de demandar menor volume de solução de produto para realização de biotestes (WHO, 2017; Caixeta *et al.*, 2022).

Em geral, ensaios malacológicos que avaliam o efeito moluscicida de niclosamida ou extratos vegetais seguem uma estrutura experimental padronizada, iniciada com seleção de caramujos *B. glabrata* e definição do estágio biológico a ser testado (WHO, 2017). Em busca bibliográfica nas bases PubMed, Scopus e Google Scholar, com as palavras-chave “*molluscicidal assay*”, “*embriotoxicity review*” e “*systematic review*”, não foram identificadas revisões focadas na tendência de uso de diferentes estágios do desenvolvimento de *B. glabrata* em bioensaios. No entanto, existem indicativos que o uso de caramujos recém-eclodidos é comumente empregado para testar compostos previamente selecionados e/ou comparar a sensibilidade aos efeitos moluscicidas em relação às outras fases do ciclo biológico, não como etapa de *screening* após seleção de compostos *in silico* (Rocha *et al.*, 2013; Aguiar *et al.*, 2022; Leite *et al.*, 2024).

O grupo das naftoquinonas apresenta eficácia bem estabelecida quanto ao efeito moluscicida sob caramujos *B. glabrata* (Santos *et al.*, 2000) e propriedades químicas que favorecem a seletividade biológica (Cantú Gonzalez *et al.*, 2012; Silva *et al.*, 2013). Estudos recentes destacam que modificações no anel quinônico podem otimizar a ação moluscicida (Santos *et al.*, 2020) e abordagens *in silico* têm abordado o estudo de compostos derivados ou semelhantes às naftoquinonas como produtos promissores na busca por alternativas à niclosamida (Neves *et al.*, 2014; Moreira-Filho, 2016)

Nesse sentido, propõe-se utilizar a fase de recém eclosão do desenvolvimento dos moluscos como forma de triar moléculas selecionadas por métodos computacionais, de forma a realizar avanço metodológico na integração de ensaios *in silico* e biotestes, visando otimizar o uso de reagentes, promovendo triagens mais eficientes e abordagem sustentável financeiramente.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a atividade moluscicida do composto derivado de naftoquinona em recém-eclodidos de *B. glabrata*, obtido de modelagem farmacofórica *in silico*.

3.2 Objetivos específicos

Realizar bioensaios com caramujos recém-eclodidos visando otimizar metodologicamente bioensaios com caramujos adultos;

Avaliar o efeito de composto de seleção *in silico* derivado de naftoquinona sobre caramujos recém-eclodidos da espécie *B. glabrata*;

Demonstrar a viabilidade de procedimentos laboratoriais prévios entre adultos e jovens moluscos;

Estabelecer parâmetros laboratoriais para biotestes com moléculas prospectadas *in silico*, utilizando caramujos recém-eclodidos como modelo experimental para otimização laboratorial e implicações de baixa disponibilidade de compostos triados em plataformas de base de dados.

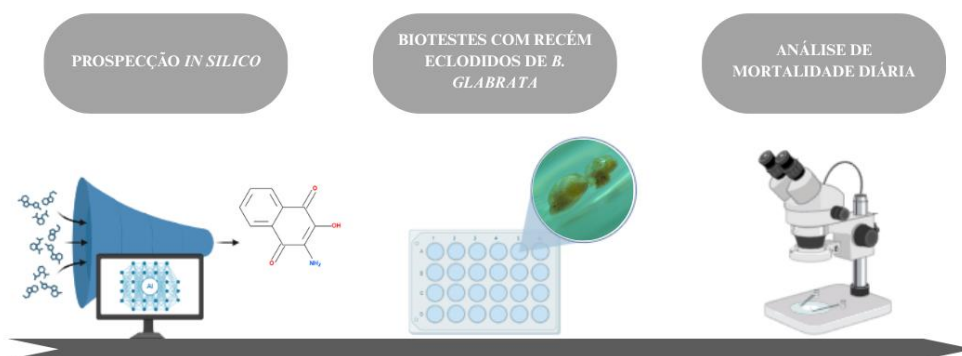
4 METODOLOGIA

Com fundamento em dar sequência ao desenvolvimento tecnológico de novos candidatos a moluscidas ativos contra *Biomphalaria*, a partir de seleção prévia por meio de banco de dados de bioinformática e informações de quimiogenômica, foi realizada seleção de compostos de treinamento em bases referenciais para a geração do modelo farmacofórico. Na geração de um novo produto foram sistematizados os seguintes dados: fórmula química da substância, em SMILES (*simplified molecular-input line-entry system*), testes em bioensaios, nome da substância, produto natural extraído, ou se sua base for sintética, toxicidade LC₅₀ e LC₉₀, tempo de exposição, citação do artigo e espécie utilizada.

Foi possível verificar os produtos e suas moléculas descritas em cinco espécies testadas do gênero *Biomphalaria* conforme os artigos mundiais selecionados (He *et al.*, 2017; Jia *et al.*, 2019; Borkosky *et al.*, 2009). Todos estes dados foram organizados em uma planilha no excel. Enfatiza-se que não se trata de uma pesquisa bibliográfica de rotina científica, os artigos devem conter bem definida a fórmula química molecular testada. A revisão precisa de novas moléculas moluscidas nesta recente pesquisa, realizada pelo trabalho da equipe de estudos *in silico*, demonstrou novos indícios de modelos farmacofóricos ou manutenção dos selecionados previamente (Comunicação e IC de Wobeto, L.R. 2024. Trabalho em execução).

Desta forma foram obtidas novas moléculas e realizada a manutenção de *B. glabrata* para início dos bioensaios com o composto selecionado dos novos produtos moleculares identificados pelas plataformas de bioinformática nas redes pesquisadas de acesso remoto.

Figura 7. Representação esquemática das etapas do delineamento experimental.



Fonte: elaboração própria.

4.1 Método computacional

A triagem *in silico* iniciou-se com a construção do *dataset* (X), composto por 331 moléculas descritas por nome científico, SMILES, LC_{50} (μMol), origem (sintética ou vegetal), peso molecular (g/mol), tempo de exposição (h), *outcome* (0/1), referência bibliográfica e espécie de *Biomphalaria* testada. Esse conjunto de dados passou por curadoria, com remoção de sais, misturas, polímeros e compostos organometálicos, além da normalização de grupos nitrogenados e anéis aromáticos. Duplicatas foram identificadas e excluídas por meio do identificador InChIKey.

Após a curadoria, o *dataset* (X) foi dividido aleatoriamente em conjuntos de treinamento, validação e teste na proporção 8:1:1 (*random state* = 42). O modelo utilizou combinações de *fingerprints* como entrada e um algoritmo de aprendizado de máquina supervisionado para classificação. A biblioteca RDKit converteu os SMILES em Morgan *fingerprints* (Riniker; Landrum, 2013) e o algoritmo empregado foi o *Random Forest*, validado por meio das métricas de Acurácia (ACC), Sensibilidade (SE), Especificidade (SP), Coeficiente de Correlação de Matthews (MCC) e F1-Score.

Um novo *dataset* (Z) foi criado a partir da busca por subestruturas de naftoquinonas na plataforma ChemDiv. As moléculas foram submetidas ao modelo pré-treinado e as mais promissoras foram selecionadas considerando a probabilidade de atividade moluscicida e as regras de SAR para naftoquinonas propostas por Santos et al. (2020) (Figura 6).

As moléculas selecionadas foram avaliadas no software T.E.S.T. 5.1 (*Toxicity Estimation Software Tool*) para obtenção dos valores de solubilidade em água a 25 °C, LC_{50} para *Daphnia magna* (48 h), LC_{50} para o peixe *Fathead minnow* (96 h), IGC_{50} para *Tetrahymena*

pyriformis (48 h) e LD₅₀ oral em ratos (Martin, 2020). A seleção final dos compostos considerou esses parâmetros toxicológicos.

4.2 Bioensaios com recém-eclodidos de *B. glabrata*

O experimento foi realizado com um total de 360 exemplares de caramujos da espécie *B. glabrata* recém-eclodidos, de ovos contendo embriões no estágio de blástula após 144 horas de incubação, e distribuídos em oito grupos experimentais. O primeiro grupo controle negativo foi exposto a água desclorada, enquanto o segundo recebeu uma solução de 1% DMSO. Os demais grupos foram expostos a diferentes concentrações do composto selecionado, 3,12 µM; 6,25 µM; 12,5 µM; 25 µM; 50 µM e um grupo controle positivo recebeu niclosamida 0,05 mg/L. As placas foram incubadas durante um período de 96 horas.

Para cada condição experimental, foram utilizadas placas de 24 poços, em cujas três repetições independentes foram realizadas. Cinco caramujos foram adicionados em cada poço juntamente a 2,5 mL da solução correspondente ao grupo de tratamento, não houve alimentação no decorrer do processo. O modelo experimental foi repetido [em triplicata](#).

A mortalidade dos caramujos foi monitorada diariamente, nos períodos de 24, 48, 72 e 96 horas. Foi utilizado o microscópio associado a uma câmera e software LAS EZ e considerou-se mortos os moluscos que apresentaram extravasamento de hemolinfa, ausência de batimentos cardíacos e exposição da massa visceral.

4.3 Análises estatísticas

As análises estatísticas foram feitas usando o pacote Vegan do software R Project. A análise de variância (ANOVA) unilateral foi usada para verificar as diferenças nas taxas de mortalidade de *B. glabrata* expostos aos compostos e aos controles. Os valores CL50 e seus intervalos de confiança foram obtidos por análise de regressão pelo método Probit. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$. Os gráficos foram gerados usando o GraphPad Prism v. 10 (Finney, 1971; Oksanen *et al.*, 2025).

5 RESULTADOS

5.1 Modelo *Random Forest*

O modelo RF obteve ACC = 84%, MCC = 69%, SE = 87%, SP = 82% e F1 Score = 84%. Ao utilizar o *dataset* (z) no modelo treinado e com os parâmetros já estabelecidos, obteve-se compostos promissores. Em seguida, esses compostos foram testados no software T.E.S.T para predição de solubilidade e toxicidade, passo essencial para triagem inicial dos compostos, mantendo apenas aqueles que, inicialmente, não apresentem risco ecotoxicológico.

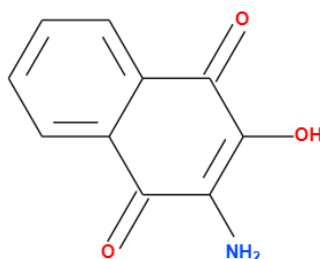
Os valores de LC₅₀ permitidos para *D. magna* e *F. minnow* foram consultados na base de dados ChemIDplus (NLM, 2025), para *T. Pyriformis* foram utilizados os estudos com naftoquinonas de Schultz e Bearden (1998) e os valores recomendados de dose oral para ratos, foram consultados na base de dados da ECOTOX (EPA, 2025). Seguindo as recomendações, foram eliminadas 5 moléculas da pesquisa com valores de LC₅₀, IGC₅₀ e LD₅₀ não aceitáveis. Foram obtidas 16 moléculas com alto potencial de atividade moluscicida.

5.2 Molécula selecionada

Uma das dezesseis moléculas obtidas através de modelos de aprendizado de máquina treinados com dados de compostos bioativos, foi selecionada para teste conforme os critérios de perfil estrutural favorável à inibição de alvos biológicos em *B. glabrata*, alta solubilidade aquosa na temperatura de 25°C e baixa toxicidade a outros organismos, critérios estes determinados *in silico*.

O composto 8020-8327 (identificação da plataforma ChemDiv) pertence à classe das naftoquinonas, tratando-se de um 2-amino-3-hidroxinaftaleno-1,4-diona, representado na Figura 8. A molécula apresenta um grupo hidroxila (OH) e um grupo amina (NH₂) ligados a estrutura básica da naftoquinona, o anel quinônico. A expectativa positiva de ação da molécula é dada pelo grupo amina que possui potencial de favorecer a ação moluscicida do composto de acordo com as regras SAR representadas na figura 6.

Figura 8. Estrutura química de 2-amino-3-hidroxinaftaleno-1,4-diona



Fonte: Plataforma ChemDiv (<https://www.chemdiv.com/catalog/>)

Com o objetivo de avaliar a atividade moluscicida de 2-amino-3-hidroxinaftaleno-1,4-diona, obtida de modelagem farmacofórica *in silico*, foram realizados bioensaios com caramujos *B. glabrata* recém-eclodidos. A mortalidade foi avaliada e os resultados foram analisados estatisticamente para determinação das taxas de mortalidade e da concentração letal média (CL₅₀).

5.3 Integração de abordagens *in silico* e *in vivo* na prospecção de moluscicidas

A partir da modelagem farmacofórica *in silico* foi selecionado um composto derivado de naftoquinona com perfil promissor para atividade moluscicida, a 2-amino-3-hidroxinaftaleno-1,4-diona. O processo de triagem computacional permitiu identificar regiões farmacofóricas associadas a potenciais interações com alvos biológicos de *B. glabrata* para os ensaios biológicos. Este resultado alinhado ao bioensaio reforçou o papel das ferramentas *in silico* como etapa inicial essencial para a otimização de recursos e direcionamento de estudos *in vivo* com maior precisão. Portanto, esta abordagem é um dos resultados alcançados.

5.4 Bioensaios com caramujos recém-eclodidos como modelo experimental

5.4.1 Mortalidade e comportamento dose-resposta

Os bioensaios demonstraram aumento progressivo da mortalidade em função da concentração e do tempo de exposição (Tabela 1). A mortalidade observada nos controles negativo (água desclorada) e solvente (DMSO 1%) permaneceu abaixo de 20% em todos os períodos, indicando ausência de interferência experimental e validade do ensaio segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2019). O controle positivo (niclosamida 0,05 mg/L) apresentou mortalidade de 100% em todas as observações, confirmando a sensibilidade do modelo experimental.

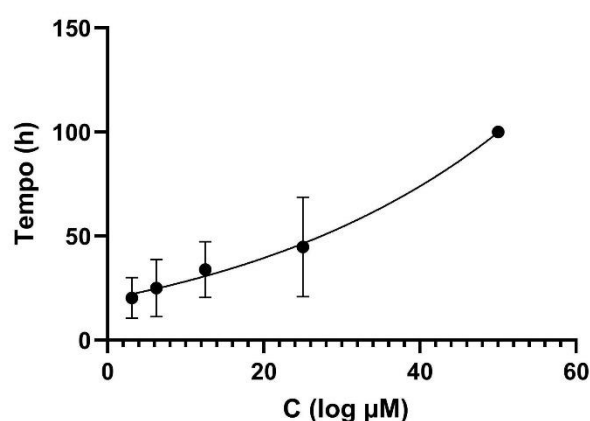
Tabela 1. Mortalidade em função da concentração e tempo de exposição com correção de Abbott aplicada.

Tempo (h)	CN	DMSO	3,12	6,25	12,5	25	50	CP
24	0%	0%	8,9%	11,1%	15,6%	13,3%	100%	100%
48	6,7%	4,4%	16,6%	16,6%	33,3%	40,5%	100%	100%
72	6,7%	4,4%	23,8%	31,0%	40,5%	57,1%	100%	100%
96	8,9%	8,9%	31,7%	41,5%	57,1%	68,2%	100%	100%

Exposição a diferentes concentrações de 2-amino-3-hidroxinaftaleno-1,4-diona. CN – Controle negativo. DMSO - Dimethylsulfoxide (C₂H₆OS Fórmula molecular).

As taxas de mortalidade, após correção pelo método Abbott foram consistentes ao longo do tempo, com valores máximos de 68,2% para 25 µM e 100% para 50 µM após o período de 96 horas de exposição. Observou-se um padrão de curva log-sigmóide, em que a mortalidade eleva de forma gradual até atingir o platô de saturação (Figura 9).

Figura 9. Curva dose-resposta da ação de 2-amino-3-hidroxinaftaleno-1,4-diona sob recém-eclodidos de *Biomphalaria glabrata*.



5.4.2 Estimativa das concentrações letais médias (CL₅₀)

Os valores obtidos de CL₅₀ indicaram redução progressiva com o passar do tempo, caracterizando efeito cumulativo e aumento de toxicidade com prolongamento do tempo de exposição (Tabela 2).

Tabela 2. Concentração letal média (CL₅₀, µM) de 2-amino-3-hidroxi-naftaleno-1,4-diona em *B. glabrata* recém-eclodidos.

Tempo (h)	CL ₅₀ (µM)	IC95% (µM)	Interpretação
24	32,1	26,7 - 39,4	Baixa toxicidade inicial
48	20,2	16,0 - 25,3	Aumento moderado
72	11,4	8,6 - 14,9	Efeito cumulativo evidente
96	7,1	5,2 - 9,5	Alta potência moluscicida

IC95% - Intervalos de Confiança

O caráter decrescente dos valores de CL₅₀ demonstram que o composto exerce ação tóxica cumulativa sobre o organismo dos caramujos.

5.4.3 Efeito do composto selecionado *in silico* sobre caramujos recém-eclodidos

Os bioensaios realizados com caramujos recém-eclodidos demonstraram a aplicabilidade desse modelo como alternativa metodológica aos testes de rotina em pesquisa com moluscos adultos. O uso de indivíduos jovens possibilitou a execução dos experimentos em menor intervalo de tempo, com economia significativa no volume de solução-teste empregada, em qual a aquisição destes compostos moleculares depende de sua disponibilidade na respectiva plataforma de busca. O modelo reduziu o número de compostos necessários para triagem preliminar, fator relevante quando se trabalha com pequenas quantidades de substâncias obtidas por modelagem e síntese racional.

O composto derivado de naftoquinona apresentou efeito cumulativo sobre os recém-eclodidos, com uma CL₅₀ final de 7,1 µM, indicando alta potência moluscicida. Esses resultados sugerem que o composto atuou de forma progressiva sobre *B. glabrata*, possivelmente por interferência em vias metabólicas sensíveis à oxidação ou ao estresse celular, características frequentemente associadas à estrutura química das naftoquinonas, objeto de estudo.

5.4.4 Parâmetros para biotestes com moléculas em caramujos recém-eclodidos

A obtenção de resultados consistentes em um período experimental reduzido evidenciou a viabilidade de utilização dos recém-eclodidos como etapa preliminar para triagem de compostos *in silico*. Essa abordagem apresentou vantagens em termos de economia de tempo, de insumos e de espaço físico laboratorial, além de oferecer dados reprodutíveis que podem direcionar experimentos com caramujos adultos. O modelo proposto contribui para o

estabelecimento de uma metodologia de prospecção sustentável e racional. As variáveis experimentais como temperatura, pH, dureza da água, fotoperíodo e densidade de caramujos por poço deverão ser padronizadas e incorporadas em futuras etapas de validação, permitindo maior comparabilidade entre experimentos e contribuindo para o refinamento dos protocolos de bioensaio, já que o presente estudo de uso de recém-eclodidos tratou de modelo de *screening* rápido e econômico.

5.5 Análise estatística

A análise de variância (ANOVA) unifatorial aplicada às taxas de mortalidade corrigidas revelou diferenças significativas entre os tratamentos em todos os tempos analisados ($p < 0,001$). As proporções de mortalidade ajustadas por regressão Probit ($p < 0.05$), permitiram estimar concentrações letais médias (CL_{50}) e seus intervalos de confiança (IC95%) e inferem que o aumento de mortalidade está associado ao aumento da concentração do composto, indicando efeito dose-dependente.

6 DISCUSSÃO

A obtenção de resultados consistentes em um período experimental reduzido evidenciou a viabilidade de utilização dos recém-eclodidos como etapa preliminar para triagem de compostos *in silico*. Essa abordagem apresenta vantagens em tempo, economia de insumos e geração de dados reprodutíveis para futuros experimentos com caramujos adultos. O composto testado apresentou elevada potência, validando a estratégia de prospecção racional adotada. O valor de CL_{50} de 7,1 μM ($IC_{95\%}$: 5,2 a 9,5 μM), obtido em período restrito a 96 horas, é indicador de forte bioatividade primária, reforçando a eficácia do processo de seleção computacional. Observou-se relação dose-dependente do efeito cumulativo, evidenciada pela redução progressiva da CL_{50} (Tabela 2).

Esses efeitos observados são consistentes com mecanismos descritos para compostos do tipo naftoquinona, cuja atividade moluscicida foi associada a capacidade de participar de reações redox que promovem a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), resultando em estresse oxidativo nos tecidos do molusco. Barbosa *et al.* (2005) demonstraram que derivados de norlapachol apresentam atividade letal para *B. glabrata*, sugerindo que modificações no anel quinônico podem aumentar a propensão à ciclagem redox e de formação de radicais semiquinona. De forma semelhante, Silva *et al.* (2005) observaram que derivados hidrogenados e amino de lapachol demonstram maior potência moluscicida, atividade atribuída ao incremento na reatividade eletrônica do núcleo quinônico e intensificação da produção de ROS. Eberhardt *et al.* (2011), destacam que compostos redox-ativos, como as naftoquinonas, exploram regiões específicas do espaço químico biológico, modulando processos dependentes de NADH/NAD⁺ e glutatona, reforçando a hipótese de que a toxicidade observada decorre de mecanismos oxidativos seletivos. O perfil dose-dependente observado sugere que a molécula testada atua através da via descrita, causando disfunção mitocondrial e comprometendo a homeostase celular do molusco.

O composto avaliado, com valor de CL_{50} de 7,1 μM obtido após 96h, evidencia elevada atividade moluscicida para *B. glabrata* recém-eclodidos, efeito consistente com as observações para compostos quinônicos previamente descritos por Santos *et al.* (2000) que demonstraram que naftoquinonas puras além de norlapachol, como lapachol, isolapachol apresentam fortes efeitos moluscicidas em relação à *B. glabrata*, com CL_{90} abaixo de 10 ppm em adultos e toxicidade significativa em massas ovígeras.

Santos *et al.* (2020), corroboram com os achados de Barbosa *et al.* (2005) e indicam que modificações na estrutura química, em substituintes ligados ao anel quinônico, influenciam significativamente a potência do efeito nos caramujos. No mesmo estudo ainda é exemplificado

o uso da triagem virtual para identificar candidatos bioativos com potencial moluscicida através da testagem de 14 compostos selecionados por quimioinformática, com resultados promissores para cinco deles. Essa abordagem evidencia o papel das ferramentas computacionais como etapa preliminar estratégica, capaz de priorizar moléculas de maior probabilidade de sucesso de acordo com o objetivo experimental.

Embora a CL_{50} observada seja cerca de 14 vezes superior à da niclosamida, que possui CL_{50} 0,49 μ M para caramujos adultos e CL_{50} 0,21 μ M para ovos, o resultado obtido é promissor tendo em vista que se trata de um *hit* primário ainda não otimizado. A niclosamida ainda está associada a elevada toxicidade a organismos não-alvo e significativo impacto ambiental (Oliveira-Filho e Paumgarten, 2000; Oliveira-Filho *et al.*, 2010) e compostos naturais como as naftoquinonas se destacam por apresentar maior seletividade. Ao mesmo tempo que esse grupo de moléculas apresenta potencial de controle biológico para espécies do gênero *Biomphalaria*, ele também exibe menor resistência ambiental, reduzindo efeitos adversos sobre outros organismos (Santos *et al.*, 2000; Silva *et al.*, 2013; Santos *et al.*, 2020). Esses fatores reforçam a necessidade de busca por alternativas de controle mais seletivas, motivando a prospecção de novos agentes moluscicidas de origem natural através de estratégias computacionais.

Protocolos de embriotoxicidade (BET - *Biomphalaria Embriotoxicity Test*) sugerem que embriões e recém-eclodidos são mais sensíveis a agentes tóxicos comparados aos estágios mais avançados, podendo ser utilizados em triagem de compostos com potencial moluscicida (Araújo *et al.*, 2020; Caixeta *et al.*, 2022; Pena *et al.*, 2024). Esse estágio pode refletir sensibilidade diferencial a compostos químicos, servindo como triagem inicial (*screening*) antes de testes em adultos, utilizando volumes menores de solução das novas moléculas. A determinação da CL_{50} nesse estágio fornece dados de referência para definir faixas de concentração seguras e eficazes para bioensaios posteriores. Essa integração cria uma plataforma de triagem, aplicável para moluscicidas, inseticidas, larvicidas e outros vetores de doenças ou pragas.

Desenvolver novas moléculas com atividade moluscicida é importante para reduzir o impacto ambiental e superar a dependência da niclosamida, cujo uso prolongado levanta preocupações quanto à toxicidade e custo. A utilização de ferramentas de IA e bioinformática causa um salto metodológico, reduzindo o número de compostos testados e permitindo selecionar moléculas com maior probabilidade de interação biológica, facilitando o desenho racional de compostos análogos à niclosamida e moléculas de plantas. Estabelecer uma metodologia de procedimento prévia por meio de experimentos com recém-eclodidos para

cálculo de procedimentos com moluscos adultos demonstra um passo estratégico para o desenvolvimento de novos moluscicidas.

7 CONCLUSÃO

Com a finalidade de estabelecer uma metodologia de procedimento prévia por meio de experimentos com recém-eclodidos para cálculo de procedimentos com moluscos adultos, foi possível a realização de bioensaios com caramujos recém-eclodidos utilizando composto obtido de modelagem farmacofórica *in silico* em um período relativamente curto de tempo e com quantidades menores de solução do produto se comparados a testes com caramujos adultos.

Foi possível consolidar como uma ferramenta de *screening* rápida, econômica e ambientalmente racional, reforçando a importância da integração entre modelagem farmacofórica e validação biológica no desenvolvimento de moluscidas mais seletivos e sustentáveis.

O composto avaliado demonstrou capacidade moluscida promissora, apresentando efeito cumulativo e CL_{50} final de 7,1 μ M, demonstrando viabilidade para realização de posteriores ensaios com caramujos adultos a partir destes resultados. Diante do estudo, é possível estabelecer parâmetros laboratoriais para biotestes com moléculas prospectadas *in silico*, utilizando caramujos recém-eclodidos como modelo experimental para otimização laboratorial.

A correlação entre os objetivos específicos e os resultados alcançados evidenciaram que os bioensaios com recém-eclodidos otimizaram os procedimentos laboratoriais, que no bioensaio, o composto derivado de naftoquinona mostrou elevada potência biológica, e que esta padronização demonstra a viabilidade de procedimentos prévios entre adultos e jovens moluscos, e estabelecer parâmetros laboratoriais iniciais para futuras padronizações, com novas moléculas selecionadas.

Os resultados observados consolidam a proposta de busca de um modelo experimental mais econômico, rápido e ambientalmente racional, adequado às condições de triagem de compostos com disponibilidade limitada. A utilização de caramujos recém-eclodidos como ferramenta preliminar de avaliação biológica representa um avanço metodológico significativo, favorecendo a integração entre química computacional e biotecnologia aplicada ao controle de moluscos vetores. Essa abordagem oferece perspectivas concretas para o desenvolvimento racional de moluscidas mais seletivos, sustentáveis e alinhados às estratégias contemporâneas de controle da esquistossomose.

REFERÊNCIAS

- ABREU, F. C.; GOULART, M. O.; BRETT, A. M. Detection of the damage caused to DNA by niclosamide using an electrochemical DNA-biosensor. *Biosensors and Bioelectronics*, [S. l.], v. 17, n. 11–12, p. 913–919, 2002.
- AGUIAR, T. W. de A. *et al.* Effect of *Bauhinia monandra* Kurz leaf preparations on embryonic stages and adult snails of *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818), *Schistosoma mansoni* cercariae and toxicity in *Artemia salina*. *Molecules*, [S. l.], v. 27, n. 15, p. 4993, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27154993>
- ALMEIDA, D. *et al.* Estratégias de triagem virtual no planejamento de fármacos. *Revista Virtual de Química*, [S. l.], v. 4, n. 6, p. 739–776, 2012.
- ARAÚJO, P. S. *et al.* Molluscicidal activity of polyvinylpyrrolidone (PVP)-functionalized silver nanoparticles to *Biomphalaria glabrata*: implications for control of intermediate host snail of *Schistosoma mansoni*. *Acta Tropica*, [S. l.], v. 211, p. 105644, nov. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105644>.
- BAJORATH, J. Integration of virtual and high-throughput screening. *Nature Reviews Drug Discovery*, [S. l.], v. 1, p. 882–894, 2002.
- BARBOSA, T. P. *et al.* New 1,2,3,4-tetrahydro-1-aza-anthraquinones and 2-aminoalkyl compounds from norlapachol with molluscicidal activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, [S. l.], v. 13, p. 6464–6469, 2005.
- BENDIX, F.; WOLBER, G.; SEIDEL, T. Strategies for 3D pharmacophore-based virtual screening. *Drug Discovery Today: Technologies*, [S. l.], v. 7, n. 4, p. e203–e270, 2010.
- BORKOSKY, S. *et al.* Molluscicidal sesquiterpene lactones from species of the tribe *Vernonieae* (Compositae). *Chemistry & Biodiversity*, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 513–519, 2009. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200800156>.
- BRAGA, R. C.; ANDRADE, C. H. Assessing the performance of 3D pharmacophore models in virtual screening: how good are they? *Current Topics in Medicinal Chemistry*, [S. l.], v. 13, n. 9, p. 1127–1138, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico, v. 53, n. 43, Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2022/boletim-epidemiologico-vol-53-no43/@@download/file>. Acesso em: 5 mai. 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Doenças Transmissíveis. Vigilância da Esquistossomose Mansoní: Diretrizes Técnicas - 2024. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/esquistossomose/publicacoes/vigilancia-da-esquistossomose-mansoni-2024.pdf/@@download/file>. Acesso em: 5 mai. 2025.

CAIXETA, M. B. *et al.* *Biomphalaria* embryotoxicity test (BET): 60 years of research crossing boundaries for developing standard protocols. *Science of the Total Environment*, [S. l.], v. 833, p. 155211, 10 ago. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.155211>.

CANTÚ GONZÁLEZ, R. N. *et al.* Naftoquinonas: de simples pigmentos a moléculas terapêuticas. *Biológicas*, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 48–56, 2012.

CHANG, Y. *et al.* A guide to *in silico* drug design. *Pharmaceutics*, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 49, 23 dez. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010049>.

COELHO, P. M. Z.; LENZI, H. L. *Schistosoma mansoni* & esquistossomose: uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2008.

D'ORBIGNY, A. *Synopsis terrestrium et fluviatilium molluscorum, in suo per Americam meridionalem itinere collectorum*. *Revue Magasin de Zoologie*, [S. l.], v. 5, p. 1–44, 1835.

DROR, O. *et al.* Novel approach for efficient pharmacophore-based virtual screening: method and applications. *Journal of Chemical Information and Modeling*, [S. l.], v. 49, n. 10, p. 2333–2343, 2009.

DUARTE, G. F. *et al.* New insights into the amphibious life of *Biomphalaria glabrata* and susceptibility of its egg masses to fungal infection. *Journal of Invertebrate Pathology*, [S. l.], v. 125, p. 31–36, fev. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jip.2014.12.013>.

EBERHARDT, L.; KUMAR, K.; WALDMANN, H. Exploring and exploiting biologically relevant chemical space. *Current Drug Targets*, [S. l.], v. 12, p. 1531–1546, 2011.

EPA. ECOTOX Database. Estados Unidos: EPA, 2025. <http://cfpub.epa.gov/ecotox>.

FERREIRA, R. S.; OLIVA, G. Integração das técnicas de triagem virtual e triagem biológica automatizada em alta escala: oportunidades e desafios em P&D de fármacos. *Química Nova*, [S. l.], v. 34, p. 1770–1778, 2011.

FINNEY, D. J. Probit analysis. 3. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1971.

GAO, Q.; YANG, L.; ZHU, Y. Pharmacophore based drug design approach as a practical process in drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, [S. l.], v. 6, p. 37–49, 2010.

GLIDDEN, C. K. *et al.* Climate and urbanization drive changes in the habitat suitability of *Schistosoma mansoni* competent snails in Brazil. *Nature Communications*, [S. l.], v. 15, p. 4838, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-48335-9>.

GOMES, E. C. S. *et al.* Urban schistosomiasis: an ecological study describing a new challenge to the control of this neglected tropical disease. *Lancet Regional Health – Americas*, [S. l.], v. 8, p. 100144, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100144>

GÖNNERT, R.; SCHRAUFSTÄTER, E. A new molluscicide: Molluscicide Bayer 73. In: *Proceedings of the Sixth International Congresses on Tropical Medicine and Malaria*, Lisbon. v. 2, p. 197, 1959.

HE, P. *et al.* Molluscicidal activity and mechanism of toxicity of a novel salicylanilide ester derivative against *Biomphalaria* species. *Parasites & Vectors*, [S. l.], v. 10, p. 383, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2313-3>.

HORVATH, D. A virtual screening approach applied to the search for trypanothione reductase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, [S. l.], v. 40, p. 2412–2423, 1997.

JARALLAH, S. J. *et al.* Artificial intelligence revolution in drug discovery: a paradigm shift in pharmaceutical innovation. *International Journal of Pharmaceutics*, [S. l.], v. 680, p. 125789, 30 maio 2025.

JIA, T.-W. *et al.* Molluscicidal effectiveness of Luo-Wei, a novel plant-derived molluscicide, against *Oncomelania hupensis*, *Biomphalaria alexandrina* and *Bulinus truncatus*. *Infectious Diseases of Poverty*, [S. l.], v. 8, p. 27, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-019-0535-7>.

KAWANO, T.; NAKANO, E.; WATANABE, L. C. Estudo do desenvolvimento embrionário de *Biomphalaria glabrata* (Mollusca, Planorbidae) e suas aplicações. In: CARVALHO, O. S.;

KLOHE, K. *et al.* A systematic literature review of schistosomiasis in urban and peri-urban settings. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [S. l.], v. 15, p. e0008995, 2021.

KOES, D. R.; CAMACHO, C. J. Pharmer: efficient and exact pharmacophore search. *Journal of Chemical Information and Modeling*, [S. l.], v. 51, n. 6, p. 1307–1314, 2011.

LANGER, T.; WOLBER, G. Pharmacophore definition and 3D searches. *Drug Discovery Today: Technologies*, [S. l.], v. 1, n. 3, p. 203–207, 2004.

LAVECCHIA, A.; GIOVANNI, C. Virtual screening strategies in drug discovery: a critical review. *Current Medicinal Chemistry*, [S. l.], v. 20, n. 23, p. 2839–2860, 2013.

LEITE, J. C. V. A. *et al.* Effects of *Abelmoschus esculentus* extracts and fractions on embryos and adult individuals of *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818) and on *Schistosoma mansoni* cercariae. *Separations*, [S. l.], v. 11, n. 4, p. 99, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/separations11040099>

MACARRON, R. *et al.* Impact of high-throughput screening in biomedical research. *Nature Reviews Drug Discovery*, [S. l.], v. 10, p. 188–195, 2011.

MALEK, E. A.; CHENG, T. C. *Medical and economic malacology*. London: Academic Press, Inc., 1974. x + 398 p. ISBN 9780124661509.

MARTIN, T.M. User's Guide for T.E.S.T (Toxicity Estimation Software Tool) Version 5.1: Java Application to Estimate Toxicities and Physical Properties from Molecular Structure. Environmental Protection Agency: Estados Unidos, 2020. <https://www.epa.gov/comptox-tools/toxicity-estimation-software-tool-test>.

RINIKER, S.; LANDRUM, G.A. Open-source platform to benchmark fingerprints for ligand-based virtual screening. *Journal of cheminformatics*, v. 5, n. 1, p. 26, 2013. <https://link.springer.com/article/10.1186/1758-2946-5-26>.

ROCHA, T. J. M. *et al.* Estudo do efeito moluscicida de espécies vegetais em embriões e caramujos adultos de *Biomphalaria glabrata* Say, 1818 (Gastropoda, Planorbidae). *Revista de Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology*, Goiânia, v. 42, n. 2, 2013. DOI: <https://doi.org/10.5216/rpt.v42i2.25524>.

MEDINA, J. M. *et al.* Evaluation of the molluscicidal and *Schistosoma mansoni cercariae* activity of *Croton floribundus* extracts and kaurenoic acid. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, [S. l.], v. 19, n. 1 B, p. 207–211, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2009000200005>.

MEHLHORN, H.; BUNNAG, D. *Parasitology in focus: facts and trends*. Berlin; New York: Springer-Verlag, 1988.

MELLO-SILVA, C. C. *et al.* Alterações fisiológicas em *Biomphalaria glabrata* tratadas com extrato bruto de *Solanum malacoxylon*. *Ciência Animal*, [S. l.], v. 16, p. 61–70, 2006.

MELLO-SILVA, C. C. *et al.* A. Reproductive activity alterations on the *Biomphalaria glabrata* exposed to *Euphorbia splendens* var. *hislopii* látex. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, [S. l.], v. 102, n. 6, p. 671–674, 2007.

MELLO-SILVA, C. C. *et al.* Carbohydrate metabolism alterations in *Biomphalaria glabrata* infected with *Schistosoma mansoni* and exposed to *Euphorbia splendens* var. *hislopii* látex. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 105, n. 4, p. 492–495, 2010.

MELLO-SILVA, C. C. *et al.* The influence of exposure to *Euphorbia splendens* var. *hislopii* latex on the concentrations of total proteins and nitrogen products in *Biomphalaria glabrata* infected with *Schistosoma mansoni*. *Acta Tropica*, [S. l.], v. 117, p. 101–104, 2011.

MONTANARI, C. A. *Química Medicinal: Métodos e Fundamentos em Planejamento de Fármacos*. 1. ed. São Paulo: EDUSP, 2011.

MOREIRA-FILHO, J. T. *Planejamento e identificação de novos compostos moluscicidas para Biomphalaria glabrata* (Mollusca, Planorbidae). 2016. 80 f. Dissertação (Mestrado em Biologia das Interações Parasito-Hospedeiro) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2016.

MOREIRA-FILHO, J. T. *et al.* Schistosomiasis drug discovery in the era of automation and artificial intelligence. *Frontiers in Immunology*, [S. l.], v. 12, p. 1–29, 2021.

MENEZES, C. A. *et al.* FioSchisto's expert perspective on implementing WHO guidelines for schistosomiasis control and transmission elimination in Brazil. *Frontiers in Immunology*, [S. l.], v. 14, p. 1268998, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1268998>.

NEVES, B. J. *et al.* In silico repositioning-chemogenomics strategy identifies new drugs with potential activity against multiple life stages of *Schistosoma mansoni*. *PLoS Neglected Tropical Diseases (Print)*, [S. l.], 2014.

OLIVEIRA-FILHO, E. C.; PAUMGARTTEN, F. J. Toxicity of *Euphorbia milii* latex and niclosamide to snails and nontarget aquatic species. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, [S. l.], v. 46, n. 3, p. 342–350, jul. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1006/eesa.2000.1924>.

OLIVEIRA-FILHO, E. C. *et al.* Comparative toxicity of *Euphorbia milii* latex and synthetic molluscicides to *Biomphalaria glabrata* embryos. *Chemosphere*, [S. l.], v. 81, p. 218–227, 2010.

OKSANEN, J *et al.* Vegan: community ecology package. Version 2.6-4. 2022. Disponível em: <https://cran.r-project.org/package=vegan>. Acesso em: 13 nov. 2025.

PAIVA, M. de C. *et al.* Epidemiologia das interações por esquistossomose no Brasil nos últimos 10 anos (2014–2024). *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 1300–1311, 2025.

PENA, R. V. *et al.* Hazardous effects of nickel ferrite nanoparticles and nickel chloride in early life stages of the freshwater snail *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818). *Environmental Science and Pollution Research International*, [S. l.], v. 31, n. 48, p. 58324–58334, out. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-024-35011-0>.

RONEY, M. The importance of in-silico studies in drug discovery. *ScienceDirect*, [S. l.], 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2949866X24000200>. Acesso em: 02 nov. 2025.

SANTOS, A. F. *et al.* Molluscicidal activity of 2-hydroxy-3-alkyl-1,4-naphthoquinones and derivatives. *International Journal for Parasitology*, [S. l.], v. 30, n. 11, p. 1199–1202, out. 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(00\)00114-4](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(00)00114-4)

SANTOS, D. B. *et al.* In silico-driven identification of novel molluscicides effective against *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818). *New Journal of Chemistry*, [S. l.], v. 44, n. 39, p. 16948, 2020. Disponível em: <https://bv.fapesp.br/en/publicacao/185976>. Acesso em: 02 nov. 2025.

SANTOS, E. A. *et al.* Bioactivity evaluation of plant extracts used in indigenous medicine against the snail, *Biomphalaria glabrata*, and the larvae of *Aedes aegypti*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, [S. l.], v. 2012, p. 846583, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/846583>

SAY, T. Account of two new genera, and several new species, of fresh water and land shells. *Journal of the Academy of Natural Sciences of Philadelphia*, [S. l.], v. 1, p. 276–284, 1818.

SCHNEIDER, G. Virtual screening: an endless staircase? *Nature Reviews Drug Discovery*, [S. l.], v. 9, p. 273–276, 2010.

SCHULTZ, T. W.; BEARDEN, A. P. Structure–toxicity relationships for selected naphthoquinones to *Tetrahymena pyriformis*. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*, v. 61, n. 3, p. 405–410, 1998.

SILVA, A. M. P. da *et al.* Atividade biológica de naftoquinonas de espécies de Bignoniaceae. *Revista Fitos*, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 207–215, 2013.

SILVA, T. M. S. *et al.* Molluscicidal activity of synthetic lapachol amino and hydrogenated derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, [S. l.], v. 13, p. 193–196, 2005.

SOUZA, C. P.; LIMA, L. C. *Moluscos de interesse parasitológico do Brasil: série esquistossomose*. Belo Horizonte: FIOCRUZ, 1990.

SILVA, Y. R. R. *et al.* Molluscicidal activity of *Persea americana* Mill. (Lauraceae) stem bark ethanolic extract against the snail *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818): a novel plant-derived molluscicide? *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, Rio de Janeiro, v. 92, n. 4, e20200715, 2020. DOI: 10.1590/0001-3765202020200715.

TAVAKOLI, *et al.* Prevalence of human *Schistosoma mansoni* infection in endemic regions (2010–2024): a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, [S. l.], v. 77, p. 102855, 4 out. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102855>

VOLOCHNYUK, D. M. *et al.* Evolution of commercially available compounds for HTS. *Drug Discovery Today*, [S. l.], v. 24, n. 2, p. 390–402, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.10.016>.

WERMUTH, C. G. *et al.* Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). *Pure and Applied Chemistry*, [S. l.], v. 70, n. 5, p. 1129–1143, 1998.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Report of an Informal Consultation on Schistosomiasis Control*. Geneva, 2013.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Field use of molluscicides in schistosomiasis control programmes: an operational manual for programme managers*. [S. l.]: WHO, 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254641/9789241511995->. Acesso em: 02 nov. 2025.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Guidelines for laboratory and field testing of molluscicides for control of schistosomiasis*. [S. l.]: World Health Organization, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515405>. Acesso em: 02 nov. 2025.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO guideline on control and elimination of human schistosomiasis*. [S. l.]: WHO, 2022. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/351856/9789240041608-eng.pdf?sequence=1>. Acesso em: 02 nov. 2025.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Schistosomiasis (Bilharzia)*. [S. l.], 2024. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/schistosomiasis#tab=tab_1. Acesso em: 02 nov. 2025.

WOLBER, G.; LANGER, T. LigandScout: 3-D pharmacophores derived from protein-bound ligands and their use as virtual screening filters. *Journal of Chemical Information and Modeling*, [S. l.], v. 45, n. 1, p. 160–169, 2005.

YANG, S.-Y. Pharmacophore modeling and applications in drug discovery: challenges and recent advances. *Drug Discovery Today*, [S. l.], v. 15, n. 11–12, p. 444–450, 2010.

ANEXO

Trabalhos apresentados em eventos e publicações Radispiel, J.B. durante a graduação

Wobeto, L.R.; Radispiel, J.B.; Neves, B.J.; Bezerra, J.C.B. Avaliação de maturidade tecnológica (TRL) em estudos científicos sobre moluscicidas: sistematização e análise subjetiva dos estágios de desenvolvimento de produto. In: XXI Seminário do IPTSP 2024, Goiânia. Revista de Patologia Tropical, 2024. vol. 53.

Wobeto, L.R.; Radispiel, J.B.; Neves, B.J.; Bezerra, J.C.B. Inversão do Ciclo de Krebs em Invertebrados: Um exemplo didático para aulas de bioquímica e potencial alvo terapêutico,. 2024. Apresentação 21° CONPEEX UFG 2024 (Congresso de ensino, pesquisa e extensão). Trabalho premiado primeiro lugar em Educação Tecnológica.

Radispiel, J.B.; Cruz, L.E.A.; Wobeto, L.R.; Souza, J.Y.; Damacena-Silva., L.; Neves, B.J.; Bezerra, J.C.B. Perfil metabólico de *Biomphalaria glabrata* sob exposição à derivado bioativo de naftoquinonas: uma abordagem por cromatografia líquida HPLC. In: XXII Seminário do IPTSP 2025, Goiânia. Revista de Patologia Tropical, 2025. v. 54.

Wobeto, L.R.; Radispiel, J.B.; Cruz, L.E.A.; Neves, B.J.; Santos, E.S.; Bezerra, J.C.B. A natureza ensinando as máquinas: modelo random forest aplicado na predição de novos compostos com potencial moluscicida. In: XXII Seminário do IPTSP 2025, Goiânia. Parasitologia, 2025. v. 54.

Radispiel, J.B.; Wobeto, L.R.; Cruz, L.E.A.; Soares, S.A.E; Campos, G.B; Castro, A.M; Neto, J.R.O.S.; Silva, L.D.; Souza, J.Y.; Neves, B.Jr.; Vinaud, M.C.; Bezerra, J.C.B. Tecnologias analíticas: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, ferramenta didática para compreensão de metabolômica na relação parasito-hospedeiro. Apresentação 22° CONPEEX UFG 2025 (Congresso de ensino, pesquisa e extensão).

Wobeto, L.R.; Radispiel, J.B.; Cruz, L.E.A.; Neves, B.J.; Soares, E; Bezerra, J.C.B. Predição de novas moléculas moluscicidas: Inteligência Artificial aplicada à formação de profissionais na descoberta de compostos naturais in silico. Apresentação 22° CONPEEX UFG 2025 (Congresso de ensino, pesquisa e extensão).