

FLAVONOIDES E CURCUMINOIDES – POTENCIAIS ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA ESQUISTOSSOMOSE: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

FLAVONOIDS AND CURCUMINOIDS - ALTERNATIVE THERAPEUTIC POTENTIALS FOR SCHISTOSOMOSIS: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Amanda Cristina Machado Carloto^{1*}, Ingrid Caroline Pinto², Nathália Zerbinatti Ferreira³, João Guilherme Tassoni Bortoloci⁴, Sérgio Paulo Dejato da Rocha⁴, Poliana Camila Marinello¹, Maria Angélica Ehara Watanabe¹, Wander Rogério Pavanelli¹, Ivete Conchon Costa¹, Francisco José Abreu Oliveira¹, Idessânia Nazareth Costa¹, Francine Nesello Melanda⁶

¹ Departamento de Ciências Patológicas, Universidade Estadual de Londrina

² Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Londrina

³ Departamento de Farmacologia, Universidade Federal de Santa Catarina

⁴ Departamento de Anatomia, ICB III, Universidade de São Paulo

⁵ Departamento de Microbiologia, Universidade Estadual de Londrina

⁶ Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Mato Grosso

*Endereço para correspondência: Laboratório de Imunoparasitologia das Doenças Negligenciadas e Câncer, Departamento de Ciências Patológicas. Telefone (43) 3371-4539. Universidade Estadual de Londrina, Rodovia Celso Garcia Cid, Pr 445 Km 380, Campus Universitário, Caixa Postal 10.011. CEP 86057-970, Londrina – Paraná. E-mail: amanda.carloto@gmail.com

RESUMO

A esquistossomose é uma das infecções parasitárias mais prevalentes do mundo. Três espécies principais são causadoras desta doença em seres humanos, *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum* e *S. haematobium*. Atualmente, o praziquantel é o fármaco de escolha para o tratamento da esquistossomose. Entretanto, apesar de sua eficácia, este fármaco não age sobre todas as formas evolutivas do parasito e ocasiona efeitos colaterais ao hospedeiro. Deste modo, nas últimas décadas, intensificou-se a procura de novos compostos para o tratamento da esquistossomose. Portanto, neste trabalho foi realizada uma revisão da literatura quanto as atividades de vários compostos naturais na esquistossomose. Verificou-se que os compostos alpinumisoflavona, cardamonina, curcumina, hesperidina, licoflavona B e quercetina apresentaram alguma atividade esquistomicida, como a mortalidade dos vermes, diminuição da fecundidade e oviposição, separação dos casais, diminuição da atividade motora e alterações tegumentares. Todos os compostos apresentados nesta revisão ainda estão em fase de estudos experimentais e demonstram a possibilidade de serem utilizados como ferramenta alternativa no tratamento da esquistossomose.

Palavras-Chave: *Schistosoma mansoni*, tratamento, flavonoides.

ABSTRACT

The schistosomiasis is one of the most prevalent parasite infections on the world. Three species are this disease's main etiological agents in human beings, *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum* e *S. haematobium*. Recently, praziquantel is the drug of choice for the schistosomiasis treatment. However, in spite of its efficacy, this drug does not act over all parasite's evolutive forms and cause side effects to the host. Thus, on the last decades, the investigation of new compounds for the schistosomiasis treatment has intensified. Therefore, in this work a literature review was performed in terms of the activity of many natural compounds against schistosomiasis. It was verified that the substances alpinumisoflavone, cardamonin, curcumin, hesperidin, licoflavone B e quercetin presented some schistomycide activity, as well as the worm mortality, reducing the fertility and oviposition, couple separation, reduction of the motor activity and integumentary modifictaion. All the compounds presented in this review are in phase of experimental studies and denoted the possibility of being used as na alternative tool on the schistosomiasis treatment.

Key Words: *Schistosoma mansoni*, treatment, flavonoids.

INTRODUÇÃO

A esquistossomose é um problema de saúde pública, acomete cerca de 200

milhões de pessoas em todo o mundo e é considerada uma das principais infecções negligenciadas (1). É causada pelo platelminto pertencente ao gênero

Schistosoma, cujas principais espécies são: *Schistosoma haematobium*, *S. japonicum* e *S. mansoni* (2), amplamente distribuídas no mundo tropical. A espécie *S. haematobium* é encontrada na África Subsaariana causando a esquistossomose urinária (2). As alterações patológicas provenientes da presença dos ovos do parasito relacionam-se à formação de granulomas, ulceração e pseudopólipos nas paredes vesicais e uretrais do hospedeiro, sendo a hematúria um dos sinais característicos dessa infecção. Casos crônicos, entretanto, podem estar associados com carcinoma de células escamosas da bexiga em regiões do Egito e em outras localidades da África (3). A espécie *S. japonicum* é responsável pela esquistossomose hepática, frequentemente encontrada na Ásia. Ovos nos espaços periportais pré-sinusoidais do fígado promovem uma reação inflamatória com consequente deposição de colágeno, acarretando fibrose e hipertensão portal, além de hepatoesplenomegalia (3). *S. mansoni*, encontrada na África e América do Sul, incluindo o Brasil, é responsável pelo quadro de esquistossomose hepática e consequentes processos fibróticos (3).

As alterações patológicas na esquistossomose, na sua maioria, são em decorrência da relação parasito/hospedeiro. Essas alterações são caracterizadas por reações inflamatórias granulomatosas mediadas pelas células T CD4⁺ em resposta à presença de ovos do parasita no tecido onde este se localiza (3-6).

O diagnóstico e o tratamento precoce da esquistossomose são importantes, uma vez que impedem o acometimento de lesões graves, principalmente no fígado, intestino e baço do hospedeiro. Dentre os fármacos disponíveis para o tratamento, a oxamniquina que apresenta propriedades anticolinérgicas e inibe a síntese de ácidos nucleicos do parasito (7,8), foi extensamente utilizada como medida curativa e profilática. No entanto, seu uso foi restringido por apresentar efeitos colaterais que variam de vertigens, sonolência, dores de cabeça até desconforto abdominal, vômito e diarreia (8).

Atualmente, o praziquantel é o fármaco de escolha utilizado no tratamento da esquistossomose em diversos países. Age desregulando a passagem de cátions pela membrana do parasito, estimula a entrada de sódio e cálcio, além de inibir a de

potássio (9). Sabe-se que atua sobre as formas adultas do verme, porém é ineficaz sobre as formas jovens (10). Entretanto, cerca de 90% dos pacientes apresentam efeitos colaterais no trato digestório, entre eles, dor abdominal, náusea e diarreia. São relatados também efeitos adversos no sistema nervoso central, como sonolência, fadiga e vertigem (11). Adicionalmente, o índice de recorrência da esquistossomose após o tratamento é considerável e o aparecimento de vermes resistentes é relatado pela literatura científica (12, 13).

Considerando a gravidade da esquistossomose e os efeitos colaterais apresentados pelos medicamentos disponíveis atualmente, investigações acerca de compostos alternativos na terapêutica desta doença têm sido realizadas no intuito de minimizar os danos ao hospedeiro. Dentre estes, destacam-se os compostos orgânicos polifenólicos (14) e curcuminoides (10).

Diante dessas informações, o objetivo desta revisão foi relatar a utilização dos compostos orgânicos polifenólicos, como flavonoides (14, 15) e curcuminoides (10, 16) que possam ser utilizados como alternativa terapêutica na esquistossomose.

METODOLOGIA

A pesquisa bibliográfica foi realizada com base em literatura especializada em periódicos disponíveis em meio eletrônico. Foram utilizadas as seguintes Bases de Dados: National Center for Biotechnology Information (NCBI), Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), SciELO, Web of Science e Lilacs.

FLAVONOIDES E CURCUMINOIDES EM ESTUDO COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA PARA ESQUISTOSSOMOSE

Flavonoides

Alpinumisoflavona

A alpinumisoflavona é um flavonoide membro do subgrupo de isoflavonoide (17). Pesquisas realizadas com flavonoides na esquistossomose visam tanto a neutralização de cercarias quanto de vermes adultos.

Perrett et al (1995)(18) expuseram cercarias por 30 minutos às concentrações de 0,3 a 20 miligramas/litros de extrato clorofórmico de sementes da planta *Milletia thonningii*, conhecida por suas propriedades molucidas (19, 20). Concentrações maiores que 2,5 mg/l reduziram progressivamente a motilidade das cercarias. Além disso, os autores observaram que todas as concentrações utilizadas tiveram efeito dose-dependente na recuperação de vermes adultos 55 dias após a infecção nos camundongos NMRI.

Em outro estudo, Perrett e colaboradores (1995)(18) administraram 50 mg/l do mesmo extrato via tópica no abdômen de camundongos NMRI, 48 horas antes da exposição ao parasito. Os autores observaram redução no número de vermes adultos nos animais tratados, devido à morte de cercarias durante a penetração na pele dos camundongos, provavelmente decorrente da atividade da alpinumisoflavona, um dos três principais componentes do extrato utilizado.

Lyddiard e colaboradores (2002)(21) comprovaram o mesmo efeito esquistossomicida com imobilização completa de cercarias e miracídeos e morte de formas adultos de *S. mansoni*, após exposição do extrato de *Milletia thonningii* na concentração 50 mg/l. Os autores, em um estudo *in vitro*, atribuíram esse efeito à inibição do transporte de elétrons mitocondriais e do metabolismo energético do parasito. Assim, também foi revelada uma diminuição da atividade motora e redução na sua capacidade osmorregulatória (21).

Cardamonina

Piper aduncum L. (Piperaceae), planta também chamada de “aperta-ruão” e “pimenta-de-macaco”, é utilizada na medicina popular com propriedades antissépticas e anti-inflamatórias (22, 23). A partir de estudos prévios, houve relatos da presença de compostos como chalconas, flavononas e dihidrochalconas em partes aéreas de *P. aduncum* (23).

Carrara e colaboradores (2013)(22) demonstraram que alguns extratos adquiridos de espécies da família Piperaceae apresentam atividade esquistossomicida. Várias espécies de *Piper*, incluindo *P. aduncum*, extraídas em frações de diclorometano (100 microgramas/mililitros),

mostraram atividade esquistossomicida moderada sobre formas adultas de *S. mansoni*. Adicionalmente, outra espécie do gênero *Piper*, *P. amalago*, gerou diminuição da atividade motora dos vermes adultos, bem como separação dos casais, além de maior taxa de mortalidade dos mesmos.

Um dos compostos do *Piper aduncum* L. (Piperaceae) é a cardamonina, um flavonoide pertencente à classe das chalconas atualmente investigada devido à sua baixa toxicidade sistêmica e suas funções biológicas (24). Castro e colaboradores (2015)(25) realizaram um trabalho avaliando a atividade esquistossomicida *in vitro* da cardamonina em vermes adultos de *S. mansoni*. Estes vermes foram mantidos no composto nas concentrações 5 a 50 μ M por 48 horas. Os autores associaram as mudanças no tegumento dos parasitos com redução na atividade da adenosina trifosfato (ATP) difosfohidrolase de *S. mansoni*.

Sabe-se que a ATP difosfohidrolase é uma enzima localizada na superfície do tegumento do parasito, responsável por hidrolisar tri e difosfatos correspondentes à nucleosídeos monofosfatos (26-28). A adenosina difosfato (ADP) é um agregante plaquetário e sua conversão em enzima adenosina monofosfato (AMP) pela ATP difosfohidrolase resulta em inibição da agregação plaquetária. As plaquetas possuem ação citotóxica dependente de IgE. A ação das enzimas difosfohidrolases na superfície do tegumento do verme e o bloqueio da ativação de plaquetas constitui um mecanismo de evasão do parasito frente ao sistema imune do hospedeiro (28, 29). Assim, como a ação da cardamonina está no bloqueio da enzima ATP difosfohidrolase, pode ocorrer ativação do sistema imune do hospedeiro e, conseqüentemente, atividade esquistossomicida.

Licoflavona

A Licoflavona B está inserida na classe das flavonas, é encontrada em plantas como *Glycyrrhiza inflata* (Fabaceae) e apresenta o mesmo mecanismo de ação que a cardamonina em atividade esquistossomicida (26-28).

A atividade deste composto em *S. mansoni* foi comprovada em estudo realizado por Carvalho et al. (2015)(30) utilizando diferentes extratos e concentrações. Os

parasitos apresentaram alterações tegumentares, redução de mobilidade dos vermes e diminuição da deposição de ovos quando utilizado nas concentrações 25 e 10 μM . Licoflavona B causou inibição pronunciada da ATPase e ADPase de *S. mansoni*. Como discutido anteriormente, estas enzimas podem minimizar a resposta imune do hospedeiro, inibir a coagulação do sangue e promover a sobrevivência do parasito (26, 29).

Hesperidina

Hesperidina pertence à subclasse das flavononas, encontrada em frutas cítricas (31). É indicada na prevenção e tratamento de doenças infecciosas por suas propriedades farmacológicas, tais como atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, analgésicas, antivirais, anticancerígenas e imunomoduladoras (15, 32).

Estudos *in vitro* realizados por Allam & Abuelsaad (2014)(9) demonstraram a atividade esquistossomicida da hesperidina contra as formas jovens e vermes adultos de *S. mansoni* na concentração de 200 $\mu\text{g/ml}$. Os autores também relataram neste estudo a mesma atividade *in vivo* da hesperidina nas concentrações 100 e 600 mg/kg . Adicionalmente, El-Aswad & Saked (2014)(32) obtiveram como resultado a redução da carga de vermes e de ovos em tecidos *in vivo*, especialmente quando administrada após à infecção por *S. mansoni*, sugerindo que a fase juvenil é mais susceptível. Assim, a hesperidina associada ao praziquantel demonstra efeito promissor, já que este tem efeito proeminente em vermes adultos.

Este composto é capaz de atuar também no sistema imunológico do hospedeiro atenuando a patologia hepática gerada por *S. mansoni*. Isto ocorre devido ao aumento dos níveis séricos de Interleucina-10 (IL-10), citocina responsável pela inibição de macrófagos e células dendríticas, reduzindo assim os danos gerados pelos ovos do parasito no tecido hepático. Além disso, a diminuição de IL-12 e fator de necrose tumoral (TNF- α) promovem, respectivamente, diminuição de fibrose hepática e formação inicial de granulomas de *Schistosoma* (9, 32).

Quercetina

Quercetina é um flavonoide encontrado nas formas agliconas, glicosídeos ou flavolignanas, comumente encontrado em maçãs, cebolas e alcaparras. Apresenta atividade antioxidante, anti-hipertensiva, anti-inflamatória, antimicrobiana e antiprotozoária e também anti-helmíntica (33, 34).

Investigações relacionadas à atividade esquistossomicida *in vitro* de produtos naturais em *S. mansoni* revelaram que a quercetina aglicona não foi capaz de matar os vermes, mas promoveu redução moderada da sua atividade motora em concentrações maiores que 50 $\mu\text{g/ml}$ (14). Já a quercetina glicosada, chamada de quercetrina, causou morte significativa e redução na atividade motora dos parasitos na concentração de 100 $\mu\text{g/ml}$ (35).

Além disso, a quercetina foi identificada como inibidor seletivo da enzima catabolizante de nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidada (NAD⁺) de *S. mansoni* (SmNACE), localizada no tegumento do parasito adulto e presumivelmente envolvida na sua sobrevivência pela evasão do sistema imunológico do hospedeiro, (35) que vem sendo atribuída a dois processos principais: a indução de apoptose de subpopulações de linfócitos T naive induzidas por NAD⁺, e a formação de ADP-ribose cíclico, um mensageiro de mobilização de Ca²⁺ produzido pelo NAD⁺ que está envolvido em muitas vias celulares incluindo quimiotaxia de neutrófilos e células dendríticas (36).

Curcuminoides

Curcumina

A curcumina é um composto fenólico isolado da classe dos curcuminoides. É o constituinte principal da raiz da cúrcuma longa, vulgarmente denominado de cúrcuma, utilizado principalmente como tempero ou corante na medicina chinesa e Ayurvédica (37).

Estudos demonstraram que a curcumina apresenta propriedades antioxidante (38, 39), anti-inflamatória (40, 41), anticarcinogênica (42-44) e antidiabética (45). Além disso, também apresenta atividade *in vitro* contra protozoários como *Leishmania donovani* (46), *Giardia lamblia* (47), *Trypanosoma brucei* (48) e *Plasmodium* spp. (46).

Alguns autores relataram atuação deste composto sob formas parasitárias de *Schistosoma* (10, 49). A curcumina além de agir diretamente sob o parasito é capaz de reduzir quadros de hepatoesplenomegalia ocasionados pela deposição de ovos no fígado, como foi observado em estudos *in vivo* (10, 48, 50, 51).

Sabe-se que, *in vitro*, a curcumina atua sobre a via de degradação ubiquitina-proteassoma em espécies de *S. mansoni* (49) e *S. japonicum* (10). Esse mecanismo foi caracterizado para *S. mansoni* utilizando MG132, um composto inibidor de proteassoma clássica. Na esquistossomose experimental, mostrou-se que este inibidor foi capaz de reduzir o número de esquistossômulos no pulmão e, conseqüentemente, a carga parasitária e eliminação de ovos em camundongos infectados (52). De maneira similar, a imunobiologia molecular de *Schistosoma* sp. e a ação exercida pela curcumina, de forma indireta, também foi relatada por Morais et al. (2013)(53) demonstrando alterações na morfologia, desenvolvimento e ciclo celular do parasito.

Estudos realizados por Allam (2009) (50) utilizando camundongos infectados com *S. mansoni* e submetidos ao tratamento com 400 mg/kg de curcumina, demonstraram que, após oito semanas, houve redução do peso do fígado desses animais, bem como o volume dos granulomas e colágeno hepático.

REFERÊNCIAS

- (1) PEARCE, E.; MACDONALD, A. S. The immunobiology of schistosomiasis. **Nature Reviews Immunology**, v. 2, n. 7, p. 499-511, 2002.
- (2) HU, W., BRINDLEY, P. J.; MCMANUS, D. P.; FENG, Z.; HAN, Z. Schistosometranscriptomes, new insights into the parasite and schistosomiasis. **Trends in Molecular Medicine**, v. 10, p.217-225, 2004.
- (3) GRYSEELS, B.; POLMAN, K.; CLERINX, J.; KESTENS, L. Human schistosomiasis. **The Lancet**, 368: 1106-18, 2006.
- (4) WARREN, K. S.; MAHMOUD, A. A.; CUMMINGS, P.; MURPHY, D. J.; HOUSER, H. B. *Schistosomamansoni* in Yemini in California: duration of infection, presence of disease, therapeutic management. **American Journal**

Níveis de enzimas hepáticas apresentaram valores semelhantes ao grupo controle. Os mecanismos de redução de danos hepáticos provavelmente relacionam-se aos efeitos imunomoduladores exercidos pela curcumina, uma vez que este composto promove a redução da liberação de citocinas pró-inflamatórias.

Análises *in vitro* também foram realizadas Luz et al. (2011)(51) associando a curcumina com nanopartículas de PLGA ou poli(ácido lático-co-ácido glicólico), que é um poli(éster) com propriedades degradáveis, promovendo a liberação gradual do fármaco (54). Os autores testaram o efeito dos compostos em *S. mansoni* utilizando as concentrações de 50 e 100 µM. A associação dos compostos promoveu separação dos casais, diminuição da atividade motora e morte de 100% dos parasitos.

CONCLUSÃO

Diante da relevância clínico-epidemiológica em âmbito mundial da esquistossomose e das complicações geradas pelo tratamento convencional, investigações devem ser propostas acerca de novas terapêuticas para esta parasitose. Neste contexto, esta revisão está apresentando a utilização de compostos naturais como alternativa.

- (5) IACOMINI, J.; RICKLAN, D. E.; STADECKER, M. J. T cells expressing the gamma delta T cell receptor are not required for egg granuloma formation in schistosomiasis. **European Journal of Immunology**, v.25, p.884-888, 1995.
- (6) HERNANDEZ, H. J.; WANG, Y.; TZELLAS, N.; STADECKER, M. J. Expression of class II, but not class I, major histocompatibility complex molecules is required for granuloma formation in infection with *Schistosomamansoni*. **European Journal of Immunology**, v.27, p.1170-1176, 1997.
- (7) PICA-MATTOCCIA, L.; CIOLI, D.; ARCHER, S. Binding of oxamniquine to the DNA of schistosomes. **Transactions**

- of the **Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 83, n. 3, p. 373-376, 1989.
- (8) CIOLI, D.; PICA-MATTOCCIA, L.; ARCHER, S. Antischistosomal drugs: past, present... and future?. **Pharmacology&therapeutics**, v. 68, n. 1, p. 35-85, 1995.
- (9) ALLAM, G.; ABUELSAAD, A. S. A. *In vitro* and *in vivo* effects of hesperidin treatment on adult worms of *Schistosomamansoni*. **Journal of Helminthology**, v.9. p.1-9, 2014.
- (10) CHEN, Y. Q.; XU, Q. M.; LI, X. R.; YANG, S. L.; ZHU-GE, H. X. *In vitro* evaluation of schistosomicidal potential of curcumin against *Schistosomajaponicum*. **Journal of Asian Natural ProductsResearch**, v.14, p.1064–1072, 2012.
- (11) GRYSCHKEK, R. C. B.; CARVALHO, S. A.; AMATO-NETO, V. Tratamento da esquistossomose mansoni com praziquantel em duas doses únicas diárias consecutivas. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v.2, p.100-102, 2004.
- (12) MAHMOUD, T. Y.; RIZK, S. M.; MAGHRABY, A. S.; SHAHEEN, A. A. Propolis enhance the effectiveness of praziquantel in experimental schistosomiasis: biochemical and histopathological study. **Parasitology Research**, v.113, p.4513-4523, 2014.
- (13) ZHANG, S. M.; COULTAS, K. A. Identification of plumbagin and sanguinarine as effective chemotherapeutic agents for treatment of schistosomiasis. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v.3, p.28-34, 2013.
- (14) BRAGUINE, C. G.; BERTANHA, C. S.; GONÇALVES, U. O.; MAGALHÃES, L. G.; RODRIGUES, V.; GIMENEZ, V. M. M.; GROppo, M.; SILVA, M. L. A.; CUNHA, W. R.; JANUÁRIO, A. H.; PAULETTI, P. M. Schistosomicidal evaluation of flavonoids from two species of *Styrax* against *Schistosomamansoni* adult worms. **Pharmaceutical Biology**, v.50, p.925–929, 2012.
- (15) MOHARM, I. M.; FAHMY, A.; MAHGOUB, A.; EL-ENAIN, G.; MAGDY, M.; RADY, A.; NAGY, F.; ALY, I. Study of the prophylactic and hepatoprotective Effects of Hesperidin on Murine Schistosomiasis mansoni. **Global Veterinaria**, v.14, p.382-392, 2015.
- (16) MORAIS, E. R.; OLIVEIRA, K. C.; MAGALHÃES, L. G.; MOREIRA, E. B. C.; VERJOVSK-ALMEIDA S.; RODRIGUES V. Effects of curcumin on the parasite *Schistosomamansoni*: A transcriptomic approach. **Molecular & Biochemical Parasitology**, v.187, p. 91-97, 2013.
- (17) NAMKOONG, S.; KIM, T. J.; JANG, I. S.; KANG, K. W.; OH, W. K.; PARK, J. Alpinumisoflavone Induces Apoptosis and Suppresses Extracellular Signal-Regulated Kinases/Mitogen Activated Protein Kinase and Nuclear Factor-κB Pathways in Lung Tumor Cells. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v.34, p.203-208, 2011.
- (18) PERRETT, S.; WHITFIELD, P. J.; SANDERSON, L.; BARTLETT A. The plant molluscicide *Millettia thonningii* (Leguminosae) as a topical antischistosomal agent. **Journal of Ethnopharmacology**, v.47, p.49-54, 1995.
- (19) TANG, S.; SH; WHITFIELD, P.; J.; PERRETT, S. Activity of the molluscicidal plant *Millettia thonningii* (Leguminosae) toward *Biomphalaria glabrata* eggs. **The Journal of parasitology**, p. 833-835, 1995.
- (20) ABBIW, D. Useful plants of Ghana: West African uses of wild and cultivated plants. **Intermediate Technology Publications and the Royal Botanic Gardens**. Intermediate Technology Publications and The Royal Botanic Gardens: Kew, 1990.
- (21) LYDDIARD, J. R. A.; WHITFIELD, P. J.; BARTLETT, A. Antischistosomal bioactivity of isoflavonoids from *Millettia thonningii* (Leguminosae). **Journal of Parasitology**, v.88, p.163–170, 2002.
- (22) CARRARA, V. S.; VIEIRA, S. C. H., DE PAULA, R. G.; RODRIGUES, V.; MAGALHAES, L. G.; CORTEZ, D. A. G.; DA SILVA FILHO, A. A. *In vitro* schistosomicidal effects of aqueous and dichloromethane fractions from leaves and stems of Piper species and the isolation of an active amide from *P. amalago* L. (Piperaceae). **Journal of Helminthology**, v. 88, p.1–6, 2013.

- (23) MORANDIM, A. D. A.; KATO, M. J.; CAVALHEIRO, A. J.; FURLAN, M. Intraspecific variability of dihydrochalcone, chromenes and benzoic acid derivatives in leaves of *Piper aduncum* L. (Piperaceae). **African Journal of Biotechnology**, v.8, p.2157–2162, 2009.
- (24) HE, W.; LI, Y.; LIU, J.; HU, Z.; CHEN, X. Specific interaction of chalcone-protein: Cardamonin binding site II on the human serum albumin molecule. **Biopolymers**, v.79, p.48-57, 2005.
- (25) CASTRO, C. C. B.; COSTA, P. S.; LAKTIN, G. T.; DE CARVALHO, P. H. D.; GERALDO, R. B.; DE MORAES, J.; PINTO, P. L. S.; COURI, M. R. C.; PINTO, P. F.; DA SILVA FILHO, A. A. Cardamonin, a schistosomicidalchalconefrom *Piper aduncum* L. (Piperaceae) thatinhibits *Schistosoma mansoni* ATP diphosphohydrolase. **Phytomedicine**, v.22, p.921–928, 2015.
- (26) VASCONCELOS, E. G.; NASCIMENTO, P. S.; MEIRELLES, M. N. L.; VERJOVSKI-ALMEIDA, S.; FERREIRA, S. T. Characterization and localization of an ATP-diphosphohydrolase on the external surface of the tegument of *Schistosomamansoni*. **Molecular and Biochemistry Parasitology**, v.58, p.205-214, 1993.
- (27) VASCONCELOS, E. G.; FERREIRA, S. T.; CARVALHO, T. M.; SOUZA, W.; KETTLUN, A. M.; MANCILLA, M.; VALENZUELA, M. A.; VERJOVSKI-ALMEIDA, S. Partial purification and immunohistochemical localization of ATP diphosphohydrolase from *Schistosomamansoni*. Immunological cross-reactivities with potato apyrase and *Toxoplasma gondii* nucleoside triphosphate hydrolase. **Journal of Biological Chemistry**, v.271, p.22139–22145, 1996.
- (28) DEMARCO, R.; KOWALTOWSKI, A. T.; MORTARA, R. A.; VERJOVSKI-ALMEIDA, S. Molecular characterization and immunolocalization of *Schistosomamansoni* ATP-diphosphohydrolase. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.307, p.831–838, 2003.
- (29) DA'DARA, A. A.; BHARDWAJ, R.; SKELLY, P. J. Schistosomeapyrase SmATPDase1, but not SmATPDase2, hydrolyses exogenous ATP and ADP. **PurinergicSignal**, v.10, p.573–580, 2014.
- (30) CASTRO, C. C. B.; COSTA, P. S.; LAKTIN, G. T.; DE CARVALHO, P. H. D.; GERALDO, R. B.; DE MORAES, J.; PINTO, P. L. S.; COURI, M. R. C.; PINTO, P. F.; DA SILVA FILHO, A. A. Cardamonin, a schistosomicidalchalconefrom *Piper aduncum* L. (Piperaceae) thatinhibits *Schistosoma mansoni* ATP diphosphohydrolase. **Phytomedicine**, v.22, p.921–928, 2015.
- (31) BARTHE G. A.; JOURDAN P. S.; MCINTOSH C. A.;MANSELL R. L. Radioimmunoassay for the quantitative determination of hesperidin and analysis of its distribution in *Citrus sinensis*. **Phytochemistry**, v.27, p.249-54, 1988.
- (32) EL-ASWAD, B. E. D. W.; SADEK, G. S. Parasitological, pathological and immunological effects of hesperidin treatment on murine schistosomiasismansoni. **Life Science Journal**, v.11, p.840-855, 2014.
- (33) BISCHOFF, S. C. Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 11, n. 6, p. 733-740, 2008.
- (34) DODSON, H. C.; LYDA, T. L.; CHAMBERS, J. W.; MORRIS, M. T.; CHRISTENSEN, K. A.; MORRIS, J. C. Quercetin, a fluorescent bioflavanoid, inhibits Trypanosomabrucei hexokinase 1. **Experimental Parasitology**, v.127, p.423–428, 2011.
- (35) CUNHA, N. L.; UCHÔA, C. J. M.; CINTRA, L. S.; SOUZA, H. C.; PEIXOTO, J. A.; SILVA, C. P.; MAGALHÃES, L. G.; GIMENEZ, V. M. M.; GROppo, M.; RODRIGUES, V.; SILVA-FILHO, A. A.; SILVA, M. L. A.; CUNHA, W. R.; PAULETTI, P. M.; JANUÁRIO, A. H. *In Vitro*SchistosomicidalActivity of Some Brazilian Cerrado SpeciesandTheirIsolatedCompounds. **Evidence-Based Complementary and**

- Alternative Medicine**, v.2012, p.1-8, 2012.
- (36) KUHN, I. Identification by high-throughput screening of inhibitors of *Schistosomamansonii* NAD⁺ catabolizing enzyme. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 18, n. 22, p. 7900-7910, 2010.
- (37) HATCHER, H.; PLANALP R.; CHO J.; TORTI F.M.; TORTI S.V.; Curcumin from ancient medicine to current clinical trials. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v.65, p.1631-1652, 2008.
- (38) YADAV, V.S.; MISHRA, K.P.; SINGH, D.P.; MEHROTRA, S.; SINGH, V.K. Immunomodulatory effects of curcumin. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v.27, p. 485-497, 2005.
- (39) WEI,Q.Y.; CHEN, W.F.; ZHOU, B.; YANG, L.; LIU, Z.L.; Inhibition of lipid peroxidation and protein oxidation in rat liver mitochondria by curcumin and its analogues. **BiochimicaetBiophysicaActa**, v.1760, p. 70-77, 2006.
- (40) CHAINANI, W.; Safety and anti-inflammatory of curcumin, a component of tumeric (*Curcumin longa*). **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v.9, p.161-168, 2003.
- (41) WOO, H.M.; KANG, J.H.; KAWADA, T.; YOO, H.; SUNG, M.K.; YU, R.; Active spice-derived components can inhibit inflammatory responses os adipose tissue in obesity suppressing inflammatory action of macrophages and release of monocyte chemoattractant protein-1 from adipocytes. **Life Science**, v.80, p.926-931, 2007.
- (42) MUKHOPADHYAY, A.; BANERJEE, S.; STAFFORD, L.J.; XIA, C.; LIU, M.; AGGARWAL, B. B.; Curcumin-induced suppression of cell proliferation correlates with down-regulation of cyclin D1 expression and CDK4-mediated retinoblastoma protein phosphorylation. **Oncogene**, v.21, p. 8852-8861, 2002.
- (43) AGGARWAL, B.B.; KUMAR, A.; BHARTI, A.C.; Anticancer potential of curcumin, preclinical and clinical studies. **Anticancer Research**, v.23, p.363-398, 2003.
- (44) DEVASENA, T.; RAJASEKARAN, K.N.; GUNASEKARAN, G.; VISWANATHAN, P.; MENON, V.P.; Anticarcinogenic effect of bis-1,7-(2-hydroxyphenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dione a curcumin analog on DMH-induced colon cancer model. **Pharmacology Research**, v.47, p. 133-140, 2003.
- (45) SRINIVASAN, A.; MENON,V.P.; Protection of pancreatic b-cell by the potential antioxidantebis-o-hydroxycinnamoymethane, analogue of natural curcuminoidinexperimental diabetes.**Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v.6, p.327-333, 2003.
- (46) DAS, R.; ROY, A.; DUTTA, N.; MAJUNDER, H. K. Reactive oxygen species and imbalance of calcium homeostasis contributes to curcuminiduced programmed cell death on *Leishmaniadonovani*. **Apoptosis**, v.13, p.867-882, 2008.
- (47) PÉREZ-ARRIAGA, L.; MENDOZA-MAGAÑA, M.L.; CORTÉS-ZÁRATE, R.; CORONA-RIVERA, A.; BOBADILLA-MORALES, L.; TROYO-SANROMÁN, R.; RAMÍREZ-HERRERA, M.A.; Cytotoxic effect of curcumin on *Giardia lamblia*trophozoites. **ActaTropica**, v. 98, p.152-161, 2006.
- (48) NOSE, M.; KOIDE, T.; OGIHARA Y.; YABU, Y.; OHTA, N.; NOSE, M.; KOIDE T.; OGIHARA, Y.; YABU, Y.; OHTA, N.; Trypanocidal effects of curcumin *in vitro*. **BiologicalandPharmaceuticalBulletin**, v. 21, p.643-645, 1998.
- (49) MAGALHÃES, L. G.; MACHADO, C. B.; MORAIS, E. R.; MOREIRA, E. B.; SOARES, C. S.; DA SILVA, S. H. et al. In vitro schistosomicidal activity of curcumin against *Schistosomamansonii*adult worms. **Parasitology Research**, v.104: 1197-201, 2009.
- (50) ALLAM, G.; Immunomodulatory effects of curcumin treatment on murine schistosomiasismansonii. **Immunobiology**, v.214, p. 712-727, 2009.
- (51) LUZ, P. P.; MAGALHÃES, L. G.; PEREIRA, A. C.; CUNHA, W. R.; RODRIGUES, V.; ANDRADE E SILVA, M. L.; Curcumin-loadedinto PLGA nanoparticles. **Parasitology Research**, v.110, p.593-598, 2012.

- (52) GUERRA-SA, R. et al. *Schistosomamansonii*: functional proteasomes are required for development in the vertebrate host. **Experimental parasitology**, v. 109, n. 4, p. 228-236, 2005.
- (53) MORAIS, E. R.; OLIVEIRA, K. C.; MAGALHÃES, L. G.; MOREIRA, E. B. C.; VERJOVSK-ALMEIDA S.; RODRIGUES V. Effects of curcumin on the parasite *Schistosomamansonii*: A transcriptomic approach. **Molecular & Biochemical Parasitology**, v.187, p. 91-97, 2013.
- (54) HILLERY, A.; LLOYD, A. W.; SWARBRIK, J. **Drug Delivery, Targeting: Pharmacists and Pharmaceutical Scientists**, ed. Taylor e Francis, London, 2001..

Enviado: 16/01/2017
Revisado: 06/06/2019
Aceito: 03/08/2019