

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

LAÍS DE CASTRO CARVALHO SILVA

**EFEITO DE NANOPARTÍCULAS NO TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE
USANDO PRAZIQUANTEL COMO REFERÊNCIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA DE EVIDÊNCIA PRÉ-CLÍNICA**

ALFENAS/MG

2024

LAÍS DE CASTRO CARVALHO SILVA

**EFEITO DE NANOPARTÍCULAS NO TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE
USANDO PRAZIQUANTEL COMO REFERÊNCIA: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA DE EVIDÊNCIA PRÉ-CLÍNICA**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Marcos José Marques

ALFENAS/MG

2024

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Silva, Laís de Castro Carvalho.

Efeito de nanopartículas no tratamento da esquistossomose usando praziquantel como referência: uma revisão sistemática de evidência pré-clínica / Laís de Castro Carvalho Silva. - Alfenas, MG, 2024.

84 f. : il. -

Orientador(a): Marcos José Marques.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2024.

Bibliografia.

1. Infecção por *Schistosoma*. 2. Efeito terapêutico. 3. Sistemas de liberação de fármacos por nanopartículas. I. Marques, Marcos José, orient. II. Título.

LAÍS DE CASTRO CARVALHO SILVA

"EFEITO DE NANOPARTÍCULAS NO TRATAMENTO DA ESQUISTOSSOMOSE USANDO PRAZIQUANTEL COMO REFERÊNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE EVIDÊNCIA PRÉ-CLÍNICA"

O Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação da Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Ciências Farmacêuticas

Aprovada em: 08 de março de 2024.

Prof. Dr. Marcos José Marques Presidente da Banca Examinadora

Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Prof. Dr. Luiz Cosme Cotta Malaquias

Instituição: Universidade Federal de Alfenas

Profa. Dra. Flávia Chiva de Carvalho

Instituição: Universidade Federal de Alfenas



Documento assinado eletronicamente por **Marcos José Marques, Professor do Magistério Superior**, em 22/03/2024, às 13:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1207645** e o código CRC **88F5BCAE**.

AGRADECIMENTOS

Declaro meus agradecimentos ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alfenas e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). Agradeço também ao Prof. Dr. Marcos José Marques, por me orientar neste trabalho, e aos colaboradores Prof. Dr. Rômulo Dias Novaes e Dr. Luis Felipe Cunha dos Reis.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

A esquistossomose é considerada uma das várias doenças tropicais negligenciadas, causada por vermes do gênero *Schistosoma*. O tratamento recomendado pela OMS é realizado com o medicamento praziquantel. Este medicamento possui baixa solubilidade e apresenta rápida metabolização pelo organismo em um composto menos ativo. Uma estratégia que vem sendo estudada para melhorar a biodisponibilidade de medicamentos pouco solúveis são as nanopartículas. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática de estudos *in vivo*, utilizando a metodologia PRISMA 2020. Para tanto foi feita uma comparação do tratamento experimental com praziquantel nanoestruturado (NE-PZQ) ao fármaco de referência, o praziquantel livre (L-PZQ), para verificar um eventual aumento da efetividade no tratamento da esquistossomose. A busca pelos artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Embase, Scopus e Web of Science. No total de 1.751 artigos analisados, 12 foram incluídos na revisão, os quais avaliaram nanopartículas dos tipos lipossoma, nanolipossoma funcionalizado com anticorpo, niossoma, nanocarreador de argila e de sílica, nanocápsula lipídica, nanopartícula lipídica sólida, carreador lipídico nanoestruturado e nanocristais, com o ativo praziquantel. Foram avaliados parâmetros parasitológicos, histopatológicos, farmacocinéticos e toxicológicos. No contexto geral, os dados parasitológicos demonstram que o tratamento com NE-PZQ proporcionou redução tanto a carga total de vermes quanto a carga tecidual de ovos. Os resultados do tratamento com NE-PZQ também demonstram uma alteração do perfil de oograma, com aumento de ovos mortos e diminuição de ovos imaturos e maduros. Nos parâmetros histopatológicos, o tratamento com NE-PZQ apresentou redução no número e diâmetro de granulomas quando comparado com L-PZQ. Os parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos demonstram que NE-PZQ possui maior biodisponibilidade e menor toxicidade. Portanto, os artigos revisados demonstraram a possibilidade de melhora na atividade do PZQ pela utilização de nanopartículas, assim como foi evidenciado que o tipo de carga das nanopartículas pode influenciar no desfecho dos parâmetros analisados. A melhora da eficácia terapêutica foi reafirmada pelos fatores farmacocinéticos, resultando em maior biodisponibilidade. Mesmo com o prolongamento no tempo de permanência na circulação sistêmica, as nanopartículas demonstraram um perfil de menor toxicidade.

Palavras-chave: infecção por *Schistosoma*; efeito terapêutico; sistemas de liberação de fármacos por nanopartículas.

ABSTRACT

Schistosomiasis is one of the several neglected tropical diseases caused by *Schistosoma* sp. The treatment recommended by WHO is conducted with the drug praziquantel. This drug has low solubility and is quickly metabolized into a less active compound. On the other hand, nanoparticles have been studied to improve bioavailability of poorly soluble drugs. In this sense, the objective of this work was to perform a systematic review of *in vivo* studies, using the PRISMA 2020 methodology. We compared experimental treatments using nanostructured praziquantel (NE-PZQ) and the reference drug, free praziquantel (F-PZQ), to verify whether there was higher effectiveness in the treatment of schistosomiasis. The search was carried out in PubMed, Embase, Scopus and Web of Science databases. From 1186 articles analyzed, 12 were included in this review, which evaluated praziquantel-loaded nanoparticles of liposome type, nanoliposome functionalized with antibody, niosome, clay and silica nanocarrier, lipid nanocapsule, solid lipid nanoparticle, nanostructured lipid carrier and nanocrystals. Parasitological, histopathological, pharmacokinetic and toxicological parameters were evaluated. In the general context, NE-PZQ provided greater efficacy than F-PZQ, significantly reducing both worm and tissue egg load. Treatment with NE-PZQ also demonstrated a change in oogram profile, with an increase in dead eggs and a decrease in immature and mature eggs. NE-PZQ reduced number and diameter of granulomas when compared with F-PZQ. Additionally, NE-PZQ has greater bioavailability and lower toxicity than F-PZQ. Therefore, the reviewed articles demonstrated the possibility of improving PZQ activity through the use of nanoparticles, as well as showing that the type of nanoparticle charge can influence the outcome of the analyzed parameters. The improvement in therapeutic efficacy was reaffirmed by pharmacokinetic factors, resulting in greater bioavailability and a lower toxicity profile, even with the prolongation of the time spent in systemic circulation.

Keywords: *Schistosoma* infection; therapeutic effect; nanoparticle drug delivery systems.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fórmula estrutural do praziquantel	16
Figura 2- Tipos de nanopartículas abordadas na revisão.....	20
Figura 3- Etapas de uma revisão sistemática.....	29
Figura 4- Fluxograma de trabalho PRISMA	31
Figura 5- Fluxograma de trabalho PRISMA- atualização da revisão.....	32
Figura 6- Avaliação do risco de viés dos artigos incluídos na revisão.....	60
Figura 7- Fluxograma de trabalho - busca para o termo ciclodextrina.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Resultado da confiabilidade entre avaliadores obtido da seleção independente de artigos de estudos pré-clínicos com base nos itens de relato preferidos para revisões sistemáticas e metanálises (PRISMA Statement)	33
Tabela 2-	Dados gerais dos artigos incluídos na revisão sistemática	34
Tabela 3-	Modelo e desenho experimental dos artigos incluídos na revisão sistemática ...	35
Tabela 4-	Tratamentos realizados nos experimentos dos artigos incluídos na revisão sistemática	39
Tabela 5-	Parâmetros parasitológicos avaliados pelos artigos incluídos na revisão sistemática	45
Tabela 6-	Parâmetros histopatológicos avaliados pelos artigos incluídos na revisão sistemática	54
Tabela 7-	Parâmetros farmacocinéticos avaliados pelos artigos incluídos na revisão sistemática	57
Tabela 8-	Parâmetros toxicológicos avaliados pelos artigos incluídos na revisão sistemática	58

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	OBJETIVOS	14
1.1.1	Objetivo geral	14
1.1.2	Objetivos específicos	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	PRAZIQUANTEL	15
2.2	NANOPARTÍCULAS	17
2.2.1	Lipossoma, nanolipossoma funcionalizado e niossoma	17
2.2.2	Nanocarreador de argila montmorilonita (MMT) e nanocarreador de sílica	18
2.2.3	Nanocápsula lipídica	18
2.2.4	Nanopartícula lipídica sólida	19
2.2.5	Carreador lipídico nanoestruturado	19
2.2.6	Nanocristais	19
2.3	FERRAMENTAS DA REVISÃO	20
2.3.1	Diretriz de relatório PRISMA	20
2.3.2	PROSPERO	21
2.3.3	Mendeley <i>Reference Manager</i>	21
2.3.4	Coefficiente <i>Kappa</i>	21
2.3.5	Estratégia PICO	22
2.3.6	Ferramenta de SYRCLE	22
2.3.7	Metanálise	22
3	METODOLOGIA	24
3.1	PERGUNTA ORIENTADORA, BASES DE DADOS E FLUXOGRAMA DE TRABALHO PRISMA	24
3.2	FILTROS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	24
3.3	TRIAGEM DE REGISTROS E RECUPERAÇÃO DE ESTUDOS RELEVANTES	25
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	26
3.5	EXTRAÇÃO DE DADOS E RISCO DE VIÉS	26
3.6	SÍNTESE DE DADOS E METANÁLISE	28
4	RESULTADOS	30
4.1	FLUXOGRAMA DE TRABALHO PRISMA	30
4.2	DADOS GERAIS, MODELO E DESENHO EXPERIMENTAL	33
4.3	TRATAMENTOS	37

4.4	DESFECHO PRIMÁRIO	41
4.4.1	Parâmetros parasitológicos.....	41
4.4.2	Parâmetros histopatológicos.....	43
4.5	DESFECHO SECUNDÁRIO.....	55
4.5.1	Parâmetros farmacocinéticos	55
4.5.2	Parâmetros toxicológicos	55
4.6	AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	59
4.7	BUSCA PARA O TERMO CICLODEXTRINA.....	61
5	DISCUSSÃO	62
6	CONCLUSÕES	69
	REFERÊNCIAS	70
	APÊNDICE A	81
	APÊNDICE B	84

1 INTRODUÇÃO

A esquistossomose é considerada uma das várias doenças tropicais negligenciadas. É causada por infecção parasitária de vermes das espécies *Schistosoma* sp., que pertencem ao filo Platyelmintho e à classe Trematoda. Há estimativas que mostram que, mundialmente, pelo menos 251,4 milhões de pessoas precisaram de tratamento preventivo em 2021. Observa-se a prevalência da doença em áreas tropicais e subtropicais, especialmente em comunidades de baixo desenvolvimento econômico, sem acesso a água potável e saneamento adequado (Nelwan, 2019; WHO, 2023).

Evidências sugerem que os ovos de *Schistosoma* sejam a causa da patogenia da doença (Burke *et al.*, 2009). Muitos dos ovos produzidos não são excretados e se alojam de modo permanente no intestino ou no fígado, nos casos de infecções por *S. mansoni* e *S. japonicum*, e na bexiga e sistema urogenital, no caso de infecção por *S. haematobium*. Uma vez alojados, os ovos induzem uma resposta imunológica via linfócitos e eosinófilos e, alternativamente, macrófagos; formando os granulomas e induzindo uma inflamação crônica que leva às manifestações da esquistossomose (Pearce; MacDonald, 2002).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda uma dose única de 40 mg/kg de praziquantel (PZQ) contra todas as espécies de *Schistosoma* (Zwang; Olliaro, 2014). São três as principais ações do PZQ sobre os vermes: contração muscular, lesão do tegumento e alterações metabólicas (Katz, 2008). Porém esse mecanismo de ação não abrange vermes imaturos presentes no organismo no momento do tratamento (Munisi *et al.*, 2017). Por isso, o tratamento precisa ser repetido após 2 a 4 semanas para aumentar a eficácia (CDC, 2020).

Após mais de 40 anos de uso, o PZQ continua sendo o fármaco de escolha para o tratamento e quimioprofilaxia preventiva da esquistossomose. Por ser considerado eficaz, possuir bons níveis de tolerância e segurança, excelente aceitabilidade pelos pacientes, fácil administração e baixo custo, ainda é utilizado amplamente (Hegazy *et al.*, 2018; Thétiot-Laurent *et al.*, 2013; WHO, 2023; Xiao; Sun; Chen, 2018). Uma futura resistência ao PZQ não pode ser descartada, pois pode haver risco associado à dependência de um único medicamento. Esse potencial de desenvolvimento de resistência ou eficácia incompleta do PZQ destacam ainda mais a necessidade de continuar pesquisas para desenvolver novos compostos ou formulações aprimoradas de PZQ (McManus *et al.*, 2018).

Levando isso em consideração, as nanopartículas se tornaram uma tecnologia promissora dentro do campo biomédico, e isso ocorreu devido às suas características únicas como a relação volume-superfície, controle de forma e tamanho (Rathor *et al.*, 2017; Priyadarsini; Mukherjee; Mishra, 2018). Estão sendo estudadas para melhorar o diagnóstico de doenças e a especificidade do tratamento, podendo superar limitações de entrega convencional, como biodistribuição (Mitchell *et al.*, 2021). As nanopartículas têm o potencial de melhorar a estabilidade e solubilidade de ativos encapsulados, promover o transporte através das membranas e prolongar os tempos de circulação para aumentar a segurança e eficácia (Blanco; Shen; Ferrari, 2015; Kou *et al.*, 2018).

Um número expressivo de agentes terapêuticos tem sido desenvolvido utilizando a tecnologia de nanopartículas nas últimas décadas, os quais são explorados na terapêutica de doenças como diabetes, câncer, alergias e infecções por microrganismos (Youns; D Hoheisel; Efferth, 2011). Com relação às doenças parasitárias esta realidade não é diferente. Variadas formulações foram testadas (lipossomas, nanopartículas de lipídios sólidos, nanosuspensões e nanopartículas poliméricas) contra doenças parasitárias como esquistossomose, leishmaniose, malária, doença de Chagas, entre outras, segundo estudos realizados por Date, Joshi e Patravale (2007) e por Sun *et al.* (2019).

Frente a esse contexto, verificamos a necessidade de realizar uma revisão sistemática envolvendo o tratamento da esquistossomose utilizando nanopartículas. Revisões sistemáticas são importantes, mesmo envolvendo estudos com experimentos *in vivo*, pois todas as evidências de pesquisa relevantes para uma questão específica, são identificadas, avaliadas e sintetizadas para tirar conclusões baseadas em evidências sobre segurança e eficácia de tratamentos. No caso desse trabalho, a pergunta é se animais infectados por *Schistosoma* sp. e tratados com formulações nanoestruturadas de PZQ mostram diferenças em parâmetros parasitológicos comparados a animais infectados não tratados ou tratados com L-PZQ? Compararemos, portanto o tratamento experimental utilizando praziquantel nanoestruturado (NE-PZQ) ao fármaco de referência, o praziquantel livre (L-PZQ), para assim analisarmos se há aumento da eficácia no tratamento da esquistossomose, melhora da farmacocinética do PZQ e perfil toxicológico das nanopartículas (Hooijmans *et al.*, 2014a).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão sistemática sobre o efeito de nanopartículas carregadas com praziquantel (PZQ) no tratamento experimental da esquistossomose.

1.1.2 Objetivos específicos

- a) Mapear os principais tipos de nanopartículas utilizados em formulações nanoestruturadas no tratamento da esquistossomose;
- b) Estabelecer as características físico-químicas das formulações nanoestruturadas no tratamento da esquistossomose;
- c) Comparar o efeito esquistossomicida do praziquantel nanoestruturado (NE-PZQ) ao tratamento convencional, praziquantel livre (L-PZQ);
- d) Comparar a farmacocinética do tratamento com NE-PZQ ao L-PZQ;
- e) Comparar o perfil toxicológico do tratamento com NE-PZQ ao L-PZQ.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PRAZIQUANTEL

O PZQ foi originalmente desenvolvido para atuar como tranquilizante, porém apresentou maior eficácia como agente antiparasitário, principalmente no tratamento de esquistossomose (Cioli *et al.*, 2014). É considerado uma mistura racêmica, sendo o enantiômero R-PZQ farmacologicamente ativo; já o S-PZQ é o enantiômero responsável pelo sabor amargo do fármaco assim como alguns efeitos colaterais, a fórmula estrutural do praziquantel está demonstrada na Figura 1 (Meyer *et al.*, 2009). Para o tratamento da esquistossomose, a OMS recomenda o PZQ com administração de duas ou três doses de 20 mg/kg com aproximadamente 4 a 6 horas de intervalo, ou uma dose única de 40 mg/kg (Timson, 2020; WHO, 2023).

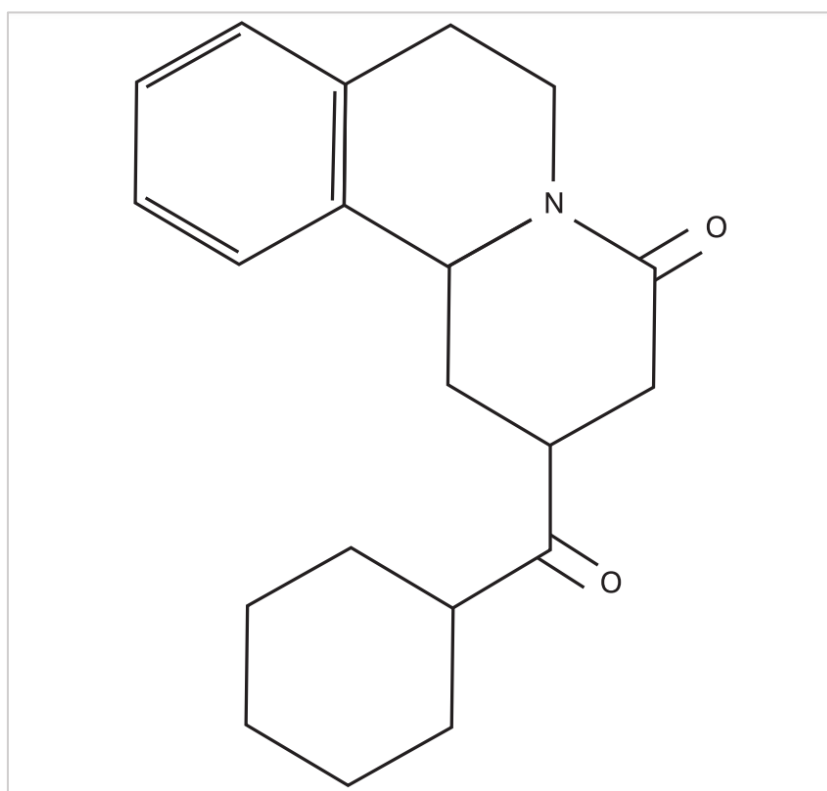
O mecanismo de ação do PZQ continua sendo estudado, mas uma hipótese consolidada é de que o fármaco atue sobre canais de cálcio voltagem-dependentes. A administração de PZQ resulta em uma rápida liberação de íons de cálcio no citoplasma das células do parasito, causando contração muscular e paralisia do verme, o que impede o acasalamento e a produção de ovos. Esse processo também possibilita que o sistema imunológico do hospedeiro atue sobre os vermes adultos, sofrendo lise e liberando o conteúdo celular. Essas reações imunológicas ao verme e o conteúdo liberado causam alguns dos efeitos adversos do tratamento com praziquantel (Chan, 2013, Coles, 1979; Greenberg, 2005; Timson, 2020).

O PZQ apresenta efeitos adversos comuns como tonturas, dor de cabeça, mal-estar, desconforto abdominal (com ou sem náuseas). Alguns sintomas apresentados em reações de sensibilidade são urticária, erupção maculopapular, prurido e uma reação de hipersensibilidade generalizada, sendo contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao fármaco e cisticercose intraocular. É necessária observação em administração do fármaco em populações especiais como pacientes com problemas hepáticos de moderado a grave e doenças renais. O tratamento com PZQ pode ser recomendado para populações específicas como para gestantes (Categoria B) e lactantes, sendo orientada interrupção da amamentação no dia da terapia e por 72 horas após a administração da última dose. O PZQ também apresenta interação medicamentosa com inibidores ou indutores das isoenzimas CYP (Ahfs, 2023; Friedman *et al.*, 2018).

As limitações do PZQ podem ser explicadas pela classe no sistema de classificação biofarmacêutica na qual este se enquadra, caracterizado pela alta permeabilidade e baixa solubilidade, sendo considerado, portanto, de classe II. A baixa biodisponibilidade do PZQ pode explicar uma menor eficácia, pois o fármaco sofre metabolismo hepático de primeira passagem rápido e extenso em metabólitos inativos, resultando em meia-vida curta do PZQ na circulação. Uma vez que o medicamento é rapidamente metabolizado em um composto menos ativo e em seguida eliminado do organismo, os vermes ficam menos tempo expostos ao fármaco (Abla *et al.*, 2017; Gouveia *et al.*, 2018; Vale *et al.*, 2017).

Devido à sua importância no combate à doença, vários estudos têm focado na melhoria da solubilidade, biodisponibilidade e no aprimoramento dos sistemas de entrega. Estratégias como a nanopartículas se mostram cada vez mais promissoras, principalmente para esquistossomose, como demonstrado em estudos que utilizaram outros ativos e até mesmo associação de ativos com PZQ. Na presente revisão abordaremos estudos que estudaram nanopartículas com o ativo PZQ (Eissa *et al.*, 2015; Eissa *et al.*, 2020; Ibrahim *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2021).

Figura 1- Fórmula estrutural do praziquantel.



Fonte: Andrews *et al.* (1983).

2.2 NANOPARTÍCULAS

As nanopartículas surgiram como uma estratégia para aumentar a biodisponibilidade e eficácia de ativos administrados por via oral (Li *et al.*, 2017b). A maioria dos nanosistemas investigados podem ser à base de polímeros, (LI *et al.*, 2017a) lipídios (Dudhipala; Veerabrahma, 2017) ou híbridos (Grigoras, 2017; Joyce *et al.*, 2017) além de sílica mesoporosa e nanopartículas de carbono (Florek; Caillard; Kleitz, 2017; Ran *et al.*, 2018). Para superar as limitações dos fármacos, as estratégias estudadas envolvem o controle do tamanho e da carga superficial e o uso de estruturas para funcionalizar a superfície das nanopartículas (Menzel; Bernkop-Schnürch, 2018). Na Figura 2 são demonstrados os tipos de nanopartículas abordadas na revisão.

2.2.1 Lipossoma, nanolipossoma funcionalizado e niossoma

Os lipossomas/nanolipossomas são vesículas, de 80 a 100 nm, compostas por bicamadas lipídicas semelhante à membrana celular, ocasionando em uma troca lipídica-lipídica aprimorada (Mourão *et al.*, 2005; Pattni; Chupin; Torchilin, 2015). Os sistemas de entrega como lipossomas/nanolipossomas, são importantes na administração oral de medicamentos pois podem incorporar ao mesmo tempo fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos (Bozzuto; Molinari, 2015). Estudos demonstraram que a administração pelos lipossomas/nanolipossomas auxilia os medicamentos atingirem o local alvo no organismo, aumentando também a solubilidade e a biodisponibilidade, com redução da toxicidade (Akbarzadeh *et al.*, 2013). Estudos demonstram que a funcionalização da superfície desses sistemas pode trazer melhorias para o tratamento de doenças (Dai *et al.*, 2015; Dou *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2019). Por outro lado, os nanolipossomas podem reduzir o tempo de circulação sanguínea devido à absorção significativa pelo sistema reticuloendotelial (Adekiya *et al.*, 2022a).

Niossomas são vesículas compostas por surfactantes não iônicos, que são formadas por hidratação com estrutura unilamelar ou multilamelar (Akbarzadeh *et al.*, 2022; Bourbour *et al.*, 2022). Os niossomas são geralmente estabilizados pela adição de lipídios, como os colesteróis. A estabilidade, eficiência de custo e biodisponibilidade das vesículas fizeram delas um dos melhores nanocarreadores em sistemas de distribuição de medicamentos (Mahale *et al.*, 2012). Devido às suas propriedades anfífilas, os niossomas podem carrear fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos (Moghtaderi *et al.*, 2022).

A entrega de fármacos através de niossomas apresenta mais benefícios em comparação com outros transportadores iônicos, nomeadamente lipossomas. Os niossomas são menos tóxicos, mais biodegradáveis, mais estáveis e mais biocompatíveis (Sadeghi *et al.*, 2020).

2.2.2 Nanocarreador de argila montmorilonita (MMT) e nanocarreador de sílica

Os argilominerais são uma classe de silicatos com inércia química, que apresentam excelentes propriedades físico-químicas, boa biocompatibilidade, baixa toxicidade e alto potencial de aplicação nas áreas biomédicas. Esses materiais têm sido utilizados como veículos de fármacos para a entrega de uma variedade de fármacos com base na sua ampla área superficial específica, rica porosidade, morfologia diversificada e bom desempenho de adsorção (Dong *et al.*, 2021). Nanocarreadores de argilominerais, como por exemplo a montmorilonita, podem ser usados para direcionar a liberação do medicamento ou até mesmo melhorar a dissolução do medicamento. A liberação controlada do fármaco a partir do fármaco-argila origina-se da incorporação e das interações entre o fármaco e as camadas inorgânicas. (Khatoon *et al.*, 2020).

Os nanocarreadores de sílica mesoporosa possuem uma estrutura inorgânica comumente sintetizada pela reação de silicatos de sódio ou sílica tetraetila ortossilicato (fonte de sílica inorgânica) com uma micela surfactante (Xu *et al.*, 2006). Os nanocarreadores de sílica mesoporosa têm morfologia e estruturas de poros controláveis com grandes áreas de superfície, características essenciais para modificar a cinética de carregamento e liberação das moléculas dos fármacos (Hu *et al.*, 2012). Esse material possui baixa citotoxicidade e biocompatibilidade com as células (Zhou *et al.*, 2017) devido à capacidade da sílica de se decompor rapidamente em ácido silícico, não prejudicial ao organismo (Tarn *et al.*, 2013; Tella; Adekyoa; Ajanaku, 2022).

2.2.3 Nanocápsula lipídica

Nanocápsulas lipídicas consistem em núcleo lipídico com invólucro rígido de surfactante fosfolipídico/etoxilado, podendo ser preparadas por diferentes métodos (Heurtault *et al.*, 2002). São caracterizados por tamanho de 20 a 100 nm, estabilidade estrutural e capacidade de difusão em meio gastrointestinal (Groo *et al.*, 2013; Roger; Lagarce; Benoit, 2009; 2011). Além disso, as nanocápsulas lipídicas são captadas via endocitose ativa independentemente do tamanho, além do transporte passivo dependente

do tamanho (Roger *et al.*, 2009). O uso das nanocápsulas lipídicas como sistemas de entrega foi verificada pela biodisponibilidade e/ou aumento da atividade de diversos medicamentos (Eissa *et al.*, 2015; Ramadan *et al.*, 2011).

2.2.4 Nanopartícula lipídica sólida

As nanopartículas lipídicas sólidas podem superar os problemas de solubilidade e biodisponibilidade enfrentados por ingredientes farmacêuticos com baixa permeabilidade. As nanopartículas lipídicas sólidas podem encapsular medicamentos com diferentes características fisiológicas e farmacológicas (Khan *et al.*, 2015; Mishra *et al.*, 2018). Enquanto isso, foi demonstrado que nanossistemas baseados em lipídios imitam a formação de quilomícrons, o que oferece a esse tipo de sistema de entrega a capacidade de transportar efetivamente as moléculas bioativas aprisionadas ou encapsuladas ao passar pelo mecanismo clássico de absorção lipídica transcelular (El-Feky *et al.*, 2015; Kushwaha *et al.*, 2013).

2.2.5 Carreador lipídico nanoestruturado

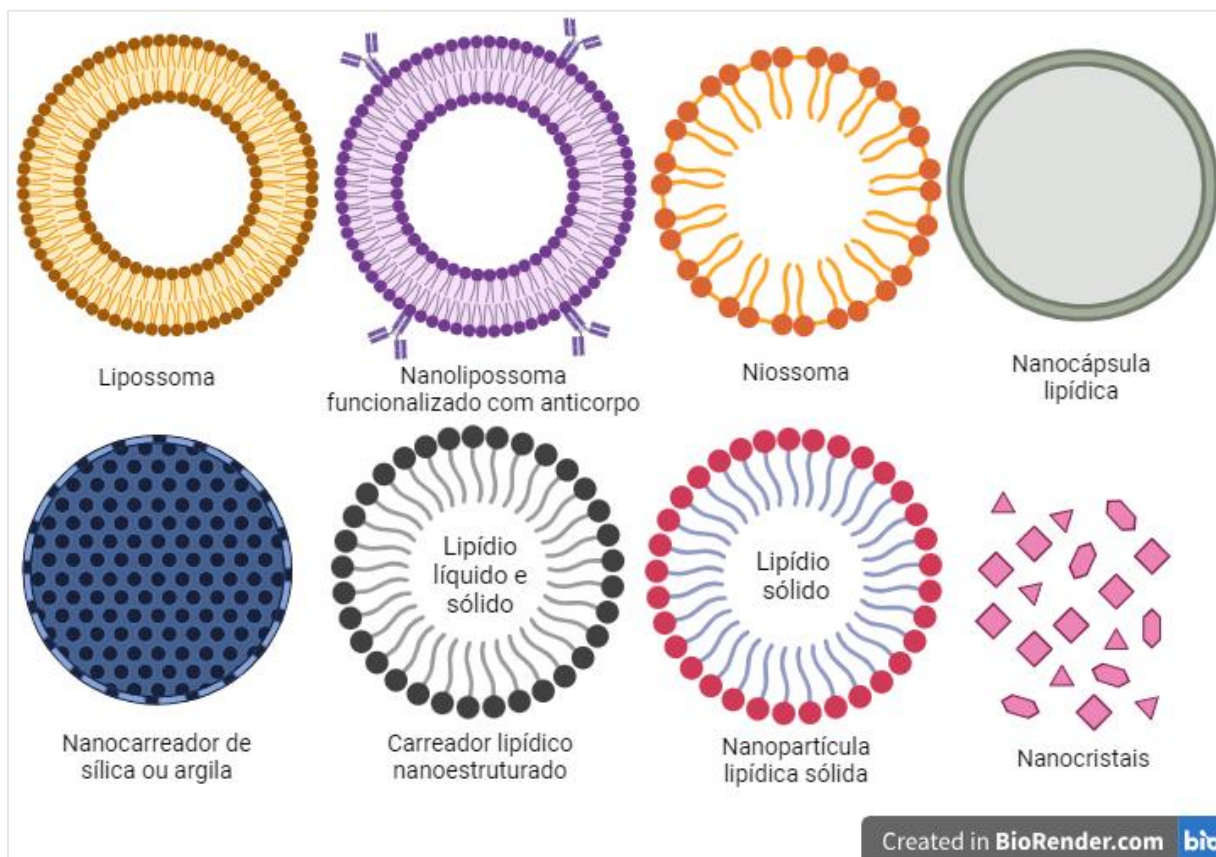
Outros sistemas, como as nanopartículas lipídicas sólidas, também podem aumentar a absorção oral de medicamentos, mas a principal desvantagem é a redução da eficiência de aprisionamento do medicamento pela possível expulsão do fármaco durante a fabricação, devido a cristalização do lipídio (Kolenyak-Santos *et al.*, 2015). A introdução de lipídios líquidos como componente de nanopartículas lipídicas supera essa baixa eficiência de aprisionamento. Com isso, surgiram os sistemas de carreadores lipídicos nanoestruturados, podendo melhorar a entrega de medicamentos por aumentar a permeabilidade das membranas devido aos componentes lipídicos (Ameeduzzafar *et al.*, 2021; Garcês *et al.*, 2018).

2.2.6 Nanocristais

Nanocristais são nanopartículas de medicamento puro com tamanho médio de 200 a 500 nm, podendo ser preparados em meios aquosos e não aquosos como nanosuspensões coloidais estabilizadas por surfactantes ou polímeros (Lai *et al.*, 2015). Muitos medicamentos com baixa solubilidade em água, foram formulados em

nanocristais com aumento na solubilidade e na biodisponibilidade (De Smet *et al.*, 2014; Yang *et al.*, 2019). Os nanocristais também têm demonstrado crescente perspectiva na entrega de medicamentos por suas altas cargas de medicamentos, menores reações adversas relacionadas a solventes e várias vias de administração (Pawar *et al.*, 2014; Shegokar *et al.*, 2010).

Figura 2- Tipos de nanopartículas abordadas na revisão.



Fonte: Criado utilizando a ferramenta BioRender.com

2.3 FERRAMENTAS DA REVISÃO

2.3.1 Diretriz de relatório PRISMA

A declaração *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), primeiramente publicada em 2009, foi projetada para auxiliar os revisores a relatarem de forma transparente e reprodutível uma revisão sistemática. Com os avanços na metodologia e na terminologia da revisão sistemática, se fez necessário uma atualização da diretriz. A declaração PRISMA 2020 substituiu, portanto, a

declaração de 2009, incluindo novas orientações para relatórios que refletem os avanços nos métodos para identificar, selecionar, avaliar e sintetizar estudos. A estrutura e apresentação da diretriz é composta por de 27 itens, dentre os quais implementam-se recomendações de relatórios, lista de verificação e diagramas de fluxo revisados para revisões originais e atualizações (Page *et al.*, 2021).

2.3.2 PROSPERO

PROSPERO é uma base de dados internacional para registro de protocolos de revisões sistemáticas com resultados relacionados à saúde. Os registros dos protocolos são publicados em um banco de dados eletrônico de acesso aberto. O registro no PROSPERO envolve a submissão e publicação de informações importantes sobre o desenho e condução de uma revisão sistemática. A submissão do protocolo é avaliada por revisores para garantir que se enquadram no âmbito e que os dados necessários foram fornecidos, e assim completar o registro. Essa base de dados é produzida pelo *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e financiada pelo *National Institute for Health Research* (NIHR) (CRD, 2024).

2.3.3 Mendeley Reference Manager

Mendeley é um gerenciador de referências gratuito incluído na Elsevier Ltd. Com essa ferramenta é possível armazenar, organizar, compartilhar e citar referências e dados de pesquisa bibliográfica (Elsevier, 2024). Na presente revisão, esta ferramenta foi utilizada para importar os estudos encontrados nas bases de dados eletrônicas, para retirada dos registros duplicados, além da etapa de seleção dos estudos por leitura de título e resumo.

2.3.4 Coeficiente *Kappa*

Em uma revisão sistemática, é importante que haja no mínimo dois revisores executando cada etapa da revisão de forma independente. Porém, os revisores devem estar sempre alinhados com o protocolo previamente estabelecido (Page *et al.*, 2021). O coeficiente *kappa* é utilizado para avaliar a concordância ou confiabilidade entre duas ou

mais medidas de uma única medida categórica. Portanto, é utilizado na revisão sistemática para verificar a concordância entre os revisores, sendo que os valores da escala estabelecem as classificações: sem acordo, ligeira concordância, concordância justa, moderada, substancial ou quase perfeita (Kraemer, 2014).

2.3.5 Estratégia PICO

Uma revisão sistemática utiliza métodos explícitos e sistemáticos para agrupar e sintetizar resultados de estudos que abordam uma questão claramente formulada (Higgins *et al.*, 2019). Para formular essa questão podem ser utilizadas várias estratégias, dentre as quais a estratégia PICO propõe a possibilidade de articular uma questão clínica em termos de suas quatro partes – Problema/População, Intervenção, Comparação e Resultado, que traduzido do inglês *Problem/Population, Intervention, Comparison* e *Outcome* forma a sigla PICO, facilitando a busca por uma resposta precisa (Huang; Lin; Demner-Fushman, 2006).

2.3.6 Ferramenta de SYRCLE

A ferramenta SYRCLE é baseada na ferramenta Cochrane RoB e foi ajustada para aspectos de viés que desempenham um papel específico em estudos de intervenção animal. A ferramenta Cochrane RoB avalia o risco de viés de estudos clínicos randomizados e aborda os seguintes tipos de vieses: viés de seleção, viés de desempenho, viés de atrito, viés de detecção e viés de relatório. Foram adotados para a adaptação da ferramenta os itens da ferramenta Cochrane RoB que eram diretamente aplicáveis a experimentos com animais. A ferramenta SYRCLE resultante dessa adaptação para estudos em animais contém 10 entradas com questões para avaliar a metodologia dos estudos incluídos na revisão sistemática, com resultados variando entre baixo risco, alto risco ou risco não claro (Hooijmans *et al.*, 2014b).

2.3.7 Metanálise

Uma revisão sistemática compila dados de vários estudos para tentar responder uma pergunta de pesquisa específica. Uma vez iniciada a revisão, os objetivos, os critérios de seleção dos estudos, os resultados de interesse e a abordagem metodológica são

descritos em um protocolo, tendo o enfoque da revisão em uma síntese de dados qualitativa e/ou quantitativa, por meio de síntese estatística- metanálise. Cada metanálise resume com métodos estatísticos os resultados dos estudos que relataram esse resultado, podendo ser apresentado por meio de gráficos, como *forest plot*. Uma metanálise requer que pelo menos dois, mas de preferência mais estudos, estejam disponíveis (Hooijmans *et al.*, 2014a).

3 METODOLOGIA

3.1 PERGUNTA ORIENTADORA, BASES DE DADOS E FLUXOGRAMA DE TRABALHO PRISMA

A revisão sistemática foi baseada na Diretriz PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para descrição e possibilidade da replicação da revisão (Page *et al.*, 2021). O estudo foi registrado no International Prospective Systematic Review Registry (PROSPERO) sob número CRD42022351378. O protocolo foi submetido levando em consideração a pergunta de pesquisa estruturada pela estratégia PICO (problema, intervenção, controle/comparação e resultados): Animais infectados por *Schistosoma* sp. e tratados com formulações nanoestruturadas de PZQ mostram diferenças em parâmetros parasitológicos comparados a animais infectados não tratados ou tratados com L-PZQ? (Huang; Lin; Demner-Fushman, 2006).

O fluxograma de trabalho PRISMA considerou duas estratégias complementares de busca por estudos relacionados ao tema. Foi realizada uma busca primária nas bases de dados eletrônicas: PubMed-Medline, Web of Science, Scopus e Embase (Page *et al.*, 2021). Os estudos relevantes recuperados dessas bases de dados eletrônicas foram considerados os resultados de uma busca primária e, para uma busca secundária foi feita uma triagem manual da lista de referência desses estudos relevantes recuperados na busca primária. Foi calculado o coeficiente *Kappa* para estabelecer acordo entre avaliadores na busca primária (Marcelino *et al.*, 2022; Page *et al.*, 2021).

3.2 FILTROS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Os filtros de busca foram desenvolvidos inicialmente para a base eletrônica PubMed-Medline, utilizando descritores relevantes obtidos do Mesh (Medical Subject Headings) com sinônimos e palavras-chave de indexação relacionados ao tema. Descritores e palavras-chave foram combinados por operadores booleanos (*AND/OR*). Os mesmos descritores e filtros foram utilizados e adaptados para as outras bases de dados eletrônicas: Web of Science, Scopus e Embase (APÊNDICE A) (Marques; Novaes; Silva, 2022).

Para aumentar o escopo da estratégia de busca, os artigos da lista de referência dos estudos selecionados em texto completo na busca primária foram selecionados manualmente, para identificação de estudos relevantes. Todos os estudos relevantes

publicados, indexados e recuperados em texto completo foram incluídos na revisão sistemática. Não foi aplicado limite cronológico de estudos publicados, assim como, limite de idioma na estratégia de busca (Page *et al.*, 2021; Marques; Novaes; Silva, 2022).

3.3 TRIAGEM DE REGISTROS E RECUPERAÇÃO DE ESTUDOS RELEVANTES

Apenas estudos que investigam o efeito das nanopartículas sobre a esquistossomose utilizando como comparativo de referência o L-PZQ e o grupo controle não tratado foram incluídos na revisão sistemática. A seleção foi baseada no fluxo de trabalho PRISMA estabelecido no protocolo e conduzido inicialmente por dois revisores, mas quando necessário outro revisor especialista foi incluído. Todos revisores integram o grupo de pesquisa do Laboratório de Parasitologia da Universidade Federal de Alfenas (Moher *et al.*, 2009; Page *et al.*, 2021).

Os estudos recuperados da busca primária foram exportados das bases de dados PubMed-Medline, Web of Science, Scopus e Embase. Foram, então, importados para o gerenciador de referências *Mendeley Reference Management Program* (Mendeley, Londres, Westminster, Reino Unido) para remoção das duplicatas de todas as bases de dados eletrônicas. Para isso o programa utiliza de comparação de metadados de indexação (por exemplo, títulos, autores, ano, volume, edição, periódico de publicação e doi) (Elsevier, 2024).

Após a retirada das duplicatas, os títulos e resumos foram lidos e analisados pelos revisores, sendo excluídos aqueles que não estavam relacionados ao tema da pesquisa. Para essa etapa utilizou-se critérios gerais como: (i) investigações não originais (por exemplo: revisões de literatura, editoriais, cartas, notas e resumos de conferências); (ii) não ser modelo de esquistossomose; (iii) estudos que não relacionam esquistossomose e nanopartícula; (iv) estudos que visam apenas o controle do hospedeiro intermediário (caramujo) e fases de vida livre do verme (cercária e miracídio); (v) estudos em humanos; (vi) estudos publicados em idiomas diferentes do inglês, português e espanhol; (vii) estudos contemplando apenas experimentos *ex vivo* e *in silico*; (viii) estudos envolvendo vacina fora do contexto da esquistossomose. Então, os estudos potencialmente relevantes da busca primária foram recuperados em texto completo e avaliados para aplicação dos critérios específicos de inclusão e exclusão, estabelecidos no protocolo (Marques; Novaes; Silva, 2022).

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram aplicados aos estudos recuperados na estratégia de busca primária e secundária. Foram excluídos estudos se: (i) investigações não originais (por exemplo, revisões de literatura, editoriais, cartas, notas e resumos de conferências); (ii) não for modelo de esquistossomose; (iii) animais com comorbidades; (iv) estudos que não relacionam esquistossomose e nanopartícula; (v) estudos envolvendo vacina fora do contexto da esquistossomose; (vi) estudos de vacinas e/ou com objetivo de imunoprofilaxia e não imunoterapia para esquistossomose (vii) estudos que visam apenas o controle do hospedeiro intermediário (caramujo) e formas de vida livre do verme (cercária e miracídio); (viii) estudos de caso, estudos cruzados ou estudos sem grupo controle independente; (ix) ausência de grupos controle (controle não tratado); (x) não atendem à definição de sistema de entrega de formulações nanoestruturadas com atividade anti-esquistossomótica; (xi) não apresenta caracterização de formulações nanoestruturadas; (xii) formulações com tamanho superior a 1000 nm; (xiii) investigação exclusiva de modelos *ex vivo*, *in vitro* ou *in silico*; (xiv) estudos em humanos; (xv) estudos que não apresentem ao menos mensuração da carga parasitária; (xvi) experimentos com associação de compostos em sistemas de liberação de fármacos e/ou extratos; (xvii) literatura cinza (estudos que não foram formalmente publicados ou revisados por pares); (xviii) estudos publicados em idiomas diferentes do inglês, português e espanhol; (xix) estudos não disponíveis em texto completo e (xx) nenhuma medida de resultado relevante relatada; (xxi) duplicata por retirada manual; (xxii) ativo nanoparticulado diferente de PZQ (Marques; Novaes; Silva, 2022).

3.5 EXTRAÇÃO DE DADOS E RISCO DE VIÉS

Como definido no protocolo, dois revisores extraíram os dados de cada artigo de forma independente e um revisor especialista verificou a extração dos dados. Foram extraídos dados numéricos de tabelas, textos ou gráficos. Os dados extraídos dos estudos foram tabulados (Marques; Novaes; Silva, 2022).

A extração de dados foi realizada em cada estudo selecionado de acordo com critérios previamente delimitados no protocolo da revisão sistemática. Foram extraídos dados como as características gerais do estudo como primeiro autor, ano de publicação, idioma, periódico e país em que o estudo foi realizado. Assim como características

específicas como o desenho do estudo: grupos experimentais, grupo controle e número de animais por grupo; o modelo experimental: a espécie animal, linhagem, gênero, idade e peso; a intervenção de interesse: tamanho e tipo de sistema de liberação de fármacos, caracterização de formulações nanoestruturadas, concentração de ativo, frequência de tratamento, tempo e via de tratamento/exposição e método de fabricação das nanopartículas (Marques; Novaes; Silva, 2022).

Os resultados dos estudos foram extraídos de acordo com desfecho primário e secundário, definidos no protocolo de registro. Sendo desfecho primário os parâmetros parasitológicos com unidades de medida, como a carga total de vermes (nº total de vermes), porcentagem de redução de vermes (%), contagem de carga tecidual de ovos (nº ovos/g de tecido), porcentagem de redução de ovos (%), padrão de oograma (estágios de desenvolvimento do ovo, porcentagem (%) de ovos maduros, imaturos ou mortos). E parâmetros histopatológicos com número de granulomas (número de granulomas/campos), porcentagem de redução de número de granulomas (%) diâmetro médio do granuloma (μm), porcentagem de redução do diâmetro (%) (Marques; Novaes; Silva, 2022).

Para desfecho secundário foram extraídos resultados com unidades de medida e para avaliação toxicológica com parâmetros de citotoxicidade (por exemplo, MTT- IC50 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) e porcentagem de viabilidade celular (%), genotoxicidade (por exemplo, ensaio do cometa-DNA danificado) (% de DNA na cauda), hepatotoxicidade- aspartato aminotransferase (AST) (U/L); alanina aminotransferase (ALT) (U/L); bilirrubina (mg/dL) e nefrotoxicidade- creatinina ($\text{ng}/\mu\text{L}$); e avaliação farmacológica com parâmetros de farmacocinética como tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) (h), tempo para atingir a concentração plasmática máxima (t_{max}) (h), concentração plasmática máxima (C_{max}) ($\mu\text{g}/\text{mL}$), área sob a curva (AUC) ($[\mu\text{g}\cdot\text{h}]/\text{mL}$), tempo médio de residência (MRT) (h), constante de taxa de absorção (k_a)(h^{-1}), constante de taxa de eliminação (k_{el}) (h^{-1}) (Marques; Novaes; Silva, 2022).

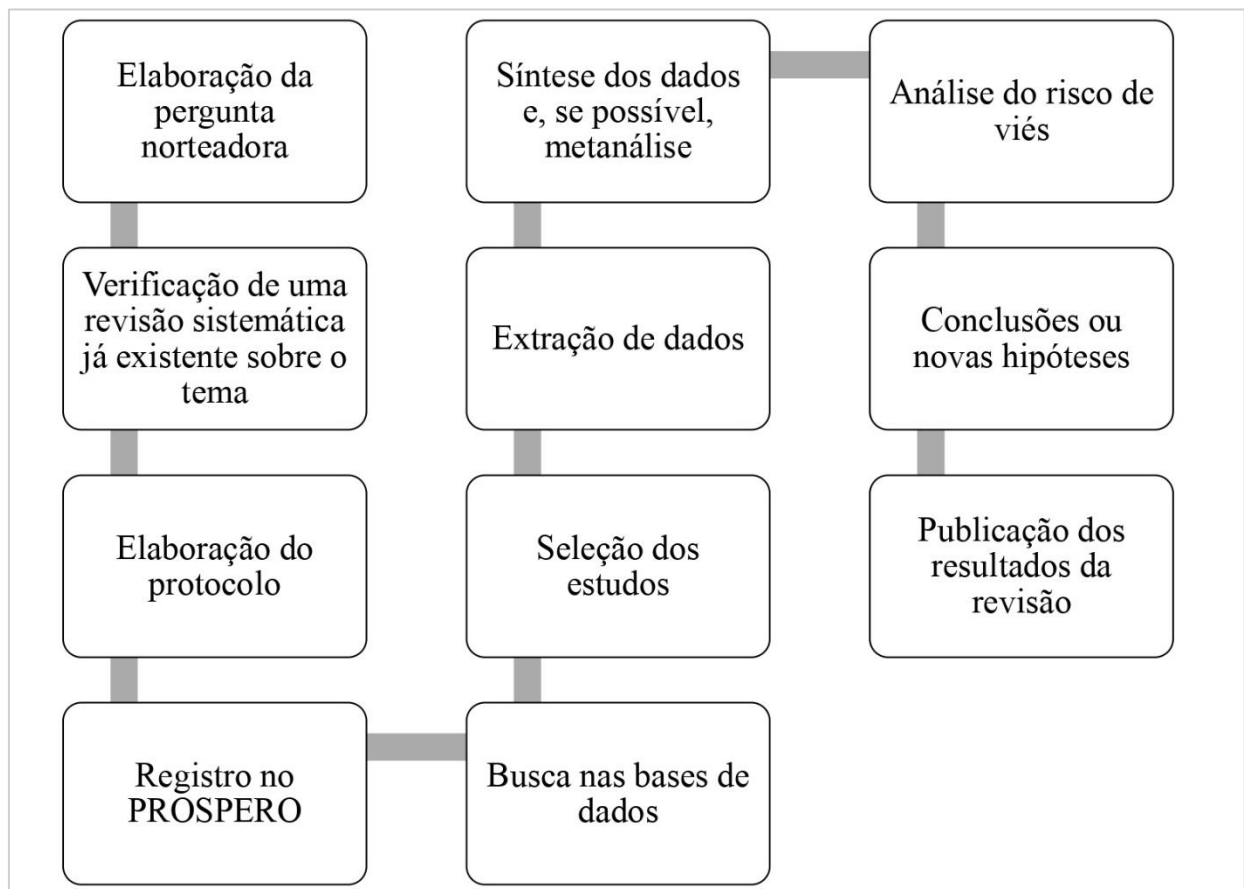
Para avaliação do risco de viés foi utilizada a ferramenta SYRCLE. Esta é uma ferramenta usada para avaliar fontes potenciais de viés em estudos com animais. A ferramenta do SYRCLE é estruturada em dez tópicos, que estão relacionados a potenciais fontes de viés como ao viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, viés de atrito, viés de relatório e outros vieses (Hooijmans *et al.*, 2014b).

3.6 SÍNTESE DE DADOS E METANÁLISE

Foi escrita uma síntese narrativa das descobertas dos estudos incluídos, além de tabelas estruturadas em torno do modelo experimental, tratamentos, desfechos primários e secundários. Foram elaborados resumos dos efeitos da intervenção (nanopartículas) para cada estudo, levando em consideração as diferenças estatísticas comparadas com os grupos Controle e L-PZQ (Hooijmans *et al.*, 2014a; Marques; Novaes; Silva, 2022).

Há possibilidade de escopo limitado para metanálise devido à variedade de resultados diferentes medidos nos estudos incluídos na revisão sistemática. Há discordância sobre o número mínimo de estudos para a metanálise, e dois estudos já seriam considerados suficientes em muitos casos. Se a metanálise fosse possível, seria utilizado esse valor mínimo. No entanto, devido a variabilidade entre os estudos no mesmo tipo de intervenção, tempos de tratamento, linhagens de camundongos e medida de resultado, não foi possível a metanálise e os dados foram relatados por meio de um resumo descritivo (Hooijmans *et al.*, 2014a). As etapas desenvolvidas durante o trabalho encontram-se na Figura 3.

Figura 3- Etapas de uma revisão sistemática.



Fonte: Adaptado de Page *et al.* (2021)

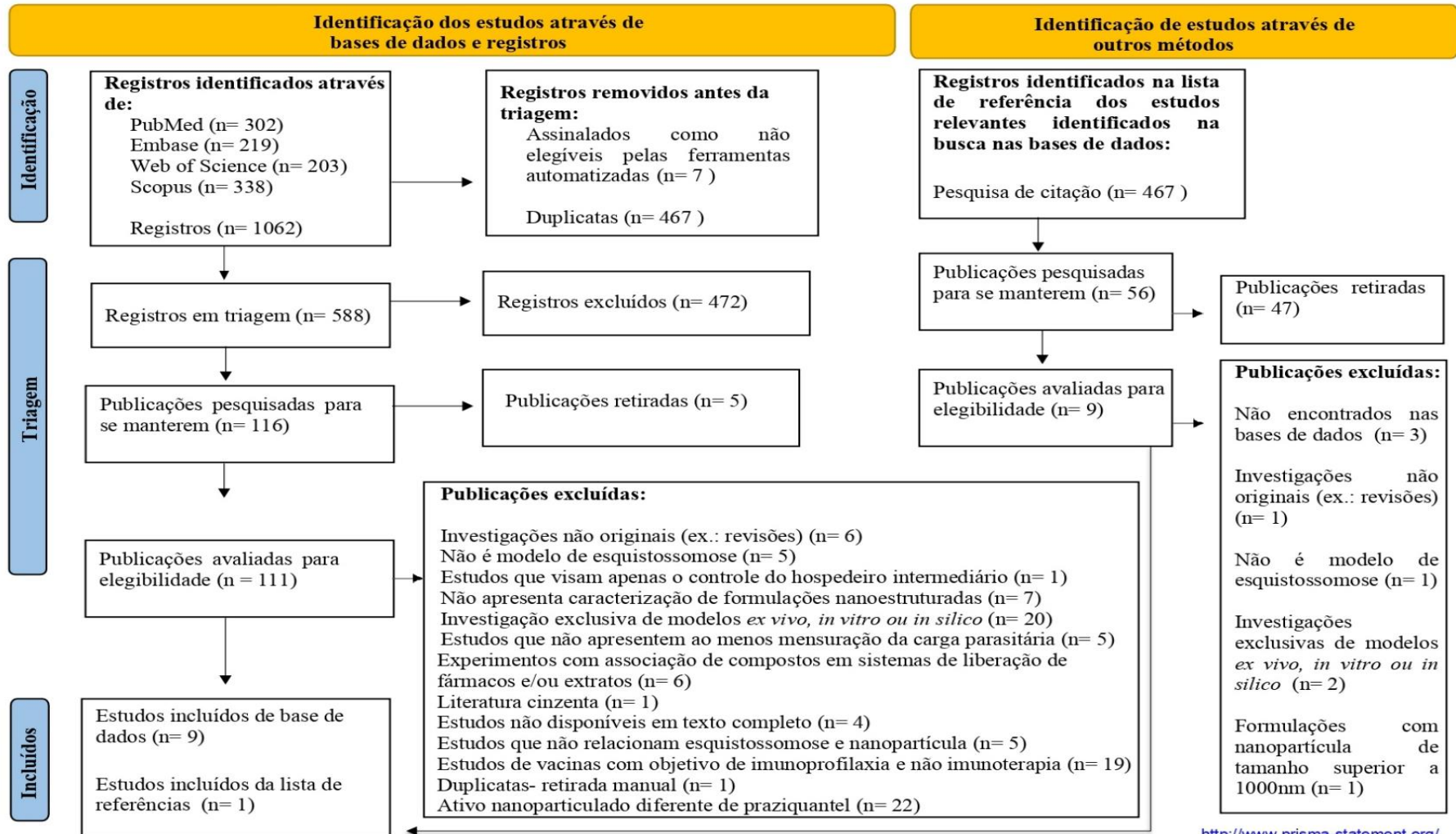
4 RESULTADOS

4.1 FLUXOGRAMA DE TRABALHO PRISMA

Na busca primária, realizada em 05 de janeiro de 2023, foram identificados o total de 1062 artigos nas bases de dados. Após a importação para o gerenciador de referências *Mendeley Reference Management Program* (Mendeley, Londres, Westminster, Reino Unido, versões 1.19.8 e 2.81.0) e retirada de duplicatas, a triagem de 588 artigos foi realizada, restando 111 artigos para aplicação dos critérios de exclusão. Após essas etapas restaram 9 artigos incluídos da busca primária. Para a busca secundária, as referências dos 9 artigos incluídos na busca primária foram avaliadas e após a aplicação dos critérios de exclusão apenas 1 artigo foi incluído (FIGURA 4). A concordância entre os revisores para a busca primária foi avaliada pelo coeficiente *Kappa*, com o valor de 0,874, indicando concordância quase perfeita (TABELA 1).

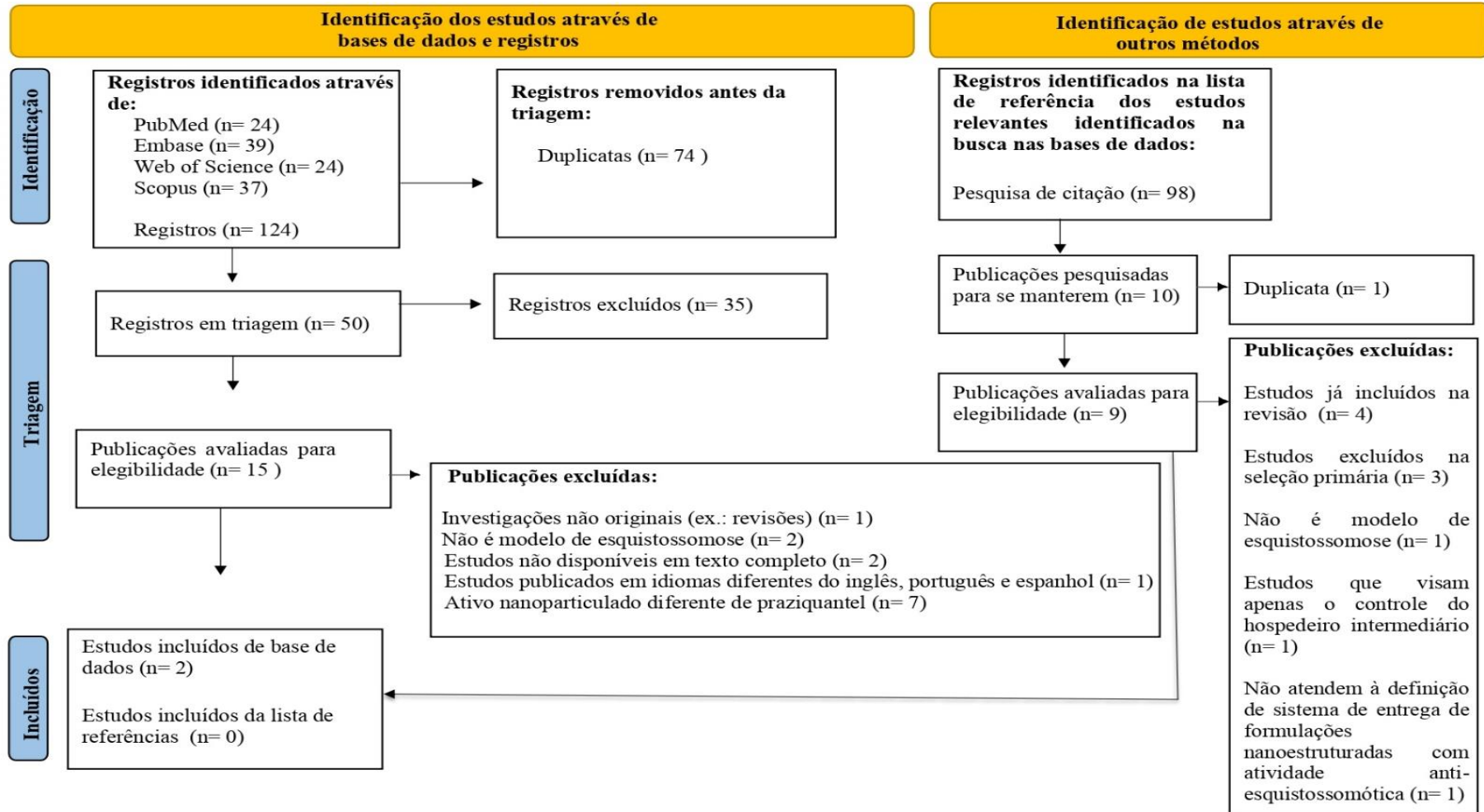
Para atualização da revisão, foi realizada nova busca nas bases de dados, em 05 de janeiro de 2024. Com a utilização dos mesmos filtros (APÊNDICE A), delimitando apenas o tempo da busca de 05 de janeiro de 2023 a 05 de janeiro de 2024. O total de artigos encontrados nas bases de dados foi de 124. Após a importação dos artigos para o gerenciador de referências *Mendeley Reference Management Program* (Mendeley, Londres, Westminster, Reino Unido, versão 2.100.0), foi realizada a retirada de duplicatas, restando para triagem em título e resumo o total de 50 artigos. Após essa triagem, foram selecionados 15 artigos para etapa de seleção em texto completo, sendo incluídos 2 artigos. Na busca secundária, realizada através da lista de referências dos artigos incluídos na seleção primária, não houve inclusão de artigos (FIGURA 5).

Figura 4- Fluxograma de trabalho PRISMA



Fonte: Adaptado de <http://www.prisma-statement.org/>

Figura 5- Fluxograma de trabalho PRISMA- atualização da revisão



<http://www.prisma-statement.org/>

Fonte: Adaptado de <http://www.prisma-statement.org/>

Tabela 1 - Resultado da confiabilidade entre avaliadores obtido da seleção independente de artigos de estudos pré-clínicos com base nos itens de relato preferidos para revisões sistemáticas e metanálises (PRISMA Statement).

Coeficiente Kappa		revisor 2		Total
		Estudos incluídos	Estudos excluídos	
revisor 1	Estudos incluídos	7	2	9
	Estudos excluídos	0	1053	1053
	Total	7	1055	1062

Fonte: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/kappa1/>

Nota: número de concordâncias observadas: 1060 (99,81% das observações); número de concordâncias esperadas por acaso: 1046,1 (98,50% das observações). Kappa = 0,874. SE de kappa = 0,088, intervalo de confiança de 95%: De 0,701 a 1,000. Uma maneira de interpretar o kappa é com esta escala: Kappa < 0: sem acordo; Kappa entre 0,00 e 0,20: ligeira concordância; Kappa entre 0,21 e 0,40: concordância justa; Kappa entre 0,41 e 0,60: concordância moderada; Kappa entre 0,61 e 0,80: concordância substancial; Kappa entre 0,81 e 1,00: concordância quase perfeita.

4.2 DADOS GERAIS, MODELO E DESENHO EXPERIMENTAL

Os doze estudos incluídos na revisão foram realizados no Brasil (2), África do Sul (2) e Egito (8); todos em língua inglesa, variando o período de publicação entre 2005 e 2023 (TABELA 2).

Em todos os experimentos dos estudos incluídos foram utilizados camundongos, variando as linhagens entre Balb-c (1), Albino (2), Swiss albino (3), Swiss albino (CD-1) (4), Swiss strain albino (1), Swiss (1). Dos que citaram o gênero dos animais, 6 trabalhos utilizaram machos para os experimentos, variando de 4 a 8 semanas e 16 a 30 g de peso corporal. Apenas um trabalho utilizou camundongos fêmeas para os experimentos. Os grupos experimentais utilizaram o fármaco PZQ livre e em nanoformulações, em concentrações únicas ou progressivas e doses únicas ou múltiplas doses. Esses grupos experimentais foram comparados aos grupos controle infectado não tratado. O número de animais por grupo variou entre 5 e 20. A extração dos grupos experimentais foi feita na íntegra, porém para a extração de dados dos parâmetros de desfecho primário e secundário não foram utilizados dados de grupos controle negativo ou normal (não infectado e não tratado), de grupos experimentais com tratamento com associação de compostos ou com

nanopartículas sem o ativo PZQ. Todos os artigos utilizaram para a infecção dos animais a espécie *Schistosoma mansoni* (TABELA 3).

Tabela 2- Dados gerais dos artigos incluídos na revisão sistemática.

1º autor	Ano de publicação	Idioma	Periódico	País
Mourão <i>et al.</i>	2005		International Journal of Pharmaceutics	Brasil
El-Feky <i>et al.</i>	2015		Antimicrobial Agents and Chemotherapy	Egito
Amara <i>et al.</i>	2018		International Journal of Nanomedicine	Egito
Labib El Gendy <i>et al.</i>	2019		Journal of Parasitic Diseases	Egito
Tawfeek <i>et al.</i>	2019		Parasitology Research	Egito
Radwan <i>et al.</i>	2019	Inglês	Parasites Vectors	Egito
Said <i>et al.</i>	2021		Drug Development and Industrial Pharmacy	Egito
Adekiya <i>et al.</i>	2022a		Pharmaceutics	África do Sul
Adekiya <i>et al.</i>	2022b		Internacional Journal of Molecular Sciences	África do Sul
Amer <i>et al.</i>	2022		Biomédica	Egito
Mogahed <i>et al.</i>	2023		Experimental Parasitology	Egito
Silva <i>et al.</i>	2023		Journal of drug delivery Science and technology	Brasil

Fonte: Dados da pesquisa (2023 e atualização em janeiro de 2024).

Tabela 3- Modelo e desenho experimental dos artigos incluídos na revisão sistemática.

(continua)								
1º autor	espécie	Linhagem	gênero	idade (semanas)	peso (g)	Grupos experimentais	Grupo controle	Nº de animais/grupo
Mourão <i>et al.</i> (2005)		Balb-c	-	-	-	L-PZQ e PZQ lipossomal	Não-tratado	10
El-Feky <i>et al.</i> (2015)		Swiss albino	macho	-	16-20	tratados com de L-PZQ ou com nanoformulação PZQ- argila em doses de 31,25, 62,5, 125, 250, 500 e 1000 mg/kg	Não-tratado	8
Amara <i>et al.</i> (2018)		Albino	-	6-8	18-20	PZQ suspensão; PZQ-LNC-25; PZQ-OA-MFS-LNC-25*	Não-tratado	5
Labib El Gendy <i>et al.</i> (2019)		Swiss albino (CD-1)	-	8	18-20	L-PZQ 7 dias p.i, L-PZQ 30 dias p.i, L-PZQ 45 dias p.i PZQ lipossomal 7 dias p.i, PZQ lipossomal 30 dias p.i, PZQ lipossomal 45 dias p.i lipossoma livre 7 dias p.i, lipossoma livre 30 dias p.i, lipossoma livre 45 dias p.i*	Normal* Não-tratado	10
	Camundongo							
Tawfeek <i>et al.</i> (2019)		Swiss albino	macho	4-5	20-25	Infectado tratado com PZQ oralmente (I-PZQ) Não infectado-não tratado (N-N) * Não infectado tratado com branco MSNPs (N-MSNPs) * Infectado tratado com PZQ-Si oralmente Infectado tratado com PZQ-Si intraperitonealmente	Não-tratado	10
Radwan <i>et al.</i> (2019)		Swiss albino (CD-1)	macho	-	18-22	M-PZQ ou SLN-PZQ em doses orais de 62,5, 125, 250, 500 ou 1000 mg/kg	Não-tratado	6-8
Said <i>et al.</i> (2021)		Swiss albino	macho	4-5	20-25	L-PZQ, Tradicional NLCs, Positiva NLCs, Negativa NLCs	Controle Negativo – normal* Controle Positivo - Não-tratado	5 (CN) 7 (outros)

Tabela 3- Modelo e desenho experimental dos artigos incluídos na revisão sistemática

(conclusão)

1º autor	espécie	Linhagem	gênero	idade (semanas)	peso (g)	Grupos experimentais	Grupo controle	Nº de animais/grupo
Adekiya <i>et al.</i> (2022a)		Swiss albino (CD-1)	macho	NI	18-20	Grupo 2: dose única de 250 mg/kg de nanolipossomas Anti-calpain-PZQ-carregado administrada 2 semanas p.i.; Grupo 3: dose única PZQ 250 mg/kg administrada 2 semanas p.i.; Grupo 4: dose única de 250 mg/kg de nanolipossomas Anti-calpain-PZQ-carregado administrada 4 semanas p.i.; Grupo 5: dose única de PZQ 250 mg/kg administrada 4 semanas p.i.	Grupo 1: Não-tratado	NI
Adekiya <i>et al.</i> (2022b)	Camundongo	Swiss albino (CD-1)	macho	NI	18-20	Grupo 2: dose única de 250 mg/kg de (PZQ equivalente) CLPF administrada 2 semanas p.i.; Grupo 3: dose única PZQ 250 mg/kg administrada 2 semanas p.i.; Grupo 4: dose única de 250 mg/kg de (PZQ equivalente) CLPF administrada 4 semanas p.i.; Grupo 5: dose única PZQ 250 mg/kg administrada 4 semanas p.i.;	Grupo 1: Não-tratado	10
Amer <i>et al.</i> (2022)		Swiss strain albino	NI	4-6	20-30	Grupo 1 – infectado com cercárias suscetíveis de <i>S. mansoni</i> b) infectado tratado com PZQ c) infectado tratado com niossomas* d) infectado tratado com niossomas carregado com PZQ Grupo 2 – infectado com cercárias de <i>S. mansoni</i> com sensibilidade reduzida b) infectado tratado com PZQ c) infectado tratado com niossomas* d) infectado tratado com niossomas carregado com PZQ	Grupo 1 - infectado com cercárias suscetíveis de <i>S. mansoni</i> a) Não-tratado Grupo 2 - infectado com cercárias de <i>S. mansoni</i> com sensibilidade reduzida a) Não-tratado	20
Mogahed <i>et al.</i> (2023)		Albino	NI	4-6	20-25	Grupo 2: tratamento com dispersão de nanopartícula lipídica sólida* Grupo 3: tratamento com PZQ Grupo 4: tratamento com nanopartícula lipídica sólida carregada com PZQ	Grupo 1: Não-tratado	6
Silva <i>et al.</i> (2023)		Swiss	fêmea	NI	NI	Tratamento com suspensão de PZQ Tratamento com microcristais de PZQ* Tratamento com nanocristais de PZQ	Não-tratado	15

Fonte: Dados da pesquisa (2023 e atualização em janeiro de 2024).

Nota: NLCs: carreador lipídico nanoestruturado; OA: ácido oleico; MFS: miltefosina; LNC: nanocápsula lipídica; MSNP: Nanopartículas de sílica mesoporosa; M-PZQ: PZQ convencional; SLN: nanopartícula lipídica sólida; CLPF: PZQ-carregado Compritol-lecitina-SLN; *: dados de grupos experimentais não extraídos para a revisão; p.i: pós-infecção; NI: não informado; CN: controle negativo.

4.3 TRATAMENTOS

Como demonstrado na tabela 4, Mourão *et al.* (2005) utilizaram lipossoma com PZQ na dose de 44,7mg/kg para o tratamento, comparando com a mesma dose de L-PZQ, ambos em dose única, via oral no 14º dia pós-infecção. O lipossoma foi preparado por método de evaporação de solvente de emulsificação e caracterizou tamanho de 49,65 nm. El-Feky *et al.* (2015) utilizaram na parte experimental um nanocarreador desenvolvido a partir do método de intercalação de fármaco em argila MMT e com tamanho variando entre 14 e 23 nm, que demonstrou 75,90% de eficiência de encapsulação. As concentrações de NE-PZQ e L-PZQ foram de 31,25; 62,5; 125, 250, 500 e 1000 mg/kg por via oral por 5 dias consecutivos no 49º dia pós-infecção.

Amara *et al.* (2018) utilizaram nanocápsula lipídica fabricada através do método de inversão de fases que caracterizaram tamanho de $61,8 \pm 2,7$ nm, $-7,5 \pm 1,8$ mV de potencial zeta e um índice de polidispersão de 0,04. A eficiência de encapsulação para essa formulação chegou a $95,1 \pm 0,8\%$. O tratamento foi realizado no 42º dia pós-infecção em dose única, via oral na concentração de 250mg/Kg para L-PZQ e nanoparticulado.

Labib El Gendy *et al.* (2019) fabricaram pelo método de hidratação de filme fino lipossomas com 200nm e 95% de eficiência de encapsulação. O tratamento foi realizado em 7, 30 e 45 dias pós-infecção em dose única na concentração de 500mg/Kg para NE-PZQ e L-PZQ. Tawfeek *et al.* (2019) utilizaram nanocarrador de sílica feito a partir do método de precipitação usando centrifugação, que na caracterização demonstraram tamanho de 105 ± 6 nm, $30 \pm 2,3$ mV de potencial zeta e $83 \pm 0,27\%$ de eficiência de encapsulação. O tratamento foi realizado por dois dias consecutivos por via oral ou intraperitoneal a partir do 42º dia pós-infecção, nas doses de 250, 500, 1000 mg/kg para via oral e 250 mg/kg para via intraperitoneal.

Na nanoformulação de nanopartícula lipídica sólida escolhida para os experimentos *in vivo*, Radwan *et al.* (2019) utilizaram o método de emulsificação. Essas nanopartículas lipídicas sólidas foram caracterizadas com tamanho de $105,3 \pm 4,39$ nm, potencial zeta de $-35,2$ mV, índice de polidispersão de 0,314 e eficiência de encapsulação de $109,21 \pm 2,83\%$. O tratamento nas concentrações de 62,5; 125, 250, 500 e 1000 mg/kg de L-PZQ e nanoparticulado foi realizado no 49º dia pós infecção por via oral em dose única por 5 dias consecutivos. Said *et al.* (2021), pela técnica de microemulsificação fabricaram carreadores lipídicos nanoestruturados, a nanopartícula nomeada tradicional demonstrou $399,5 \pm 9,1$ nm, potencial zeta em $-27,2 \pm 7,7$ mV, índice de polidispersão em

0,452±0,037 e eficiência de encapsulação de 93,97±1,59%. Já as nanopartículas carregadas positiva e negativamente, obtiveram tamanho de 393,7±3,6nm e 343,1±8,9nm, potencial zeta de 17±6 mV e -38,2±9,1mV, índice de polidispersão em 0,422±0,01 e 0,354±0,029, e eficiência de encapsulação de 95,31±0,31% e 96,29 ±0,63%. O tratamento foi feito oralmente no 42º dia pós-infecção em duas doses no mesmo dia com intervalo de 3 horas. A concentração de PZQ foi de 250 mg/kg para L-PZQ e nanoparticulado.

Adekiya *et al.* (2022a) utilizaram nanolipossoma funcionalizado com anticorpo feito através do método de evaporação de fase reversa e caracterizados com 92,7± 2,85nm de tamanho, -20,2±2,28mV de potencial zeta, 0,35±0,032 de índice de polidispersão e 92,07 ± 0,23% de eficiência de encapsulação. O tratamento foi realizado via oral nos tempos de 14 e 28 dias pós-infecção em dose única em cada tempo. A concentração para ambos os tratamentos de NE-PZQ e L-PZQ foi de 250 mg/Kg. Adekiya *et al.* (2022b), utilizaram técnicas de co-homogeneização por injeção de solvente para formar nanopartículas lipídicas sólidas, que caracterização tamanho em 112±1,0 nm, potencial zeta em -19,0±0,2mV, índice de polidispersão de 0,23±0,010 e eficiência de encapsulação de 71,63±0,3%. O tratamento feito oralmente nos dias 14 e 28 pós-infecção foram realizados em dose única em cada tempo na concentração de L-PZQ e nanoparticulado em 250mg/kg. Amer *et al.* (2022) fabricaram niossomas a partir do método de hidratação de filme fino com partículas em 97,14nm, potencial zeta em -20,2mV, índice de polidispersão de 0,534 e 66,8% de eficiência de encapsulação. O tratamento realizado no 42º dia pós-infecção feito em duas doses orais divididas no mesmo dia em 500 mg/Kg de NE-PZQ e L-PZQ.

Mogahed *et al.* (2023) utilizaram nanopartícula lipídica sólida com PZQ na dose de 500mg/Kg para o tratamento, comparando com a mesma dose de L-PZQ, em duas doses separadas, via oral no mesmo dia da infecção, 21 e 42 dias pós-infecção. A nanopartícula lipídica sólida foi preparada por método de emulsificação por fusão modificada e caracterizou tamanho de 350± 91nm, potencial zeta em -25±0,8 mV, índice de polidispersão de 0,22 ± 0,1 e 96 ±2,5% eficiência de encapsulação. Silva *et al.* (2023) utilizaram na parte experimental um nanocristal desenvolvido a partir da mistura em moinho coloidal e com tamanho de 346,2nm, potencial zeta em -30,4mV e índice de polidispersão de 0,261. As concentrações de NE-PZQ e L-PZQ foi de 400 mg/Kg por via oral em dose única no 45º dia pós-infecção.

Tabela 4 - Tratamentos realizados nos experimentos dos artigos incluídos na revisão sistemática.

(continua)

1º autor	Tipo de nanopartícula	Caracterização				Concentração		Frequência do tratamento	Tempo de tratamento	Via de administração	Método
		tamanho (nm)	ZP (mV)	PDI	EE (%)	NE-PZQ	L-PZQ				
Mourão <i>et al.</i> (2005)	lipossoma	49,65	NI	NI	NI	44,7 mg/kg*	44,7 mg/kg*	Dose única	14º dia p.i	oral	ESE
El-Feky <i>et al.</i> (2015)	nanocarreador de MMT	14-23	NI	NI	75,90	31,25, 62,5, 125, 250, 500 e 1000 mg/kg	31,25, 62,5, 125, 250, 500 e 1000 mg/kg	Cinco dias consecutivos	49º dia p.i	oral	IFA
Amara <i>et al.</i> (2018)	nanocápsula lipídica	61,8±2,7	-7,5±1,8	0,04	95,1±0,8	250mg/Kg	250mg/Kg	Dose única	42º dia p.i	oral	IF
Labib El Gendy <i>et al.</i> (2019)	lipossoma	200	NI	NI	95	500mg/Kg	500mg/Kg	Dose única	7º dia p.i 30º dia p.i. 45º dia p.i	oral	HFF
Tawfeek <i>et al.</i> (2019)	nanocarreador de sílica	105 ± 6	30 ± 2,3	NI	83 ± 0,27	250 mg/kg 500 mg/kg 1000 mg/kg	250 mg/kg 500 mg/kg 1000 mg/kg	Dois dias consecutivos	42º dia p.i	oral e intraperitoneal	PUC
Radwan <i>et al.</i> (2019)	nanopartícula lipídica sólida	105,3±4,39	-35,2	0,314	109,21±2,83	62,5 mg/Kg 125 mg/Kg 250 mg/Kg 500 mg/Kg 1000 mg/Kg	62,5 mg/Kg 125 mg/Kg 250 mg/Kg 500 mg/Kg 1000 mg/Kg	Dose única por 5 dias consecutivos	49º dia p.i	oral	E

Tabela 4- Tratamentos realizados nos experimentos dos artigos incluídos na revisão sistemática.

(conclusão)

1º autor	Tipo de nanopartícula	caracterização				Concentração		Frequência do tratamento	Tempo de tratamento	Via de administração	Método
		tamanho (nm)	ZP (mV)	PDI	EE (%)	NE-PZQ	L-PZQ				
Said <i>et al.</i> (2021)	carreador lipídico nanoestruturado	T 399,5 ±9,1 P 393,7 ±3,6 N 343,1 ±8,9	-27,2 ±7,7 17 ±6 -38,2 ±9,1	0,452 ±0,037 0,422 ±0,01 0,354 ±0,029	93,97 ±1,59 95,31 ±0,31 96,29 ±0,63	250 mg/kg	250 mg/kg	Duas doses no mesmo dia com intervalo de 3 horas	42º dia p.i	oral	ME
Adekiya <i>et al.</i> (2022a)	nanolipossoma funcionalizado Anticorpo-Anti-Calpaína	92,7 ± 2,85	-20,2 ± 2,28	0,35 ± 0,032	92,07 ± 0,23	250mg/Kg	250mg/Kg	Dose única para cada tempo	14º e 28º dias p.i.	oral	EFR
Adekiya <i>et al.</i> , (2022b)	nanopartícula lipídica sólida	112 ± 1,0	-19,0 ± 0,26	0,23 ± 0,010	71,63 ± 0,3	250 mg/kg	250 mg/kg	Dose única para cada tempo	14º e 28º dias p.i.	oral	CHIS
Amer <i>et al.</i> (2022)	niossoma	97,14	-20,2	0,534	66,8	500 mg/kg	500 mg/kg	Duas doses divididas no mesmo dia	42º dia p.i.	oral	HFF
Mogahed <i>et al.</i> (2023)	nanopartícula lipídica sólida	350 ± 91	-25 ± 0,8	0,22 ± 0,1	96 ± 2,5	500 mg/kg	500 mg/kg	Duas doses separadas	Mesmo dia, 21º e 42º dias p.i.	oral	EFM
Silva <i>et al.</i> (2023)	nanocristal	346,2	-30,4	0,261	NI	400 mg/kg	400 mg/kg	Dose única	45º dia p.i.	oral	MMC

Fonte: Dados da pesquisa (2023 e atualização em janeiro de 2024).

Nota: *Valor convertido de 8,6 mmol/L; p.i.: pós-infecção; NI: não informado; MMT: argila montmorilonita; ZP: potencial zeta; PDI: índice de polidispersão; EE: eficiência de encapsulação; T: adicional; P: positiva; N: nevativa; ESE: evaporação de solvente e emulsificação; IFA: intercalação de fármaco em argila, IF: inversão de fase; HFF: hidratação de filme fino; PUC: precipitação usando centrifugação; E: emulsificação; ME: microemulsificação, EFR: evaporação de fase reversa; CHIS: co-homogeneização por injeção de solvente; EFM: emulsificação por fusão modificada; MMC: mistura em moinho coloidal.

4.4 DESFECHO PRIMÁRIO

4.4.1 Parâmetros parasitológicos

Em geral, os dados parasitológicos demonstram que o tratamento com NE-PZQ proporcionou maior efetividade que o L-PZQ, reduzindo significativamente, em diferentes doses, tanto a carga total de vermes quanto a carga tecidual de ovos, observada no fígado e no intestino. Os resultados do tratamento com NE-PZQ também demonstram uma alteração do perfil do oograma, com aumento de ovos mortos e diminuição de ovos imaturos e maduros (TABELA 5).

Os resultados dos parâmetros parasitológicos no estudo realizado por Mourão *et al.* (2005), que avaliaram lipossomas, demonstram maior redução da carga parasitária, com quase 45% de redução no número de vermes com o tratamento utilizando NE-PZQ comparado com L-PZQ. Contudo, este trabalho não apresentou os testes estatísticos em sua metodologia, assim como as diferenças significativas.

Em diferentes doses (31,25; 62,5; 125, 250, 500 e 1000 mg/kg) o tratamento com PZQ apresentou resultados significativos na carga parasitária (El-Feky *et al.*, 2015). Em relação à carga total de vermes, a formulação de nanocarreador de MMT, carregado com PZQ, se apresentou significativamente melhor em comparação ao L-PZQ em todas as doses, exceto em 1000 mg/kg. O tratamento com o NE-PZQ também alterou de forma significativa a proporção de ovos imaturos e mortos (doses de 31,25 a 250 mg/kg). Por outro lado, na carga tecidual de ovos houve diferença significativa de NE-PZQ em comparação ao L-PZQ apenas nas doses entre 62,5 e 1000 mg/kg.

A carga total de vermes foi reduzida significativamente pelo tratamento com NE-PZQ, segundo Amara *et al.* (2018), que avaliaram nanocápsula lipídica. As porcentagens de redução em comparação ao Controle foram de 70,9% e 92,6% para NE-PZQ e L-PZQ, respectivamente, havendo diferenças significativas entre os tratamentos. Resultados semelhantes foram observados por Labib El Gendy *et al.* (2019), que avaliaram lipossomas, em cujo estudo os tratamentos foram eficazes com 30 e 45 dias de infecção. Adicionalmente, o tratamento com NE-PZQ (30 e 45 dias pós-infecção) se mostrou melhor que L-PZQ na redução da carga tecidual de ovos no intestino e no fígado (Labib El Gendy *et al.*, 2019).

O tratamento com NE-PZQ, segundo Tawfeek *et al.* (2019), que avaliaram nanocarreador de sílica, resultou em menor carga total de vermes e carga tecidual de ovos

hepáticos e intestinais, em comparação ao L-PZQ. Houve também um maior percentual de ovos mortos no tratamento com NE-PZQ. O efeito significativo do tratamento com NE-PZQ sobre a carga total de vermes ocorreu na dose de 250 mg/kg, via oral, ao passo que na carga tecidual de ovos, as doses de 250 a 1000 mg/kg, via oral, foram significativamente melhores que o tratamento com L-PZQ. O tratamento administrado via intraperitoneal obteve diferença significativa em comparação ao grupo Controle.

Radwan *et al.* (2019), que avaliaram nanopartícula lipídica sólida, também apresentaram diferenças significativas de NE-PZQ em relação ao L-PZQ, tanto na carga total de vermes quanto na carga tecidual de ovos. Na primeira, a redução observada pelo NE-PZQ ocorreu nas doses mais baixas, entre 62,5 e 250 mg/kg, ao passo que na última, as doses mais altas, entre 250 e 1000 mg/kg, foram mais eficazes em comparação com L-PZQ. Houve diferença significativa em relação aos ovos mortos e a ausência de ovos imaturos na dose de 62,5 mg/kg, um indício do efeito significativo desta dose no tratamento contra a esquistossomose (Radwan *et al.*, 2019).

O aumento no percentual de ovos degenerados após o tratamento com NE-PZQ é observado por Said *et al.* (2021), que avaliaram nanocarreador lipídico nanoestruturado. Contudo, não foi demonstrada análise de significância estatística por este autor. Neste trabalho não se observou diferenças significativas na carga tecidual entre os tratamentos NE-PZQ (formulação tradicional) e L-PZQ, apenas em relação ao Controle, ao passo que a formulação NE-PZQ carregada negativamente apresentou resultados significativamente piores se comparado com L-PZQ.

Adekiya *et al.* (2022a; 2022b), que utilizaram nanolipossoma funcionalizado com anticorpo-anti-calpaína e nanopartícula lipídica sólida, respectivamente, avaliaram parâmetros parasitológicos na segunda e quarta semana pós-infecção. Na segunda semana, a carga total de vermes foi significativamente menor se comparados NE-PZQ e L-PZQ, assim como na carga tecidual de ovos no fígado e intestino. O tratamento após a quarta semana também demonstrou maior eficácia para NE-PZQ na redução da carga total de vermes (Adekiya *et al.*, 2022a, Adekiya *et al.*, 2022b) e na carga tecidual de ovos (Adekiya *et al.*, 2022b). Os resultados de oograma também demonstraram um aumento do número de ovos mortos mais significativo no tratamento com NE-PZQ em comparação com o L-PZQ.

Diferentemente dos trabalhos anteriores, Amer *et al.* (2022), que utilizaram niossomas, avaliaram os parâmetros parasitológicos em vermes suscetíveis e com sensibilidade reduzida ao PZQ. O tratamento com NE-PZQ apresentou redução

significativamente maior da carga total de vermes em comparação com L-PZQ, tanto no grupo Suscetível quanto no grupo Sensibilidade Reduzida. Em relação à carga tecidual de ovos, houve diferenças significativas entre NE-PZQ e L-PZQ apenas no grupo Sensibilidade Reduzida. Os resultados de oograma mostram que o tratamento com NE-PZQ aumentou o percentual de ovos mortos no grupo Suscetível, quando comparado ao L-PZQ, assim como no grupo Sensibilidade Reduzida, quando comparado ao Controle.

A carga total de vermes foi reduzida significativamente pelo tratamento com NE-PZQ em comparação ao L-PZQ, com os tratamentos realizados no mesmo dia da infecção e no 21º dia pós-infecção, segundo Mogahed *et al.* (2023), que avaliaram nanopartículas lipídicas sólidas. No oograma foi demonstrado diferença significativa dos tratamentos em relação ao Controle para todos os estágios de desenvolvimento do ovo. Em relação a carga tecidual, os autores evidenciaram redução significativa do NE-PZQ e L-PZQ em relação ao Controle em todos os tempos de tratamento, assim como do grupo NE-PZQ em relação ao L-PZQ, tanto para carga tecidual hepática quanto para carga tecidual intestinal.

Silva *et al.* (2023), com a utilização de nanocristais, obtiveram diferença significativa dos tratamentos em relação ao Controle na avaliação da carga de vermes. Para o padrão oograma, a porcentagem de ovos imaturos e mortos, demonstraram diferença significativa dos tratamentos em relação ao Controle. O grupo NE-PZQ obteve diferença significativa em comparação ao L-PZQ apenas para porcentagem de ovos mortos.

4.4.2 Parâmetros histopatológicos

Os parâmetros histopatológicos compreendem resultados sobre o número e o diâmetro de granulomas, assim como os seus respectivos percentuais de redução em relação ao grupo Controle. O tratamento com NE-PZQ apresentou redução no número de granuloma bem como no seu diâmetro, quando comparado com L-PZQ (TABELA 6).

Amara *et al.* (2018), avaliaram nanocápsula lipídica, demonstraram redução significativa no número e diâmetro médio de granuloma quando comparados NE-PZQ e L-PZQ, ao passo que Labib El Gendy *et al.* (2019), com a utilização de lipossomas, observaram redução significativa de NE-PZQ em relação a L-PZQ somente no número de granuloma em tratamentos realizados após 30 e 45 dias de infecção. Tawfeek *et al.* (2019), por outro lado, utilizando nanocarreador de sílica, não observaram melhora

significativa do tratamento com NE-PZQ em comparação com L-PZQ em nenhuma das doses administradas.

Adicionalmente, Said *et al.* (2021) avaliaram o carreador lipídico nanoestruturado em nanopartícula tradicional (T), com carga neutra, nanopartícula com superfície carregada positivamente (P) e nanopartícula com superfície carregada negativamente (N). Todos os tratamentos demonstraram diferença significativa em relação ao Controle. Houve redução significativa do diâmetro de granulomas quando utilizadas nanopartículas carregadas positivamente. As nanopartículas carregadas negativamente, por sua vez, apresentaram resultados significativamente mais altos em comparação com L-PZQ. Mogahed *et al.* (2023), com a utilização de nanopartícula lipídica sólida, demonstraram redução no número e diâmetro médio de granuloma quando comparados NE-PZQ e L-PZQ em todos os tempos de tratamento.

Tabela 5- Parâmetros parasitológicos avaliados pelos artigos incluídos na revisão sistemática.

(continua)

1º autor	Carga total de vermes (nº de vermes)			Porcentagem de redução de vermes (%)		oograma (estágios de desenvolvimento dos ovos)			Carga tecidual de ovos (nº de ovos/g de tecido)			Porcentagem de redução de ovos (%)	
	Controle	PZQ		PZQ		Controle	PZQ		Controle	PZQ		PZQ	
		L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ		L-PZQ	NE-PZQ		L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ
Mourão <i>et al.</i> (2005) *	39,83	40,44	22,5	0	43,51	viáveis: 100,23 (nº ovos/g de fezes)	viáveis: 85,56 (nº ovos/g de fezes)	viáveis: 50 (nº ovos/g de fezes)	NI	NI	NI	17,18	51,56
		[31,25] # 18-20	[31,25] # 12-14	[31,25] 25-30	[31,25] \$ 50-60		[31,25] Imaturo: 50 Maduro: 38 Morto :12	[31,25] Imaturo:45 \$ Maduro :40 Morto :15		[31,25] 40-45	[31,25] # 35-40		
		[62,5] ## 15-17	[62,5] ## 6-8	[62,5] 30-40	[62,5] \$ 60-75		[62,5] Imaturo:38 Maduro :50 Morto :12	[62,5] Imaturo:40 Maduro :40 Morto :20 \$		[62,5] ## 30-35	[62,5] ###,\$\$ 20-25		
		[125] ### 10-12	[125] ### 3-5	[125] 50-60	[125] \$\$ 80-90	Imaturo: 55	[125] Imaturo:25	[125] Imaturo:15 \$		[125] ### 20-25	[125] ###,\$\$ 10-15		
El-Feky <i>et al.</i> (2015)	25-28	[250] ### 6-8	[250] ### 0-3	[250] 70-75	[250] \$ 90-100	Maduro: 35	[250] Maduro: 53	[250] Maduro: 60	45-50	[250] ### 10-15	[250] ###,\$ 5-10	NI	NI
		[500] ### 3-5	[500] ### 0	[500] 75-80	[500] \$ 90-100	Morto:10 (%)	[500] Imaturo:5 Maduro:25 Morto:70	[500] Imaturo:0 Maduro:15 \$\$ Morto:85 \$\$	(x10 ³)	[500] ### 5-10	[500] ###,\$ 0-5		
		[1000] ### 0	[1000] ### 0	[1000] 90-100	[1000] 90-100		[1000] Imaturo:0 Maduro:5 Morto:95	[1000] Imaturo:0 Maduro:0 Morto:100		[1000] ###,\$\$\$ 0-3	[1000] ###,\$\$\$ 0-3		
				ED50 = 74,07	ED50 = 20,25		[1000] Imaturo:0 Maduro:0 Morto:100	[1000] Imaturo:0 Maduro:0 Morto:100		(x10 ³)	(x10 ³)		

Tabela 5- Parâmetros parasitológicos avaliados pelos artigos incluídos na revisão sistemática.

(continuação)

1º autor	Carga total de vermes (nº de vermes)			Porcentagem de redução de vermes (%)		Oograma (estágios de desenvolvimento dos ovos)			Carga tecidual de ovos (nº de ovos/g de tecido)			Porcentagem de redução de ovos (%)	
	Controle	PZQ		PZQ		Controle	PZQ		Controle	PZQ		PZQ	
		L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ		L-PZQ	NE-PZQ		L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ
Amara <i>et al.</i> (2018)	24,67	7,17 ^{##}	1,83 ^{##,SS}	70,9	92,6	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
		7° 13,2 ± 1,32	7° 12,3 ± 1,49	7° 6,4	7° 12,8				Fígado: 7° 6,90 ± 1,32	Fígado: 7° 6,79 ± 1,30		Fígado: 7° 1,3	Fígado: 7° 2,8
		30° 6,6 ± 1,84 ^{###}	30° 3,5 ± 0,71 ^{###}	30° 53,2	30° 75,2	NI	NI	NI	Fígado: 6,99 ± 1,30	30° 4,74 ± 0,80 ^{###}	30° 2,41 ± 0,47 ^{###}	30° 32,2	30° 65,4
Labib El Gendy <i>et al.</i> (2019)	14,1± 1,97	45° 2,1 ± 0,74 ^{###}	45° 0,4 ± 0,7 ^{###}	45° 85,1	45° 97,2				Intestino: 10,48 ± 2,86 (×10 ³)	45° 0,17 ± 0,03 ^{###}	45° 0,05 ± 0,01 ^{###}	45° 97,6	Intestino: 7° 7,3
									7° 9,79 ± 1,27	Intestino: 7° 9,72 ± 0,80		7° 6,6	30° 69,2
									30° 5,96 ± 1,33 ^{###}	30° 3,23 ± 0,53 ^{###}		30° 43	45° 99,5
									45° 1,06 ± 0,70 ^{###} (×10 ³)	45° 0,06 ± 0,01 ^{###} (×10 ³)		45° 89,8	

Tabela 5- Parâmetros parasitológicos avaliados pelos artigos incluídos na revisão sistemática.

(continuação)

1º autor	Carga total de vermes (nº de vermes)			Porcentagem de redução de vermes (%)		Oograma (estágios de desenvolvimento dos ovos)			Carga tecidual de ovos (nº de ovos/g de tecido)			Porcentagem de redução de ovos (%)	
	Controle	PZQ		PZQ		Controle	PZQ		Controle	PZQ		PZQ	
		L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ		L-PZQ	NE-PZQ		L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ
Radwan <i>et al.</i> (2019)							[1000] Imaturo:0 Maduro:3 Morto:97 (%)	[1000] Imaturo:0 Maduro:1 Morto:99 (%)		[500] 7-10 # [1000] 5-10 # ($\times 10^3$)	[500] 0-5 #,\$ [1000] 0-3 # \$ ($\times 10^3$)	[250] 58,2 [500] 59,3 [1000] 68,6	[250] 81,3 [500] 81,4 [1000] 91,5
Said <i>et al.</i> (2021)	NI	NI	NI	NI	NI	Intacto:70 Degenerado:3 0 (%)	Intacto:28 Degenerado: 72	T Intacto:23 Degenerado: 77 P Intacto:20 Degenerado: 80 N Intacto:58 Degenerado: 58	Fígado: 3,66 \pm 1,44 ($\times 10^3$)	Fígado: 0,69 \pm 0,43 # ($\times 10^3$)	Fígado: T 1,16 \pm 0,37 # P 0,38 \pm 0,28 # N 0,17 \pm 0,49 #,\$ ($\times 10^3$)	81	T 68,3 P 90 N 52,2

Tabela 5- Parâmetros parasitológicos avaliados pelos artigos incluídos na revisão sistemática.

(continuação)

1º autor	Carga total de vermes (nº de vermes)			Porcentagem de redução de vermes (%)		Oograma (estágios de desenvolvimento dos ovos)			Carga tecidual de ovos (nº de ovos/g de tecido)			Porcentagem de redução de ovos (%)		
	Controle	PZQ		PZQ		Controle	PZQ		Controle	PZQ		PZQ		
		L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ		L-PZQ	NE-PZQ		L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ	
Adekiya <i>et al.</i> (2022a)	2ª sem. 15 ± 0,89	2ª sem. 10,0 ±1,41	2ª sem. 6,83 ±2,4 \$\$\$	2ª sem. 33,3	2ª sem. 54,5	2ª sem. Imaturo: 48,67 Maduro: 46,33 Morto: 6	2ª sem. Imaturo: 46,33 Maduro: 46 Morto: 7,5	2ª sem. Imaturo: 45,67 \$\$\$ Maduro: 43,67 \$\$\$ Morto: 10,33 \$\$\$	Fígado: 2ª sem. 20,30±2, 17	Fígado: 2ª sem. 12,38 ±2,95 #,\$\$\$	Fígado: 2ª sem. 28,00	Fígado: 2ª sem. 56,07	Fígado: 2ª sem. 51,68	Fígado: 2ª sem. 64,14
	4ª sem. 15,00 ± 0,89	4ª sem. 5,50 ±2,60	4ª sem. 4,17 ±1,47 \$\$\$	4ª sem. 63,3	4ª sem. 72,2	4ª sem. Imaturo: 48,67 Maduro: 46,33 Morto: 6	4ª sem. Imaturo: 43,5 Maduro: 44 Morto: 12,5	4ª sem. Imaturo: 42,7 ###,\$\$\$ Maduro: 42,5 ###,\$\$\$ Morto: 15,67###,\$\$\$	Intestino 2ª sem. 31,90 ±4,34	Intestino 2ª sem. 22,70±5, 34	Intestino 2ª sem. 13,43±2,33 #,\$\$\$	Intestino 2ª sem. 28,84	Intestino 2ª sem. 57,88	Intestino 2ª sem. 70,81
						(%)	(%)	(%)	4ª sem. (x10 ³)	4ª sem. 14,65 ±3,69 (x10 ³)	4ª sem. 9,31 ± 3,78 (x10 ³)			

Tabela 5- Parâmetros parasitológicos avaliados pelos artigos incluídos na revisão sistemática.

(continuação)

1º autor	Carga total de vermes (nº de vermes)			Porcentagem de redução de vermes (%)		Oograma (estágios de desenvolvimento dos ovos)			Carga tecidual de ovos (nº de ovos/g de tecido)			Porcentagem de redução de ovos (%)	
	Controle	PZQ		PZQ		Controle	PZQ		Controle	PZQ		PZQ	
		L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ		L-PZQ	NE-PZQ		L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ
Adekiya <i>et al.</i> (2022b)	2ª sem. 15,00 ± 0,89	2ª sem. 10,00±1, 41	2ª sem. 8,83 ± 2,64 ^{\$\$\$}	2ª sem. 33,30	2ª sem. 41,13	2ª sem. Imaturo: 48,67 Maduro: 46,33 Morto: 6	2ª sem. Imaturo: 46,35 Maduro: 46 Morto: 7,5	2ª sem. Imaturo: 44,5 ^{###, \$\$\$} Mature: 43 ^{###, \$\$\$} Morto: 9,83 ^{###, \$\$\$}	Fígado: 2ª sem. 20,30 ± 2,17 4ª sem. 13,62 ± 2,93	Fígado: 2ª sem. 16,54± 6,91 ^{###, \$\$\$} 4ª sem. 11,38 ± 4,13 ^{###, \$\$\$}	Fígado: 2ª sem. 28 4ª sem. 51,68	Fígado: 2ª sem. 41,32 4ª sem. 59,60	
	4ª sem. 15,00 ± 0,89	4ª sem. 5,50 ± 2,60	4ª sem. 4,33 ± 1,86 ^{\$\$\$}	4ª sem. 63,30	4ª sem. 71,13	4ª sem. Imaturo: 48,67 Maduro: 46,33 Morto: 6 (%)	4ª sem. Imaturo: 43,5 Maduro: 44 Morto: 12,5 (%)	4ª sem. Imaturo: 41 ^{###, \$\$\$} Maduro: 42,83 ^{###, \$\$\$} Morto: 14 ^{###, \$\$\$} (%)	Intestino: 2ª sem. 31,90± 4,34 4ª sem. 31,90 ± 4,34 (x10 ³)	Intestino: 2ª sem. 22,70 ± 5,34 4ª sem. 14,68 ± 3,69 (x10 ³)	Intestino: 2ª sem. 21,12 ± 6,64 ^{###, \$\$\$} 4ª sem. 10,31 ± 1,08 ^{###, \$\$\$} (x10 ³)	Intestino: 2ª sem. 28,44 4ª sem. 54,05	Intestino: 2ª sem. 33,79 4ª sem. 67,68

Tabela 5- Parâmetros parasitológicos avaliados pelos artigos incluídos na revisão sistemática.

(conclusão)

1º autor	Carga total de vermes (nº de vermes)			Porcentagem de redução de vermes (%)		Oograma (estágios de desenvolvimento dos ovos)			Carga tecidual de ovos (nº de ovos/g de tecido)			Porcentagem de redução de ovos (%)	
	Controle	PZQ		PZQ		Controle	PZQ		Controle	PZQ		PZQ	
		L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ		L-PZQ	NE-PZQ		L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ
Mogahed <i>et al.</i> (2023)	43,83 ± 3,19	Mesmo dia	Mesmo dia	Mesmo dia	Mesmo dia	Imaturo: 68 Maduro: 28 Morto: 3	Mesmo dia Imaturo: 48 [#] Maduro: 38 [#] Morto: 12	Mesmo dia Imaturo: 68 [#] Maduro: 28 Morto: 2 [#]	Fígado 320	Fígado Mesmo dia 180 [#] 21° 220 [#] 42° 60 [#]	Fígado Mesmo dia 30 ^{#,S} 21° 50 ^{#,S} 42° 10 ^{#,S}	NI	NI
		18,33 ± 2,25 ^{###} 21° 34,67 ± 4,76 [#] 42° 3,83 ± 1,47 ^{###}	6,33 ± 0,52 ^{###,SSS} 21° 10,17 ± 2,93 ^{###,S} SS 42° 1,17 ± 0,75 ^{###}										
Silva <i>et al.</i> (2023)	59,29 ± 16,88	13,46 ± 8,55 ^{###}	11,14 ± 4,07 ^{###}	78,98	81,20	Maduro: 42,6 Imaturo: 44,6 Morto: 12,7 (%)	Maduro: 24,1 Imaturo: 7,4 ^{###} Morto: 68,5 ^{###} (%)	Maduro: 11,3 Imaturo: 3,4 ^{###} Morto: 85,3 ^{###,SSS} (%)	NI	NI	NI	NI	NI

Fonte: Dados da pesquisa (2023 e atualização em janeiro de 2024).

Nota: * não foram realizados testes estatísticos; ** termos inferidos por meio da análise crítica dos dados; NI: não informado; [] :dose de PZQ administrada; T: nanopartícula tradicional; P: nanopartícula carregada positivamente; N: nanopartícula carregada negativamente; 7°, 21°, 30°, 42° e 45°: dias que foram realizados tratamentos; S: infectado com cercárias suscetíveis de *S. mansoni*; SR: infectado com cercárias de *S. mansoni* com sensibilidade reduzida; sem.: semana; # p < 0,05 ## p < 0,01 ### p < 0,001 efeito significativo do tratamento; \$ p < 0,05 \$\$ p < 0,01 \$\$\$ p < 0,001 efeito significativo da nanopartícula.

Tabela 6- Parâmetros histopatológicos avaliados pelos artigos incluídos na revisão sistemática.

1º autor	Número de granuloma (nº por campo)			Porcentagem de redução do número (%)		Diâmetro médio de granuloma (µm)			Porcentagem de redução do diâmetro (%)	
	Controle	PZQ		PZQ		Controle	PZQ		PZQ	
		L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ		L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ
Amara <i>et al.</i> (2018)	30,7	19,3 ###	12,2 ###, \$\$\$	37,0	60,3	437	296 ###	200 ###, \$\$\$	32,2	54,1
Labib El Gendy <i>et al.</i> (2019)	12,3 ± 2,5	7º 11,6 ± 2,54 30º 4,8 ± 1,3 ### 45º 2,8 ± 0,9 ###	7º 10,7 ± 2,4 30º 3,3 ± 0,8 ###, \$\$\$ 45º 0,3 ± 0,5 ###, \$\$\$	7º 5,7 30º 61 45º 77,2	7º 13 30º 73,2 45º 97,6	NI	NI	NI	NI	NI
Tawfeek <i>et al.</i> (2019)	10,5 ± 2,3	[250] 6,2 ± 1,2 # [500] 5,9 ± 1,9 # [1000] 5,5 ± 1,5 #	Oral [250] 5,8 ± 1,2 # [500] 5,3 ± 1,3 # [1000] 5,0 ± 1,1 # Intraperitoneal [250] 6,2 ± 1,3 #	NI	NI	341,0 ± 35,7	[250] 297,5 ± 24,6 # [500] 253,2 ± 34,6 # [1000] 242,2 ± 28,8 #	[250] 275,1 ± 28,2 # [500] 221,0 ± 15,5 # [1000] 214,3 ± 19,2 # Intraperitoneal [250] 280,0 ± 21,8 #	NI	NI
Said <i>et al.</i> (2021)	9,4±1,21	7±0,91 #	T 6,4 ±1,22 # P 5,4±0,91 # N 8,6 ±1,95 #, \$	25,53	T 31,91 P 42,55 N 8,51	314,52± 17,13	212,23 ±11,7 #	T 160,47 ±15,24 # P 119,12 ±14,9 #, \$ N 238,34 ±21,4 #, \$	32,52	P 62,131 N 24,22
Mogahed <i>et al.</i> (2023)	14 (x10 ²)	Mesmo dia 5# 21º 9# 42º 6# (x10 ²)	Mesmo dia 3#,\$ 21º 4#,\$ 42º 2#,\$ (x10 ²)	NI	NI	470 (x10 ²)	Mesmo dia 360# 21º 440# 42º 300# (x10 ²)	Mesmo dia 240#,\$ 21º 310#,\$ 42º 160#,\$ (x10 ²)	NI	NI

Fonte: Dados da pesquisa (2023 e atualização em janeiro de 2024).

Nota: NI: não informado; [] :dose de PZQ administrada, T: nanopartícula tradicional, P: nanopartícula carregada positivamente, N: nanopartícula carregada negativamente, 7º, 30º e 45º: dias que foram realizados tratamentos; # p < 0,05 ### p < 0,01 ### p < 0,001 efeito significativo do tratamento; \$ p < 0,05 \$\$ p < 0,01 \$\$\$ p < 0,001 efeito significativo da nanopartícula.

4.5 DESFECHO SECUNDÁRIO

4.5.1 Parâmetros farmacocinéticos

Para a avaliação de estudos de farmacocinética Amara *et al.* (2019), que avaliaram nanocápsula lipídica, utilizaram única dose de PZQ na concentração de 250 mg/kg, ratos Wistar não infectados. Os valores dos parâmetros foram avaliados para L-PZQ e NE-PZQ. Os resultados para NE-PZQ mostram que houve diferença significativa em todos os parâmetros farmacocinéticos, exceto na concentração plasmática máxima. Amara *et al.* (2019) observaram que a nanopartícula possui maior biodisponibilidade que o L-PZQ, pois os valores foram maiores no tempo de meia vida, tempo para atingir a concentração plasmática máxima e a área sob a curva, que se relacionam com a biodisponibilidade e o tempo de permanência. Radwan *et al.* (2019) avaliaram nanopartícula lipídica sólida e utilizaram 440 camundongos, infectados e não infectados, administrando a concentração de 500 mg/kg de PZQ em dose única. Já El-Feky *et al.*, 2015, com a avaliação de nanocarreador de argila MMT, utilizaram 384 camundongos, infectados e não infectados, e administraram a concentração de 500 mg/kg de PZQ em dose única. Em ambos os estudos, para os animais não infectados (normais) e infectados, o NE-PZQ apresentou diferença significativa em todos os parâmetros em comparação ao L-PZQ, exceto para o parâmetro de tempo para atingir a concentração plasmática máxima (TABELA 7).

4.5.2 Parâmetros toxicológicos

Dos doze estudos incluídos, apenas 4 avaliaram toxicologicamente as nanoformulações (TABELA 8). Amara *et al.* (2018), que avaliaram nanocápsula lipídica, utilizaram ensaio de MTT para avaliar a citotoxicidade em células mononucleares do sangue periférico humano (PBMCs). A concentração de PZQ utilizada variou de 0,3 a 100 µg/mL. Os resultados demonstraram que houve maior viabilidade celular com o valor de IC50 no grupo de NE-PZQ do que no grupo L-PZQ. Tawfeek *et al.* (2019), que avaliaram nanocarreador de sílica, realizaram teste *in vivo* para avaliar genotoxicidade, utilizando teste Cometa em camundongos, com doses 1000 mg/kg de PZQ. O parâmetro avaliado foi porcentagem de DNA na cauda. Os valores demonstraram diferença significativa em ambos os tratamentos em relação ao controle e diferença significativa do grupo NE-PZQ em relação ao grupo L-PZQ.

Adekiya *et al.* (2022a) e Adekiya *et al.* (2022b) também utilizaram ensaio de MTT para avaliar citotoxicidade em macrófagos murinos RAW 264,7. Adekiya *et al.* (2022b), que utilizaram nanopartícula lipídica sólida, também avaliaram viabilidade celular utilizando fibroblastos humanos 3T3. As concentrações de PZQ utilizadas foram de 30 a 120 µg/mL, utilizando como parâmetro a porcentagem de viabilidade celular. Em cada concentração houve uma faixa da porcentagem de viabilidade celular, uma vez que no artigo original esses dados estavam expressos graficamente. Em Adekiya *et al.* (2022a), que avaliaram nanolipossoma funcionalizado com anticorpo-anti-calpaína, para fibroblastos humanos 3T3, houve diferença significativa em todas as concentrações do NE-PZQ em relação a L-PZQ. Mas o efeito dos tratamentos em relação ao controle não foi demonstrado. Para macrófagos murinos RAW 264,7, Adekiya *et al.* (2022a) e Adekiya *et al.* (2022b), demonstraram que somente na concentração de 30 µg/mL houve diferença significativa do grupo NE-PZQ em comparação com L-PZQ, aumentando a viabilidade celular. Nas demais concentrações não foi possível avaliar diferença estatística. Adekiya *et al.* (2022a) e Adekiya *et al.* (2022b) também avaliaram hepatotoxicidade (AST, ALT e bilirrubina) e nefrotoxicidade (creatinina) em ratos Sprague Dawley e utilizando concentração de 250 mg/Kg de PZQ. Em todos os marcadores bioquímicos, os resultados demonstraram diferença significativa entre os tratamentos e o grupo controle. Assim como o efeito da nanopartícula em relação ao L-PZQ também houve diferença significativa, em todos os marcadores, demonstrando que a nanopartícula diminuiu o efeito tóxico do L-PZQ, voltando aos mesmos níveis do controle.

Tabela 7- Parâmetros farmacocinéticos avaliados pelos artigos incluídos na revisão sistemática.

1º autor	Dados gerais			k _a (h ⁻¹)		k _{el} (h ⁻¹)		t _{1/2} (h)		T _{max} (h)		C _{max} (µg/mL)		AUC ([µg.h] /mL)		MRT (h)	
	Nº	animal	dose	PZQ		PZQ		PZQ		PZQ		PZQ		PZQ		PZQ	
				L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ	L-PZQ	NE-PZQ
Amara <i>et al.</i> (2019)	15	Ratos Wistar	Dose única 250 mg/kg	NI	NI	NI	NI	N- 1,7±0,8	N- 5,7±1,0 ^s	N- 0,1±0,04	N- 0,33±0,1 ^s	N- 5,5±1,9	N- 6,2±0,5	N- 7,9±2,2	N- 14,8±5,7 ^s	N- 3,4±2,0	N- 7,6±2,8 ^s
Radwan <i>et al.</i> (2019)	440	camundongo	Dose única 500 mg/kg	N- 6,52 ± 0,05 I- 11,23 ± 0,86	N- 13,98 ± 1,30 ^s I- 22,34 ± 0,67 ^s	N- 1,27 ± 0,01 I- 0,63 ± 0,01	N- 0,22 ± 0,03 ^s I- 0,10 ± 0,01 ^s	N- 0,55 ± 0,00 I- 1,11 ± 0,02	N- 3,53 ± 0,60 ^s I- 6,85 ± 0,60 ^s	N- 0,14 ± 0,04 I- 0,14 ± 0,04	N- 0,29 ± 0,04 I- 0,14 ± 0,04	N- 15,98 ± 1,46 I- 24,31 ± 1,19	N- 37,24 ± 2,07 ^s I- 64,29 ± 7,78 ^s	N- 14,03 ± 0,98 I- 34,61 ± 2,50	N- 123,75 ± 11,39 ^s I- 286,33 ± 13,54 ^s	NI	NI
El-Feky <i>et al.</i> (2015)	384	camundongo	Dose única 500 mg/kg	N- 6,44 ± 0,71 I- 10,98± 1,35	N- 13,59 ± 1,34 ^{sss} I- 16,62 ± 2,25 ^s	N- 1,59 ± 0,07 I- 0,66 ± 0,05	N- 0,56 ± 0,03 ^{sss} I- 0,49 ± 0,04 ^s	N- 0,44 ± 0,02 I- 1,09 ± 0,08	N- 1,26 ± 0,07 ^{sss} I- 1,46± 0,11 ^s	N- 0,16 ± 0,03 I- 0,16 ± 0,02	N- 0,12 ± 0,02 I- 0,10 ± 0,02	N- 14,34 ± 1,47 I- 24,36 ± 2,12	N- 30,93 ± 2,14 ^{sss} I- 47,29 ± 2,44 ^{sss}	N- 86,5 ± 0,88 I- 21,02 ± 1,91	N- 31,19 ± 2,27 ^{sss} I- 41,20 ± 3,94 ^{sss}	NI	NI

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Nota: t_{1/2}: meia-vida; T_{max}: tempo para atingir a concentração plasmática máxima; C_{max}: concentração plasmática máxima; AUC: área sob a curva; MRT: tempo médio de residência. K_a: constante de taxa de absorção; k_{el}: constante de taxa de eliminação; I: animais infectados com *S. mansoni*, N: animais não infectados, NI: não informado; # p < 0,05 ## p < 0,01 ### p < 0,001 efeito significativo do tratamento; ^s p < 0,05 ^{ss} p < 0,01 ^{sss} p < 0,001 efeito significativo da nanopartícula.

Tabela 8- Parâmetros toxicológicos avaliados pelos artigos incluídos na revisão sistemática.

1º autor	Avaliação toxicológica	Ensaio	Modelo	Concentração PZQ	Parâmetros	Controle	PZQ	
							L-PZQ	NE-PZQ
Amara <i>et al.</i> (2018)	<i>In vitro</i> citotoxicidade	MTT	PBMCs	0,3 a 100 µg/mL	IC50 (µg/mL)	NI	11,0±2,2	58,9±5,3 ^{\$}
Tawfeek <i>et al.</i> (2019)	<i>In vivo</i> Genotoxicidade	Cometa	camundongos	1000mg/Kg	Intensidade da cauda (% de DNA na cauda)	4,01 ± 0,10	5,04 ± 0,13 [#]	3,32 ± 0,11 ^{#, \$}
	<i>In vivo</i> hepato e nefrotoxicidade	Níveis de marcadores bioquímicos	ratos Sprague Dawley 250–300 g	250mg/Kg	AST (U/L) ALT (U/L) Bilirrubina (mg/dL) Creatinina (ng/µL)	12-14 8-10 8-10 10-12	16-18 ^{###} 10-12 ^{###} 10-12 ^{###} 15-18 ^{###}	12-14 ^{\$\$\$} 8-10 ^{\$\$\$} 8-10 ^{\$\$\$} 10-12 ^{\$\$\$}
Adekiya <i>et al.</i> (2022a)	<i>In vitro</i> citotoxicidade	MTT	células murinas macrófagos RAW 264,7	30 a 120 µg/mL	porcentagem de viabilidade celular (%)	100	[30] 90-92 [60] 91-93 [90] 95-96 [120] 95-98	[30] 96-98 ^{\$\$\$} [60] 92-95 [90] 91-93 [120] 90-92
	<i>In vivo</i> hepato e nefrotoxicidade	Níveis de marcadores bioquímicos	Célula de fibroblastos humanos 3T3	250mg/Kg	AST (U/L) ALT (U/L) Bilirrubina (mg/dL) Creatinina (ng/µL)	100	[30] 92-96 [60] 88-90 [90] 80-85 [120] 78-80	[30] 98-100 ^{\$\$\$} [60] 90-92 ^{\$\$\$} [90] 85-90 ^{\$\$\$} [120] 80-82 ^{\$\$\$}
Adekiya <i>et al.</i> (2022b)	<i>In vitro</i> citotoxicidade	MTT	células murinas macrófagos RAW 264,7	30 a 120 µg/mL	porcentagem de viabilidade celular (%)	NI	[30] 67-70 [60] 68-70 [90] 70-72 [120] 73-75	[30] 82-85 ^{\$\$\$} [60] 78-80 [90] 73-75 [120] 68-70

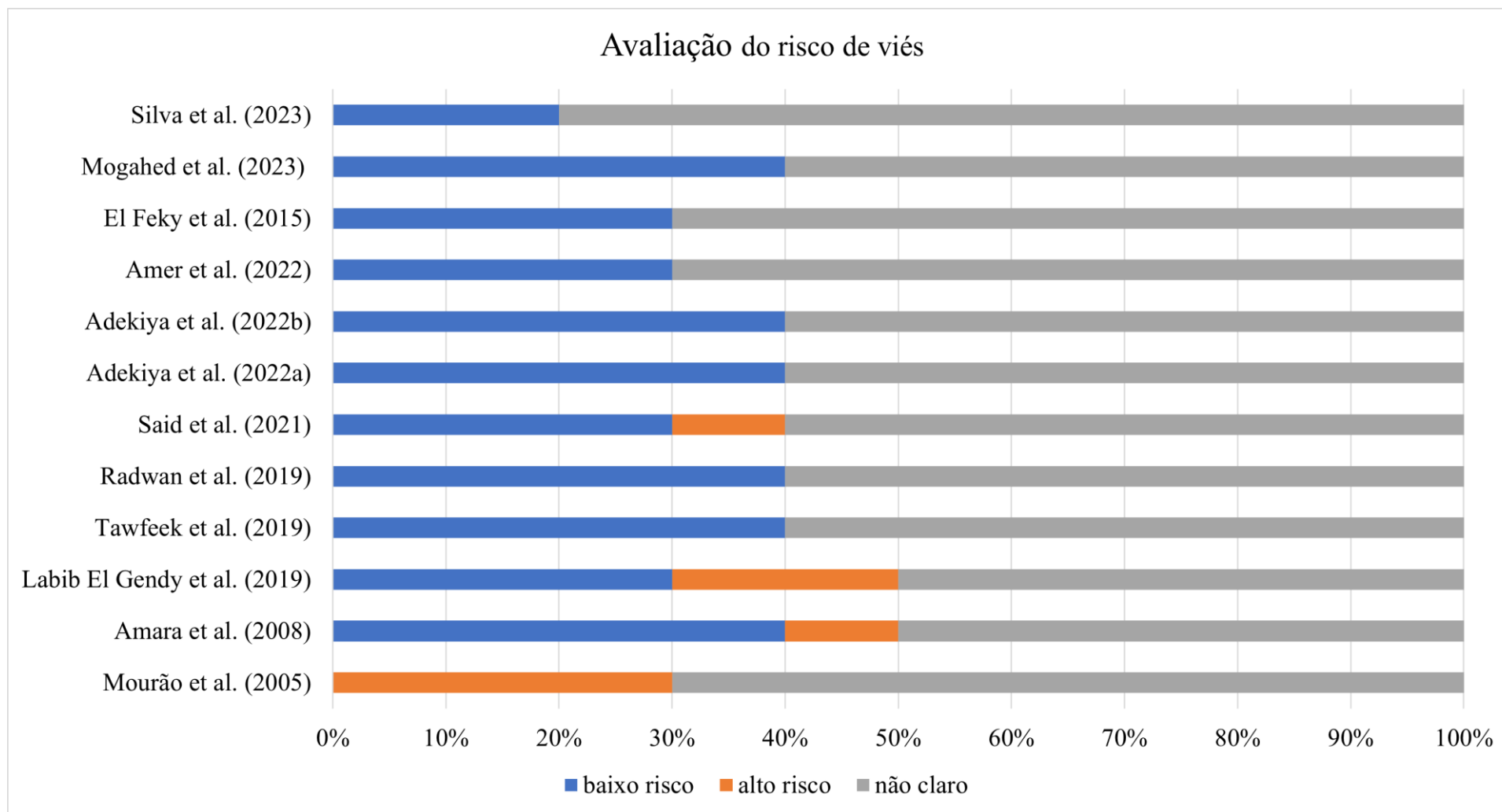
Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Nota: MMT: ensaio de redução do MTT (brometo de 3-4,5-dimetil-tiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólio); PBMCs: células mononucleares do sangue periférico humano; IC50: concentração inibitória média; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; []: concentração de PZQ utilizada; NI: não informado; # p < 0,05 ## p < 0,01 ### p < 0,001 efeito significativo do tratamento; \$ p < 0,05 \$\$ p < 0,01 \$\$\$ p < 0,001 efeito significativo da nanopartícula.

4.6 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS

Para avaliação do risco de viés foi utilizada a ferramenta SYRCLE. Foram respondidas as 10 questões da ferramenta que avaliaram a metodologia dos artigos. Com isso, cada artigo apresentou uma pontuação para a avaliação, que variou entre alto risco (0 pontos), quando a resposta para a pergunta era não, baixo risco, quando a resposta era sim (1 ponto), e risco não claro (0,5 ponto), quando não estava descrito adequadamente o item avaliado na questão. A porcentagem do risco de viés, resultante da pontuação de cada artigo, está demonstrado na Figura 6. Os artigos que foram avaliados com alguma porcentagem de alto risco de viés foram Said *et al.* (2021), que avaliaram nanocarreador lipídico nanoestruturado, Labib El Gendy *et al.* (2019), que avaliaram lipossomas, Amara *et al.* (2019), que avaliaram nanocápsula lipídica e Mourão *et al.* (2005), que avaliaram lipossomas, sendo o último, o que demonstrou a maior porcentagem de alto risco de viés. Os trabalhos de Tawfeek *et al.* (2019), que avaliaram nanocarreador de sílica, Radwan *et al.* (2019), que avaliaram nanopartícula lipídica sólida, Adekiya *et al.* (2022a, 2022b), que avaliaram nanolipossoma funcionalizado com anticorpo-anti-calpaína e nanopartícula lipídica sólida, respectivamente, Amer *et al.* (2022), que avaliaram lipossomas, El Feky *et al.* (2015), que avaliaram lipossomas Mogahed *et al.* (2023), que avaliaram nanopartícula lipídica sólida e Silva *et al.* (2023), que avaliaram nanocristais, apresentaram porcentagens em baixo risco de viés. Todos os artigos incluídos na revisão demonstraram altas porcentagens de risco não claro, por não ter descrito adequadamente o item avaliado nas questões da ferramenta.

Figura 6- Avaliação do risco de viés dos artigos incluídos na revisão.

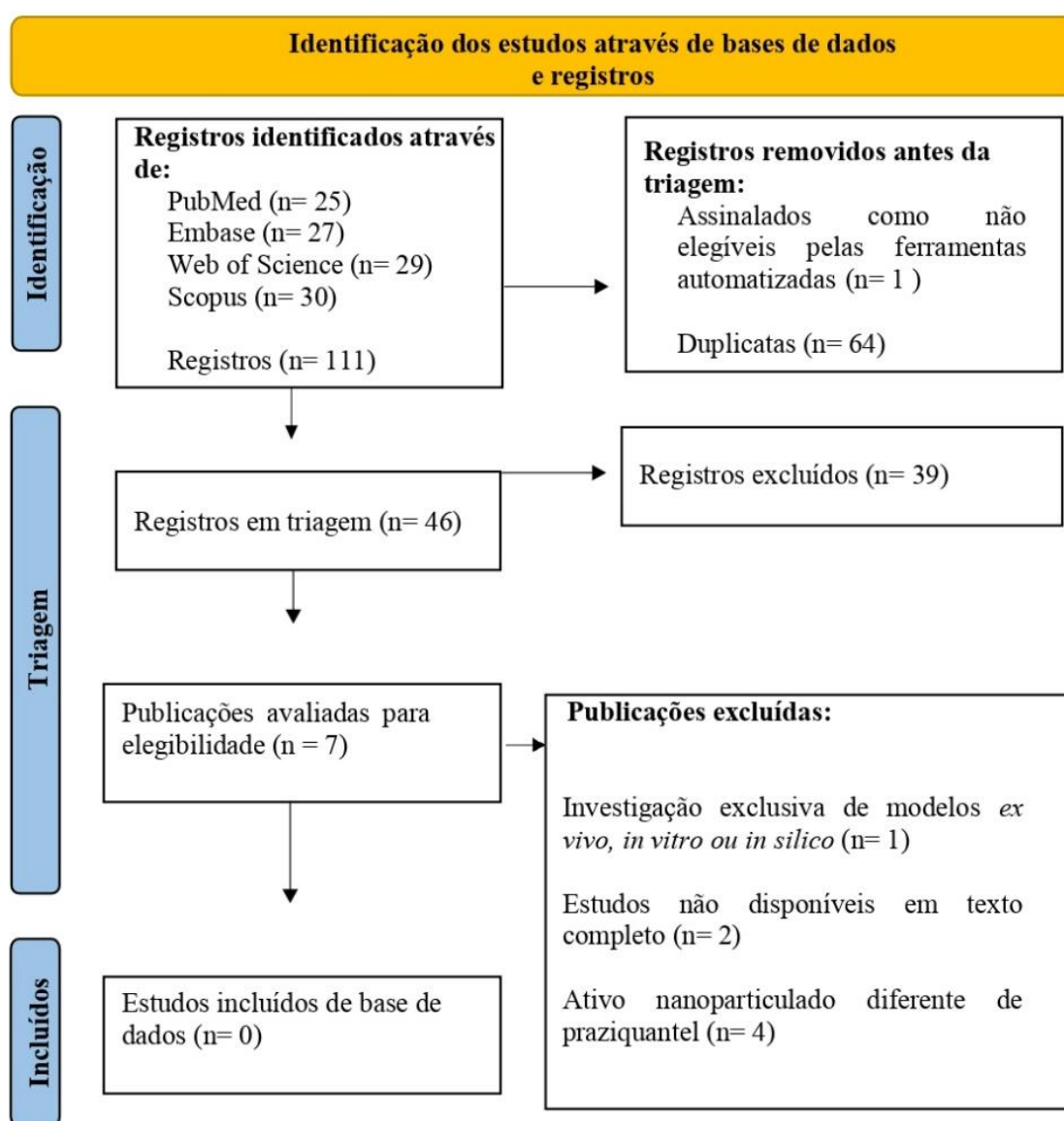


Fonte: Dados da pesquisa (2023 e atualização em janeiro de 2024).

4.7 BUSCA PARA O TERMO CICLODEXTRINA

Para evidenciar a seletividade do filtro utilizado na revisão, foi realizada uma outra busca, em 05 de janeiro de 2024, para o termo ciclodextrina, utilizando o filtro demonstrado no Apêndice B. Foram identificados 111 artigos nas bases de dados, sendo que destes, 46 passaram pela triagem por título e resumo. Foram selecionados 7 artigos para seleção em texto completo, porém nenhum artigo foi incluído (FIGURA 7).

Figura 7- Fluxograma de trabalho - busca para o termo ciclodextrina.



Fonte: Dados da pesquisa (2024).

5 DISCUSSÃO

A Organização Mundial da Saúde recomenda uma dose única de 40 mg/kg de PZQ para tratamento contra todas as espécies de *Schistosoma* em humanos (Zwang; Olliaro, 2014). Os artigos incluídos utilizaram doses únicas de 44,7 mg/kg (Mourão *et al.*, 2005), 250 mg/kg (Amara *et al.*, 2018; Said *et al.*, 2021; Adekiya *et al.*, 2022a; Adekiya *et al.*, 2022b), 400 mg/kg (Silva *et al.*, 2023) e 500 mg/kg (Labib El Gendy *et al.*, 2019; Amer *et al.*, 2022) e consecutivas, variando de 31,25 a 1000 mg/kg (El-Feky *et al.*, 2015; Tawfeek *et al.*, 2019; Radwan *et al.*, 2019) de PZQ para verificar as faixas de concentração com efetividade contra *S. mansoni*.

Em geral, o tratamento da esquistossomose com PZQ em modelo murino é realizado com dose única de 500 mg/kg ou doses de 100 mg/kg durante 5 dias consecutivos, administradas por via oral (Cioli *et al.*, 2004; Ribeiro *et al.*, 2004; Membe Femoe *et al.*, 2022). Entre os estudos incluídos neste trabalho, as doses de PZQ variam de forma considerável, o que dificulta a comparação dos resultados. Nas diferentes doses observadas, os tratamentos com NE-PZQ apresentaram redução significativa nos parâmetros parasitológicos e histopatológicos. Adicionalmente, estes estudos avaliaram as mesmas doses para NE-PZQ e L-PZQ.

Há considerações importantes sobre diferenças entre a espécie humana e os roedores, principais modelos utilizados em estudos *in vivo* para testes de medicamentos. Observa-se a necessidade de ajustes de dose, principalmente devido às diferenças na proporção de enzimas CYP450 em relação à massa corporal, consideravelmente menor em humanos em comparação com os roedores, estes últimos possuindo uma alta proporção de massa corporal relativa ao fígado, principal órgão no metabolismo de xenobióticos. Portanto, as doses administradas nos estudos presentes nessa revisão sistemática apresentam, em maioria, maiores valores (mg/kg) do que aqueles recomendados pela OMS para o tratamento da esquistossomose humana (Martigoni; Groothuis; Kanter, 2006; WHO, 2023).

O PZQ é considerado um medicamento de classe II no sistema de classificação biofarmacêutica, com baixa solubilidade e alta permeabilidade (DAMETTO *et al.*, 2017), podendo ser incorporados em nanoformulações, as quais fornecem um ambiente adequado para o aprisionamento de medicamentos hidrofóbicos (Scioli Montoto; Muraca; Ruiz, 2017). As nanopartículas lipídicas têm sido amplamente utilizadas para distribuição de medicamentos hidrofóbicos, com melhor biodisponibilidade e liberação

controlada (Xu *et al.*, 2022). Com base nessa informação, observa-se que os artigos incluídos nesta revisão sistemática utilizaram principalmente nanoformulações lipídicas para carrear o PZQ. Outra estratégia utilizada para direcionar a entrega de fármacos é utilizando nanopartículas com superfície funcionalizada com estruturas específicas (Xu *et al.*, 2022). O único estudo que utilizou esta estratégia de funcionalização da superfície da nanopartícula foi Adekiya *et al.* (2022a), que avaliou a eficácia do tratamento utilizando nanolipossoma funcionalizado com anticorpo-anti-calpaína, uma estrutura da superfície do tegumento do verme.

A caracterização adequada de nanopartículas é crítica não apenas para investigar a síntese, mas também para controlar sua qualidade e estabilidade para atender aos requisitos de diversas aplicações. Algumas propriedades importantes precisam ser cuidadosamente caracterizadas, incluindo tamanho de partícula e índice de polidispersão (PDI), potencial zeta (ZP) e eficiência de encapsulamento (EE) (Lingayat; Zarekar; Shendge, 2017).

O tamanho das partículas é um parâmetro essencial para aplicações de distribuição de medicamentos com nanopartículas (Xu *et al.*, 2022). Nos estudos incluídos o tamanho de partícula variou entre 14 nm, para os nanocarreadores de argila MMT (El-Feky *et al.* 2015) e aproximadamente 400 nm, para os carreadores lipídicos nanoestruturados (Said *et al.* 2021). O PDI, por sua vez, que indica a extensão da distribuição do tamanho das partículas com um intervalo de 0 a 1, sendo 0,3 o limite superior ideal (Xu *et al.*, 2022). Nesse sentido, os estudos Amara *et al.* (2018) com PDI de 0,04 para as nanocápsulas lipídicas e Adekiya *et al.* (2022b) com valor 0,23 para as nanopartículas lipídicas sólidas, atenderam o valor de referência. Por outro lado, o ZP refere-se à carga superficial das partículas e pode ser usado para indicar a estabilidade de dispersões coloidais formuladas, determinando o grau de força de repulsão. A alta força de repulsão evita a agregação de partículas. Normalmente ZP superiores a +30 mV ou inferiores a -30 mV são considerados fortes o suficiente para se repelirem e permanecerem eletrostaticamente estáveis (XU *et al.*, 2022). Considerando isto, Tawfeek *et al.* (2019) com valor de 30 mV para o carreador de sílica, Radwan *et al.* (2019) com ZP de -35,2 mV para nanopartícula lipídica sólida; Said *et al.* (2021) e Silva *et al.* (2023) apresentaram valores de $-38,2 \pm 9,1$ mV para carreador lipídico nanoestruturado e -30,4mV para nanocristais, respectivamente, atendendo ao valor de referência. Já a EE é necessária para compreender a percentagem de medicamentos aprisionados com sucesso nos sistemas de entrega. Uma EE mais elevada é desejável para aplicações de distribuição de medicamentos. Espera-se

que a EE de medicamentos em nanopartículas seja superior a 70% (Patra *et al.*, 2018, XU *et al.*, 2022). Todos as nanopartículas dos artigos incluídos demonstraram uma EE acima de 70%, exceto Amer *et al.* (2022) que apresentou com o niossoma 66,8% de EE.

A atuação das cargas eletrostáticas pode influenciar na interação entre parasito e hospedeiro, bem como a eficácia do tratamento farmacológico. As células inflamatórias em geral possuem a superfície coberta por cargas eletronegativas, assim como o tegumento dos vermes adultos de *S. mansoni*. Dessa forma, o parasito evade o sistema imune devido às forças repulsivas entre as cargas de superfície do tegumento e das células do sistema imune do hospedeiro (Stein; Lumsden, 1973). Os resultados apresentados por Said *et al.* (2021), com a avaliação de carreadores lipídicos nanoestruturados, demonstram maior redução no diâmetro de granuloma quando utilizadas nanopartículas positivamente carregadas, o que, segundo El-Moslemany *et al.* (2016), pode estar correlacionado à atração entre as cargas eletrostáticas opostas de *Schistosoma mansoni* e das nanopartículas. Portanto, a depender do tipo de nanopartículas, a carga pode influenciar na resposta imunológica, nos desfechos parasitológicos e histopatológicos; nanopartículas positivas não resultaram em menor carga parasitária, mas diminuíram a resposta inflamatória, como observado na redução do diâmetro dos granulomas. Já nanopartículas com carga superficial negativa estimularam a resposta imunológica do hospedeiro, resultando em maior diâmetro de granulomas.

O tratamento com PZQ atua predominantemente sobre os vermes adultos, interferindo de forma direta na oviposição (Nogueira *et al.*, 2022). Após o acasalamento dos vermes adultos de *S. mansoni*, as fêmeas iniciam a oviposição nos vasos mesentéricos, eliminando-os, de forma preferencial, pela via intestinal. No entanto, parte dos ovos pode atingir o tecido hepático (Carson; Gobert, 2021). Dessa forma, a redução da carga total de vermes implica, invariavelmente na redução da carga tecidual de ovos, tanto no intestino quanto no fígado. Os melhores resultados na redução da carga parasitária, apresentados nos artigos incluídos, com o tratamento com NE-PZQ podem se justificar por fatores como a biodisponibilidade e eficácia terapêutica, o que também foi afirmado por Adekiya *et al.* (2020).

Uma vez que os ovos de *Schistosoma mansoni* atingem o intestino e o fígado, o sistema imune do hospedeiro responde por meio da formação de granulomas, na tentativa de eliminar os ovos e conter os danos causados pela invasão tecidual (Pearce; MacDonald, 2002). A reação granulomatosa em volta dos ovos, particularmente no tecido hepático, se correlaciona diretamente com o grau da infecção e da resposta imune do hospedeiro,

refletida no número e no diâmetro médio de granulomas (Elmalawany *et al.* (2022). A redução nestes parâmetros resultante do tratamento com NE-PZQ pode estar diretamente relacionada à diminuição da carga parasitária, assim como uma possível melhora na resposta imune do hospedeiro.

Durante a infecção, uma resposta inicial pró-inflamatória, do tipo Th1, ocorre no organismo do hospedeiro, ativada pelos antígenos presentes nos ovos de *Schistosoma* e níveis elevados de citocinas como IFN-g, TNF-a e IL-12 são observados. Após esta fase, a resposta imune torna-se predominantemente modulatória, do tipo Th2, o que resulta na diminuição do diâmetro médio dos granulomas. A polarização Th1/Th2 se correlaciona com a gravidade da patologia, sendo o desfecho mais favorável quando ocorre uma predominância da resposta do tipo Th2 (Liu *et al.*, 2020). Apenas um artigo incluído na revisão avaliou o perfil de citocinas, dentre as quais TNF-a, pró-inflamatória, e IL-10, anti-inflamatória, demonstrando que tratamento com o nanocarreador de sílica, na dose de 250mg/kg, obteve diferença significativa, para ambos os perfis, em relação a todas as doses de L-PZQ avaliadas no estudo (Tawfeek *et al.*, 2019).

A eficácia do tratamento com PZQ também pode ser determinada pela avaliação da eliminação de ovos nas fezes antes e depois do tratamento (Zwang; Olliaro, 2014). Diversos fatores podem justificar uma baixa eficácia do PZQ, como a fase de desenvolvimento do parasito e a carga parasitária no hospedeiro (Uttzinger *et al.*, 2003). Considerando o mecanismo de ação do PZQ, observa-se que o tratamento possui menor eficácia quando realizado em fases iniciais da infecção, como demonstrado nos estudos de Labib El-Gendy *et al.* (2019), que avaliaram lipossomas. Adicionalmente, Adekiya *et al.* (2022a;2022b), que avaliaram nanolipossoma funcionalizado com anticorpo-anticarpaína e nanopartícula lipídica sólida, respectivamente, mostram maior redução da carga total de vermes nos tratamentos realizados após 4 semanas de infecção em comparação com tratamentos após 2 semanas, sendo a melhor eficácia observada nos tratamentos com NE-PZQ em relação ao L-PZQ. No entanto, o estudo realizado por Mogahed *et al.* (2023), que avaliou nanopartículas lipídicas sólidas, demonstrou diferença significativa do NE-PZQ em relação ao L-PZQ, apenas nas fases invasiva e juvenil do verme.

A melhora da eficácia do tratamento de NE-PZQ pode ser, pelo menos em parte, explicada por aspectos farmacocinéticos. As nanopartículas possuem direta relação com a distribuição tecidual, efeito terapêutico e toxicidade, sendo o tamanho de partícula e a carga superficial parâmetros determinantes de sua farmacocinética e biodisponibilidade

(Li; Huang, 2008). Fármacos encapsulados em nanopartículas são protegidos da metabolização por enzimas hepáticas e da eliminação pela via renal, principalmente devido ao seu tamanho de partícula. A diminuição do metabolismo hepático e do clearance renal de fármacos encapsulados, como é o caso de NE-PZQ, resulta frequentemente no prolongamento do tempo de circulação na corrente sanguínea e maiores chances de acúmulo no tecido-alvo (Li; Huang, 2008).

Nesse sentido, quando um fármaco se apresenta por mais tempo na circulação sanguínea, observa-se um aumento no $t_{1/2}$, AUC e MRT. Em camundongos infectados com *S. mansoni*, a biodisponibilidade de fármacos pode ser maior, como visto por Castro *et al.*, (2017). Nos trabalhos revisados, foi demonstrado o aumento da biodisponibilidade por Amara *et al.* (2019), que avaliaram nanocápsulas lipídicas carregadas com PZQ, utilizando ratos Wistar não infectados e tratados com NE-PZQ e L-PZQ, por Radwan *et al.* (2019), que avaliaram nanopartícula lipídica sólida e por El-Feky *et al.* (2015), que avaliaram nanocarreador de argila MTT, utilizaram tanto camundongos não infectados quanto infectados por *Schistosoma mansoni* e tratados com NE-PZQ e L-PZQ. De modo geral, o tratamento com NE-PZQ mostrou maior eficácia em comparação com L-PZQ, reduzindo carga total de vermes e tecidual de ovos (El-Feky *et al.* 2015; Radwan *et al.* 2019), assim como o número e diâmetro de granulomas (Amara *et al.*, 2019), o que pode estar diretamente relacionado aos parâmetros farmacocinéticos apresentados pelas formulações nanoestruturadas.

O PZQ é um fármaco metabolizado de forma extensiva pelo sistema Citocromo P450 (CYP), sendo sua farmacocinética influenciada, entre outros fatores, pela função hepática (Olliaro; Delgado-romero; Keiser, 2014). Por outro lado, sabe-se que a esquistossomose resulta em danos hepáticos devido à formação de granulomas, principalmente, o que, por consequência, diminui a capacidade metabólica deste tecido (Castro *et al.*, 2017; Ning *et al.*, 2015). O tratamento com NE-PZQ, por sua vez, possui efeitos hepatotóxicos significativamente menores em comparação ao L-PZQ (Adekiya *et al.*, 2022a; Adekiya *et al.*, 2022b), o que também poderia ser explicado pela alteração do perfil farmacocinético das formulações de NE-PZQ (El-Feky *et al.*, 2015; Radwan *et al.*, 2019).

Os dados farmacocinéticos não podem ser explorados sem que antes sejam feitas considerações sobre diferenças entre os modelos abordados na revisão. Ao contrário dos camundongos, os ratos são naturalmente resistentes à esquistossomose (Bout *et al.*, 1986), embora alguns estudos considerem este roedor como semi-permissivo (Khalife *et al.*,

2000). Por outro lado, os estudos farmacocinéticos geralmente necessitam de grandes volumes de sangue, o que requer a utilização de animais de maior porte, uma vez que a retirada de amostras de sangue pode influenciar na saúde dos animais e afetar as análises farmacocinéticas, por exemplo (Harstad *et al.*, 2016; Valic *et al.*, 2020).

Desta forma, compreende-se a utilização de ratos em estudos farmacocinéticos, mesmo que estes não sejam o modelo ideal para infecção (Amara *et al.*, 2019). Estudos farmacocinéticos utilizando camundongos podem utilizar um número de animais até 30 vezes maior (Radwan *et al.*, 2019; El-Feky *et al.*, 2015). A substituição de camundongos por ratos, portanto, poderia ser considerada no âmbito da ética em pesquisa com animais, levando em consideração a redução do número de animais utilizados no experimento e a possibilidade de serem realizadas várias coletas no mesmo animal sem prejuízos à sua integridade física (Cheluvappa; Scowen; Eri, 2017).

Adicionalmente, um dos desafios no desenvolvimento de sistema de entrega nanoestruturados é o de conseguir carreadores com baixa ou até mesmo nenhuma toxicidade. Assim que o fármaco é liberado pelas nanopartículas, ele deve ser removido do organismo. Os tamanhos das nanopartículas lipídicas, por exemplo, estão acima do limiar de filtração renal (Yang *et al.*, 2019a) e por isso devem ser opsonizadas por proteínas séricas e, posteriormente, levadas a órgãos especializados (fígado e baço) por meio de fagócitos para assim serem eliminadas do organismo (Di Ianni *et al.*, 2017). Em se tratando da toxicidade de NE-PZQ, observa-se menor citotoxicidade em testes *in vitro* em comparação ao L-PZQ (Amara *et al.*, 2018; Adekiya *et al.*, 2022a; Adekiya *et al.*, 2022b) assim como menor hepato e genotoxicidade de NE-PZQ *in vivo*, como relatado por Adekiya *et al.* (2022a; 2022b), que avaliaram nanolipossoma funcionalizado com anticorpo-anti-calpaína e nanopartícula lipídica sólida e Tawfeek *et al.* (2019) que avaliaram nanocarreador de sílica, respectivamente.

O principal mecanismo de toxicidade se deve à geração intracelular de espécies reativas de oxigênio, o que resulta em estresse oxidativo, reações inflamatórias e consequentes danos funcionais e estruturais, danos ao DNA e morte celular (Nikzamir; Akbarzadeh; Panahi, 2021). Nesse sentido, pode-se sugerir que as formulações nanoestruturadas previnem a extensão dos danos causados pelo PZQ tanto em nível celular, como observado nos testes de citotoxicidade e genotoxicidade, quanto em nível tecidual, demonstrado pela redução significativa de NE-PZQ em relação ao L-PZQ nos níveis de transaminases (AST e ALT) e bilirrubina (Amara *et al.*, 2018; Adekiya *et al.*, 2022a; Adekiya *et al.*, 2022b; Tawfeek *et al.*, 2019).

Em relação à avaliação do risco de viés dos artigos incluídos na revisão, pode-se reafirmar a importância da melhoria de relato dos estudos, uma vez que maior porcentagem, em todos os artigos avaliados, são de risco não claro, o que também foi relatado por Hooijmans *et al.* (2014b) e Kilkenny *et al.* (2009). Uma vez que, a extensão em que uma revisão sistemática pode formar conclusões confiáveis depende da validade dos dados e dos resultados dos estudos incluídos (Macleod *et al.*, 2009). Assim, a ampla adoção de avaliação de risco de viés de estudos em animais pode auxiliar na subsequente eficiência da tradução dos resultados da investigação animal na prática clínica (Hooijmans *et al.*, 2014b).

Por fim, as limitações do trabalho envolvem: (i) a exclusão de estudos em humanos, uma vez que, em pesquisa previamente realizada não foram encontrados estudos clínicos relacionando esquistossomose e nanopartículas, e que o registro do protocolo ocorreu na categoria de estudos *in vivo*; (ii) não incluir estudos que avaliavam somente o aumento da biodisponibilidade o PZQ, como em Malhado *et al.* (2016), pois não responderiam a pergunta norteadora da pesquisa envolvendo modelo murino de esquistossomose; (iii) a privação do termo ciclodextrina no filtro de busca, que foi esclarecida por uma busca e seleção dos artigos realizada da mesma maneira que as outras buscas. Pela seleção de título e resumo o único artigo que poderia ser incluído por relacionar ciclodextrina, PZQ e esquistossomose, não o foi por não estar disponível em texto completo (De Jesus *et al.*, 2010).

6 CONCLUSÕES

- a) Em relação à pergunta norteadora desta revisão sistemática (se animais infectados por *Schistosoma* sp. e tratados com formulações nanoestruturadas de PZQ mostram diferenças em parâmetros parasitológicos comparados a animais infectados não tratados ou tratados com L-PZQ?), observou-se que o tratamento com nanopartículas carreadoras de PZQ obtiveram resultados significativos na redução dos parâmetros parasitológicos nos diferentes trabalhos revisados;
- b) Os tipos de nanopartículas mais utilizados no tratamento experimental da esquistossomose foram à base de lipídeos;
- c) Os artigos revisados demonstraram a possibilidade de melhora na atividade do PZQ pela utilização de nanopartículas, assim como foi evidenciado que o tipo de carga das nanopartículas pode influenciar tanto no desfecho de parâmetros parasitológicos quanto no desfecho de parâmetros histopatológicos.
- d) A melhora da eficácia terapêutica foi reafirmada pelos fatores farmacocinéticos, resultando em maior biodisponibilidade. As formulações NE-PZQ também apresentaram perfis de menor toxicidade, em relação ao L-PZQ, mesmo com o prolongamento no tempo de permanência na circulação sistêmica, o que pode significar maior segurança terapêutica;
- e) Reforça-se a necessidade de melhora do relatório descritivo e robustez metodológica de estudos que avaliam experimentos *in vivo*;
- f) Ainda há necessidade de mais estudos *in vivo* para avaliar o melhor tipo de nanopartícula para o tratamento da esquistossomose e condições robustas de avaliação de parâmetros antes de iniciar estudos clínicos.

REFERÊNCIAS

- ABLA, Nada *et al.* Evaluation of the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of praziquantel in the *Schistosoma mansoni* mouse model. **PLoS neglected tropical diseases**, United States, v. 11, n. 9, p. e0005942, 2017.
- ADEKIYA, Tayo A. *et al.* In Vivo Evaluation of an Antibody-Functionalized Lipoidal Nanosystem for Schistosomiasis Intervention. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 14, n. 8, p. 1531, 2022a.
- ADEKIYA, Tayo A. *et al.* In vivo evaluation of praziquantel-loaded solid lipid nanoparticles against *S. mansoni* infection in preclinical murine models. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], v. 23, n. 16, p. 9485, 2022b.
- ADEKIYA, Tayo Alex *et al.* A review of nanotechnology for targeted anti-schistosomal therapy. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**, Johannesburg, v. 8, p. 32, 2020.
- AHFS DI Essentials™. © Copyright 2024, Selected Revisions January 1, 2008. American Society of Health-System Pharmacists, Inc., 4500 East-West Highway, Suite 900, Bethesda, Maryland 20814. Medically reviewed by Drugs.com on Dec 22, 2023. Written by ASHP. Disponível em: <https://www.drugs.com/monograph/praziquantel.html>. Acesso em: 26 jan. 2024
- AKBARZADEH, Abolfazl *et al.* Liposome: classification, preparation, and applications. **Nanoscale research letters**, [s. l.], v. 8, p. 1-9, 2013.
- AKBARZADEH, Iman *et al.* The optimized formulation of tamoxifen-loaded niosomes efficiently induced apoptosis and cell cycle arrest in breast cancer cells. **AAPS PharmSciTech**, [s. l.], v. 23, n. 1, p. 57, 2022.
- ANDREWS, Peter *et al.* Praziquantel. **Medicinal research reviews**, New York, v. 3, n. 2, p. 147-200, 1983.
- AMARA, Rokaya O. *et al.* Praziquantel–lipid nanocapsules: an oral nanotherapeutic with potential *Schistosoma mansoni* tegumental targeting. **International journal of nanomedicine**, [s. l.], p. 4493-4505, 2018.
- AMEEDUZZAFAR *et al.* BBD-based development of itraconazole loaded nanostructured lipid carrier for topical delivery: in vitro evaluation and antimicrobial assessment. **Journal of pharmaceutical innovation**, [s. l.], v. 16, p. 85-98, 2021.
- AMER, Eglal I. *et al.* Praziquantel-encapsulated niosomes against *Schistosoma mansoni* with reduced sensitivity to praziquantel. **Biomédica**, Mérida, v. 42, n. 1, p. 67-84, 2022.
- BERGAYA, Faïza; LAGALY, Gerhard. **Handbook of clay science**. Newnes, 2013.
- BLANCO, Elvin; SHEN, Haifa; FERRARI, Mauro. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. **Nature biotechnology**, New York, v. 33, n. 9, p. 941-951, 2015.

BOURBOUR, Mahsa *et al.* Evaluation of anti-cancer and anti-metastatic effects of folate-PEGylated niosomes for co-delivery of letrozole and ascorbic acid on breast cancer cells. **Molecular Systems Design & Engineering**, [s. l.], v. 7, n. 9, p. 1102-1118, 2022.

BOUT, Daniel *et al.* Rat resistance to schistosomiasis: platelet-mediated cytotoxicity induced by C-reactive protein. **Science**, Washington, v. 231, n. 4734, p. 153-156, 1986.

BOZZUTO, Giuseppina; MOLINARI, Agnese. Liposomes as nanomedical devices. **International journal of nanomedicine**, [s. l.], p. 975-999, 2015.

BURKE, M. L. *et al.* Immunopathogenesis of human schistosomiasis. **Parasite immunology**, Oxford, v. 31, n. 4, p. 163-176, 2009.

CARSON, Jack P.; GOBERT, Geoffrey N. Modulation of the host immune response by schistosome egg-secreted proteins is a critical avenue of host-parasite communication. **Pathogens**, [s. l.], v. 10, n. 7, p. 863, 2021.

CASTRO, Aline Pereira *et al.* **Avaliação dos aspectos farmacológicos, toxicológicos e esquistossomicida da benzofenona 7-epiclusianona**. 2017. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2017. Disponível em: <http://bdtd.unifal-mg.edu.br:8080/handle/tede/1297>. Acesso em: 15 fev. 2024.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Resources for Health Professionals: diagnosis**. 2020. Disponível em: https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/health_professionals/index.html#tx. Acesso em: 15 Apr. 2022.

CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION. University of York. York, UK. YO10 5DD. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/#aboutpage>. Acesso em: 26 jan. 2024.

CIOLI, Donato *et al.* Determination of ED50 values for praziquantel in praziquantel-resistant and-susceptible *Schistosoma mansoni* isolates. **International journal for parasitology**, Oxford, GB v. 34, n. 8, p. 979-987, 2004.

CHAN, John D.; ZAROWIECKI, Magdalena; MARCHANT, Jonathan S. Ca²⁺ channels and praziquantel: a view from the free world. **Parasitology international**, Tokyo, v. 62, n. 6, p. 619-628, 2013.

CHELUVAPPA, Rajkumar; SCOWEN, Paul; ERI, Rajaraman. Ethics of animal research in human disease remediation, its institutional teaching; and alternatives to animal experimentation. **Pharmacology research & perspectives**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. e00332, 2017.

CIOLI, Donato *et al.* Schistosomiasis control: praziquantel forever?. **Molecular and biochemical parasitology**, Amsterdam, v. 195, n. 1, p. 23-29, 2014.

COLES, G. C. The effect of praziquantel on *Schistosoma mansoni*. **Journal of helminthology**, London, v. 53, n. 1, p. 31-33, 1979.

DAI, Qiong *et al.* Monoclonal antibody-functionalized multilayered particles: targeting cancer cells in the presence of protein coronas. **ACS nano**, Washington, v. 9, n. 3, p. 2876-2885, 2015.

DAMETTO, P. R.; DAMETTO, A. C.; POLESE, L.; RIBEIRO, C. A.; CHORILLI, M.; FREITAS, O. Development and physicochemical characterization of solid dispersions containing praziquantel for the treatment of schistosomiasis. **J. Therm. Anal. Calorim**, Dordrecht, v. 127, p. 1693–1706, 2017.

DATE, Abhijit A.; JOSHI, Medha D.; PATRAVALE, Vandana B. Parasitic diseases: liposomes and polymeric nanoparticles versus lipid nanoparticles. **Advanced drug delivery reviews**, [s. l.], v. 59, n. 6, p. 505-521, 2007.

DE JESUS, Marcelo Bispo *et al.* Improvement of the oral praziquantel anthelmintic effect by cyclodextrin complexation. **Journal of drug targeting**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 21-26, 2010.

DE SMET, Lieselotte *et al.* Formulation of itraconazole nanococrystals and evaluation of their bioavailability in dogs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, London, v. 87, n. 1, p. 107-113, 2014.

DI IANNI, Mauricio E. *et al.* Interaction of solid lipid nanoparticles and specific proteins of the corona studied by surface plasmon resonance. **Journal of Nanomaterials**, [s. l.], v. 2017, 2017.

DONG, Jiani *et al.* Clay nanoparticles as pharmaceutical carriers in drug delivery systems. **Expert opinion on drug delivery**, [s. l.], v. 18, n. 6, p. 695-714, 2021.

DOU, Xiao-qian *et al.* Aptamer–drug conjugate: Targeted delivery of doxorubicin in a HER3 aptamer-functionalized liposomal delivery system reduces cardiotoxicity. **International journal of nanomedicine**, [s. l.], p. 763-776, 2018.

DUDHIPALA, Narendar; VEERABRAHMA, Kishan. Improved anti-hyperlipidemic activity of Rosuvastatin Calcium via lipid nanoparticles: Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, London, v. 110, p. 47-57, 2017.

EISSA, Maha M. *et al.* Miltefosine lipid nanocapsules for single dose oral treatment of schistosomiasis mansoni: a preclinical study. **PloS one**, [s. l.], v. 10, n. 11, p. e0141788, 2015.

EISSA, Maha M. *et al.* Single oral fixed-dose praziquantel-miltefosine nanocombination for effective control of experimental schistosomiasis mansoni. **Parasites & vectors**, [s. l.], v. 13, p. 1-12, 2020.

EL-DERBAWY, Mona M. *et al.* In vivo evaluation of the anti-schistosomal potential of ginger-loaded chitosan nanoparticles on schistosoma mansoni: histopathological, ultrastructural, and immunological changes. **Life**, [s. l.], v. 12, n. 11, p. 1834, 2022.

EL-FEKY, Gina S. *et al.* Praziquantel in a clay nanoformulation shows more bioavailability and higher efficacy against murine Schistosoma mansoni infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Bethesda, v. 59, n. 6, p. 3501-3508, 2015.

ELMALAWANY, Alshimaa M. *et al.* Protective role of Balanities aegyptiaca fruit aqueous extract in mice infected with Schistosoma mansoni. **Experimental parasitology**, San Diego, v. 239, p. 108290, 2022.

EL-MOSLEMANY, Riham M. *et al.* Miltefosine lipid nanocapsules: intersection of drug repurposing and nanotechnology for single dose oral treatment of pre-patent schistosomiasis mansoni. **Acta tropica**, Basel, v. 159, p. 142-148, 2016.

ELSEVIER. Copyright © 2024 Elsevier, its licensors, and contributors. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies. Disponível em: <https://www.elsevier.com/products/mendeley>. Acesso em: 26 jan. 2024.

FLOREK, Justyna; CAILLARD, Romain; KLEITZ, Freddy. Evaluation of mesoporous silica nanoparticles for oral drug delivery—current status and perspective of MSNs drug carriers. **Nanoscale**, [s. l.], v. 9, n. 40, p. 15252-15277, 2017.

FRIEDMAN, Jennifer F. *et al.* Praziquantel for the treatment of schistosomiasis during human pregnancy. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneve, v. 96, n. 1, p. 59, 2018.

GARCÊS, A. *et al.* Formulations based on solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for cutaneous use: A review. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Amsterdam, v. 112, p. 159-167, 2018.

GOUVEIA, Maria João *et al.* Drug repurposing for schistosomiasis: combinations of drugs or biomolecules. **Pharmaceuticals**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 15, 2018.

GREENBERG, Robert M. Are Ca²⁺ channels targets of praziquantel action?. **International journal for parasitology**, Oxford, v. 35, n. 1, p. 1-9, 2005.

GRIGORAS, Anca Giorgiana. Polymer-lipid hybrid systems used as carriers for insulin delivery. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 2425-2437, 2017.

GROO, Anne-Claire *et al.* Fate of paclitaxel lipid nanocapsules in intestinal mucus in view of their oral delivery. **International journal of nanomedicine**, [s. l.], p. 4291-4302, 2013.

HARSTAD, Eric *et al.* Balancing blood sample volume with 3Rs: implementation and best practices for small molecule toxicokinetic assessments in rats. **ILAR journal**, [s. l.], v. 57, n. 2, p. 157-165, 2017.

- HEGAZY, Laila Abdel Moniem *et al.* Evaluation of artesunate and praziquantel combination therapy in murine schistosomiasis mansoni. **Iranian Journal of Parasitology**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 193, 2018.
- HEURTAULT, Béatrice *et al.* A novel phase inversion-based process for the preparation of lipid nanocarriers. **Pharmaceutical research**, New York, v. 19, p. 875-880, 2002.
- HIGGINS, Julian PT *et al.* Assessing risk of bias in a randomized trial. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**, [s. l.], p. 205-228, 2019.
- HOOIJMANS, Carlijn R. *et al.* Meta-analyses of animal studies: an introduction of a valuable instrument to further improve healthcare. **ILAR journal**, [s. l.], v. 55, n. 3, p. 418-426, 2014a.
- HOOIJMANS, Carlijn R. *et al.* SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC medical research methodology**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 1-9, 2014b.
- HUANG, Xiaoli; LIN, Jimmy; DEMNER-FUSHMAN, Dina. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. In: **AMIA annual symposium proceedings**. American Medical Informatics Association, p. 359, 2006.
- HU, Yanchen *et al.* 3D cubic mesoporous silica microsphere as a carrier for poorly soluble drug carvedilol. **Microporous and Mesoporous Materials**, Amsterdam, v. 147, n. 1, p. 94-101, 2012.
- IBRAHIM, Eman Ibrahim *et al.* A single oral dose of celecoxib-loaded solid lipid nanoparticles for treatment of different developmental stages of experimental schistosomiasis mansoni. **Acta Tropica**, Basel, v. 229, p. 106342, 2022.
- JOYCE, Paul *et al.* Comparison across three hybrid lipid-based drug delivery systems for improving the oral absorption of the poorly water-soluble weak base cinnarizine. **Molecular pharmaceutics**, Washington, v. 14, n. 11, p. 4008-4018, 2017.
- KATZ, N. Terapêutica experimental da Esquistossomose mansoni. In: CARVALHO, O. S., COELHO, P. M. Z.; LENZI, H.; (orgs.). **Schistosoma mansoni e esquistossomose: uma visão multidisciplinar** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2008, p. 822-847.
- KHALIFE, Jamal *et al.* Mechanisms of resistance to *S. mansoni* infection: the rat model. **Parasitology international**, Tokyo, v. 49, n. 4, p. 339-345, 2000.
- KHAN, Saba *et al.* Nanostructured lipid carriers: an emerging platform for improving oral bioavailability of lipophilic drugs. **International journal of pharmaceutical investigation**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 182, 2015.
- KHATOON, Nafeesa; CHU, Mao Quan; ZHOU, Chun Hui. Nanoclay-based drug delivery systems and their therapeutic potentials. **Journal of Materials Chemistry B**, Cambridge, v. 8, n. 33, p. 7335-7351, 2020.

KILKENNY, Carol *et al.* Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. **PloS one**, [s. l.], v. 4, n. 11, p. e7824, 2009.

KOLENYAK-SANTOS, Fernanda *et al.* Nanostructured lipid carriers as a strategy to improve the in vitro schistosomiasis activity of praziquantel. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, Stevenson Ranch, v. 15, n. 1, p. 761-772, 2015.

KOU, Longfa *et al.* Transporter-guided delivery of nanoparticles to improve drug permeation across cellular barriers and drug exposure to selective cell types. **Frontiers in pharmacology**, [s. l.], v. 9, p. 27, 2018.

KRAEMER, Helena C. Kappa coefficient. **Wiley StatsRef: statistics reference online**, [s. l.], p. 1-4, 2014.

KUSHWAHA, Anand Kumar *et al.* Development and evaluation of solid lipid nanoparticles of raloxifene hydrochloride for enhanced bioavailability. **BioMed research international**, [s. l.], v. 2013, 2013.

LABIB EL GENDY, Alaa Eldin M. *et al.* Effect of nanoparticles on the therapeutic efficacy of praziquantel against *Schistosoma mansoni* infection in murine models. **Journal of Parasitic Diseases**, [s. l.], v. 43, p. 416-425, 2019.

LAI, Francesco *et al.* Production of nanosuspensions as a tool to improve drug bioavailability: focus on topical delivery. **Current pharmaceutical design**, San Francisco, v. 21, n. 42, p. 6089-6103, 2015.

LI, Lei *et al.* Preparation of chitosan-based multifunctional nanocarriers overcoming multiple barriers for oral delivery of insulin. **Materials science and engineering: C**, Amsterdam, v. 70, p. 278-286, 2017a.

LI, Sha *et al.* Antibody-functionalized gold nanoparticles as tumor-targeting radiosensitizers for proton therapy. **Nanomedicine**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 317-333, 2019.

LI, Shyh-Dar; HUANG, Leaf. Pharmacokinetics and biodistribution of nanoparticles. **Molecular pharmaceuticals**, Washington, v. 5, n. 4, p. 496-504, 2008.

LI, Yijing *et al.* Genkwain nanosuspensions: a novel and potential antitumor drug in breast carcinoma therapy. **Drug Delivery**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 1491-1500, 2017b.

LINGAYAT, V.J.; ZAREKAR, N.S.; SHENDGE, R.S. Solid lipid nanoparticles: a review. **Nanoscience and Nanotechnology Research**, [s. l.], v. 4, n.2, p.67-72, 2017.

LIU, Chao *et al.* Immunopathology in schistosomiasis is regulated by TLR2, 4-and IFN- γ -activated MSC through modulating Th1/Th2 responses. **Stem Cell Research & Therapy**, [s. l.], v. 11, p. 1-10, 2020.

MACLEOD, Malcolm R. *et al.* Good laboratory practice: preventing introduction of bias at the bench. **Stroke**, [s.l.], v. 40, n. 3, p. e50-e52, 2009.

MAHALE, N. B. *et al.* Niosomes: novel sustained release nonionic stable vesicular systems—an overview. **Advances in colloid and interface science**, Amsterdam, v. 183, p. 46-54, 2012.

MALHADO, Mayara *et al.* Preclinical pharmacokinetic evaluation of praziquantel loaded in poly (methyl methacrylate) nanoparticle using a HPLC–MS/MS. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, Amsterdam, v. 117, p. 405-412, 2016.

MARCELINO, Rodolfo C. *et al.* The emerging risk of microplastics and nanoplastics on the microstructure and function of reproductive organs in mammals: A systematic review of preclinical evidence. **Life Sciences**, London, p. 120404, 2022.

MARQUES, M.J; NOVAES, R.D.; SILVA, L. Evaluation of nanostructured formulations in the treatment of schistosomiasis: a systematic review of preclinical evidence. PROSPERO 2022 CRD42022351378. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42022351378

MARTIGNONI, Marcella; GROOTHUIS, Geny MM; DE KANTER, Ruben. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, [s.l.], v. 2, n. 6, p. 875-894, 2006.

MCMANUS, Donald P. *et al.* Schistosomiasis. **Nat Rev Dis Primers**, [s.l.], v. 4, n. 13, 2018.

MENZEL, Claudia; BERNKOP-SCHNÜRCH, Andreas. Enzyme decorated drug carriers: targeted swords to cleave and overcome the mucus barrier. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s.l.], v. 124, p. 164-174, 2018.

MEYER, Thorsten *et al.* Taste, a new incentive to switch to (R)-praziquantel in schistosomiasis treatment. **PLoS neglected tropical diseases**, [s.l.], v. 3, n. 1, p. e357, 2009.

MEMBE FEMOE, Ulrich *et al.* Pathological and immunological evaluation of different regimens of praziquantel treatment in a mouse model of *Schistosoma mansoni* infection. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [s.l.], v. 16, n. 4, p. e0010382, 2022.

MISHRA, Vijay *et al.* Solid lipid nanoparticles: Emerging colloidal nano drug delivery systems. **Pharmaceutics**, [s.l.], v. 10, n. 4, p. 191, 2018.

MITCHELL, Michael J. *et al.* Engineering precision nanoparticles for drug delivery. **Nature reviews drug discovery**, London, v. 20, n. 2, p. 101-124, 2021.

MOGAHED, Nermine Mogahed Fawzy Hussien *et al.* Loading praziquantel within solid lipid nanoparticles improved its schistosomicidal efficacy against the juvenile stage. **Experimental Parasitology**, San Diego, v. 251, p. 108552, 2023.

MOGHTADERI, Maryam *et al.* Niosomes: a novel targeted drug delivery system for cancer. **Medical Oncology**, [s.l.] v. 39, n. 12, p. 240, 2022.

MOHER, David *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, Philadelphia, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

MOURÃO, Samanta C. *et al.* Improvement of antischistosomal activity of praziquantel by incorporation into phosphatidylcholine-containing liposomes. **International journal of pharmaceutics**, Amsterdam, v. 295, n. 1-2, p. 157-162, 2005.

MUNISI, David Z. *et al.* The efficacy of single-dose versus double-dose praziquantel treatments on *Schistosoma mansoni* infections: its implication on undernutrition and anaemia among primary schoolchildren in two on-shore communities, northwestern Tanzania. **BioMed research international**, [s.l.], v. 2017, 2017.

NELWAN, Martin L. Schistosomiasis: life cycle, diagnosis, and control. **Current Therapeutic Research**, [s.l.], v. 91, p. 5-9, 2019.

NIKZAMIR, Mohammad; AKBARZADEH, Abolfazl; PANAHI, Yunes. An overview on nanoparticles used in biomedicine and their cytotoxicity. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s.l.], v. 61, p. 102316, 2021.

NING, An *et al.* Abnormal liver function in different patients with *Schistosoma japonicum*. **Parasitology research**, Berlin, v. 114, p. 85-90, 2015.

NOGUEIRA, Ranielly Araujo *et al.* Praziquantel: An update on the mechanism of its action against schistosomiasis and new therapeutic perspectives. **Molecular and Biochemical Parasitology**, Amsterdam, p. 111531, 2022.

OLLIARO, Piero; DELGADO-ROMERO, Petra; KEISER, Jennifer. The little we know about the pharmacokinetics and pharmacodynamics of praziquantel (racemate and R-enantiomer). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, London, v. 69, n. 4, p. 863-870, 2014.

PAGE, Matthew J. *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **Bmj**, [s.l.], v. 372, 2021.

PATRA, J.K. *et al.* Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. **Journal of nanobiotechnology**, [s.l.], v. 16, n.1, p. 1-33, 2018.

PATTNI, Bhushan S.; CHUPIN, Vladimir V.; TORCHILIN, Vladimir P. New developments in liposomal drug delivery. **Chemical reviews**, Washington, v. 115, n. 19, p. 10938-10966, 2015.

PAWAR, Vivek K. *et al.* Engineered nanocrystal technology: in-vivo fate, targeting and applications in drug delivery. **Journal of Controlled Release**, Amsterdam, v. 183, p. 51-66, 2014.

PEARCE, Edward J.; MACDONALD, Andrew S. The immunobiology of schistosomiasis. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 2, n. 7, p. 499-511, 2002.]

- PRIYADARSINI, Subhashree; MUKHERJEE, Sumit; MISHRA, Monalisa. Nanoparticles used in dentistry: A review. **Journal of oral biology and craniofacial research**, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 58-67, 2018.
- RADWAN, Amr *et al.* A novel praziquantel solid lipid nanoparticle formulation shows enhanced bioavailability and antischistosomal efficacy against murine *S. mansoni* infection. **Parasites & vectors**, [s.l.], v. 12, p. 1-12, 2019.
- RAMADAN, Alyaa *et al.* Oral fondaparinux: use of lipid nanocapsules as nanocarriers and in vivo pharmacokinetic study. **International journal of nanomedicine**, [s.l.], p. 2941-2951, 2011.
- RAN, Fu *et al.* Size effect on oral absorption in polymer-functionalized mesoporous carbon nanoparticles. **Journal of colloid and interface science**, New York, v. 511, p. 57-66, 2018.
- RATHOR, Sandeep *et al.* A comprehensive review on role of nanoparticles in therapeutic delivery of medicine. **Pharmaceutical nanotechnology**, [s.l.], v. 5, n. 4, p. 263-275, 2017.
- RIBEIRO, Fabio *et al.* Synergistic action of praziquantel and host specific immune response against *Schistosoma mansoni* at different phases of infection. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 46, p. 231-233, 2004.
- ROGER, Emilie *et al.* Lipid nanocarriers improve paclitaxel transport throughout human intestinal epithelial cells by using vesicle-mediated transcytosis. **Journal of controlled release**, Amsterdam, v. 140, n. 2, p. 174-181, 2009.
- ROGER, Emilie; LAGARCE, Frédéric; BENOIT, J.-P. The gastrointestinal stability of lipid nanocapsules. **International journal of pharmaceutics**, Amsterdam, v. 379, n. 2, p. 260-265, 2009.
- ROGER, Emilie; LAGARCE, Frédéric; BENOIT, Jean-Pierre. Development and characterization of a novel lipid nanocapsule formulation of Sn38 for oral administration. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, London, v. 79, n. 1, p. 181-188, 2011.
- SADEGHI, Somayeh *et al.* Design and physicochemical characterization of lysozyme loaded niosomal formulations as a new controlled delivery system. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, New York, v. 53, p. 921-930, 2020.
- SAID, Abdelrahman R. *et al.* Nanostructured lipid carriers for enhanced in vitro and in vivo schistosomicidal activity of praziquantel: effect of charge. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, New York, v. 47, n. 4, p. 663-672, 2021.
- SCIOLI MONTOTO, Sebastián; MURACA, Giuliana; RUIZ, María Esperanza. Solid lipid nanoparticles for drug delivery: pharmacological and biopharmaceutical aspects. **Frontiers in molecular biosciences**, [s.l.], v. 7, p. 319, 2020.

- SHEGOKAR, Ranjita; MÜLLER, Rainer H. Nanocrystals: industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives. **International journal of pharmaceutics**, Amsterdam, v. 399, n. 1-2, p. 129-139, 2010.
- SILVA, Andressa Daniele Artico *et al.* Pharmaceutical development of micro and nanocrystals of a poorly water-soluble drug: Dissolution rate enhancement of praziquantel. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, Amsterdam, v. 81, p. 104260, 2023.
- SILVA, Livia Mara *et al.* Licochalcone A-loaded solid lipid nanoparticles improve antischistosomal activity in vitro and in vivo. **Nanomedicine**, [s.l.], v. 16, n. 18, p. 1641-1655, 2021.
- STEIN, Paul C.; LUMSDEN, Richard D. Schistosoma mansoni: Topochemical features of cercariae, schistosomula, and adults. **Experimental Parasitology**, San Diego, v. 33, n. 3, p. 499-514, 1973.
- SUN, Yuzhu *et al.* Nanoparticles for antiparasitic drug delivery. **Drug delivery**, [s.l.] v. 26, n. 1, p. 1206-1221, 2019.
- TARN, Derrick *et al.* Mesoporous silica nanoparticle nanocarriers: biofunctionality and biocompatibility. **Accounts of chemical research**, Washington, v. 46, n. 3, p. 792-801, 2013.
- TAWFEEK, Gihan Mostafa *et al.* Enhancement of the therapeutic efficacy of praziquantel in murine Schistosomiasis mansoni using silica nanocarrier. **Parasitology research**, Berlin, v. 118, p. 3519-3533, 2019.
- TELLA, Josephine Oluwagbemisola; ADEKOYA, Joseph Adeyemi; AJANAKU, Kolawole Oluseyi. Mesoporous silica nanocarriers as drug delivery systems for anti-tubercular agents: a review. **Royal Society open science**, [s.l.], v. 9, n. 6, p. 220013, 2022.
- THÉTIOT-LAURENT, Sophie A.-L. *et al.* Schistosomiasis chemotherapy. **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, v. 52, n. 31, p. 7936-7956, 2013.
- TIMSON, David J. Praziquantel: an enigmatic, yet effective, drug. **Schistosoma mansoni: Methods and Protocols**, [s.l.], p. 1-8, 2020.
- TOMIOTTO-PELLISSIER, Fernanda *et al.* Nanotechnology as a potential therapeutic alternative for schistosomiasis. **Acta Tropica**, Basel, v. 174, p. 64-71, 2017.
- UTZINGER, Jürg *et al.* Combination chemotherapy of schistosomiasis in laboratory studies and clinical trials. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Bethesda, v. 47, n. 5, p. 1487-1495, 2003.
- VALE, Nuno *et al.* Praziquantel for schistosomiasis: single-drug metabolism revisited, mode of action, and resistance. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, Bethesda, v. 61, n. 5, p. 10.1128/aac. 02582-16, 2017.

VALIC, Michael S. *et al.* Guidelines for the experimental design of pharmacokinetic studies with nanomaterials in preclinical animal models. **Journal of Controlled Release**, Amsterdam, v. 323, p. 83-101, 2020.

WANG, Xiaoying; DU, Yumin; LUO, Jiwen. Biopolymer/montmorillonite nanocomposite: preparation, drug-controlled release property and cytotoxicity. **Nanotechnology**, Bristol, v. 19, n. 6, p. 065707, 2008.

WHO. Schistosomiasis. 2023. Cited 18 Aug 2023. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>

XIAO, Shu-Hua; SUN, Jun; CHEN, Ming-Gang. Pharmacological and immunological effects of praziquantel against *Schistosoma japonicum*: a scoping review of experimental studies. **Infectious diseases of poverty**, [s.l.], v. 7, n. 01, p. 1-15, 2018.

XU, Benjing *et al.* Synthesis of mesoporous alumina with highly thermal stability using glucose template in aqueous system. **Microporous and mesoporous materials**, Amsterdam, v. 91, n. 1-3, p. 293-295, 2006.

XU, Letao *et al.* Lipid nanoparticles for drug delivery. **Advanced NanoBiomed Research**, [s.l.], v. 2, n. 2, p. 2100109, 2022.

YANG, Guangbao *et al.* Degradability and clearance of inorganic nanoparticles for biomedical applications. **Advanced Materials**, Weinheim, v. 31, n. 10, p. 1805730, 2019a.

YANG, Ruyi *et al.* In vitro/vivo assessment of praziquantel nanocrystals: Formulation, characterization, and pharmacokinetics in beagle dogs. **Asian journal of pharmaceutical sciences**, [s.l.], v. 14, n. 3, p. 321-328, 2019b.

YOUNS, Mahmoud; D HOHEISEL, Jorg; EFFERTH, Thomas. Therapeutic and diagnostic applications of nanoparticles. **Current drug targets**, [s.l.], v. 12, n. 3, p. 357-365, 2011.

ZHANG, Yanzhuo *et al.* Mesoporous silica nanoparticles for increasing the oral bioavailability and permeation of poorly water-soluble drugs. **Molecular pharmaceutics**, Washington, v. 9, n. 3, p. 505-513, 2012.

ZHOU, Miaomiao *et al.* Design and pharmaceutical applications of porous particles. **RSC advances**, [s.l.], v. 7, n. 63, p. 39490-39501, 2017.

ZWANG, Julien; OLLIARO, Piero L. Clinical efficacy and tolerability of praziquantel for intestinal and urinary schistosomiasis—a meta-analysis of comparative and non-comparative clinical trials. **PLoS neglected tropical diseases**, [s.l.], v. 8, n. 11, p. e3286, 2014.

SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY ("schistosoma") OR TITLE-ABS-KEY ("schistosomiasis "))
	(TITLE-ABS-KEY ("nanoparticles") OR TITLE-ABS-KEY ("nanoparticle"))
	(TITLE-ABS-KEY ("schistosoma") OR TITLE-ABS-KEY ("schistosomiasis ")) AND (TITLE-ABS-KEY ("nanoparticles") OR TITLE-ABS-KEY ("nanoparticle"))
	(TITLE-ABS-KEY ("schistosoma") OR TITLE-ABS-KEY ("schistosomiasis")) AND (TITLE-ABS-KEY ("nanoparticles") OR TITLE-ABS-KEY ("nanoparticle") OR TITLE-ABS-KEY ("liposome") OR TITLE-ABS-KEY ("liposomes") OR TITLE-ABS-KEY ("nanocapsule") OR TITLE-ABS-KEY ("nanocapsules") OR TITLE-ABS-KEY ("nanogel") OR TITLE-ABS-KEY ("nanoemulsion") OR TITLE-ABS-KEY ("nanoemulsions") OR TITLE-ABS-KEY ("niosome") OR TITLE-ABS-KEY ("niosomes") OR TITLE-ABS-KEY ("micelle") OR TITLE-ABS-KEY ("micelles") OR TITLE-ABS-KEY ("polymeric nanoparticle") OR TITLE-ABS-KEY ("polymeric nanoparticles") OR TITLE-ABS-KEY ("polymeric micelle") OR TITLE-ABS-KEY ("polymeric micelles") OR TITLE-ABS-KEY ("dendrimer") OR TITLE-ABS-KEY ("dendrimers") OR TITLE-ABS-KEY ("nanocrystal") OR TITLE-ABS-KEY ("nanocrystals") OR TITLE-ABS-KEY ("carbon nanotube") OR TITLE-ABS-KEY ("carbon nanotubes") OR TITLE-ABS-KEY ("mesoporous nanoparticle") OR TITLE-ABS-KEY ("mesoporous nanoparticles") OR TITLE-ABS-KEY ("drug delivery systems"))

EMBASE	(schistosoma:de,ab,ti OR schistosomiasis:de,ab,ti)
	(nanoparticles:de,ab,ti OR nanoparticle:de,ab,ti)
	(schistosoma:de,ab,ti OR schistosomiasis:de,ab,ti) AND (nanoparticles:de,ab,ti OR nanoparticle:de,ab,ti)
	(schistosoma:de,ab,ti OR schistosomiasis:de,ab,ti) AND (nanoparticles:de,ab,ti OR nanoparticle:de,ab,ti OR liposome:de,ab,ti OR liposomes:de,ab,ti OR nanocapsule:de,ab,ti OR nanocapsules:de,ab,ti OR nanogel:de,ab,ti OR nanoemulsion:de,ab,ti OR nanoemulsions:de,ab,ti OR niosome:de,ab,ti OR niosomes:de,ab,ti OR micelle:de,ab,ti OR micelles:de,ab,ti OR 'polymeric nanoparticle':de,ab,ti OR 'polymeric nanoparticles':de,ab,ti OR 'polymeric micelle':de,ab,ti OR 'polymeric micelles':de,ab,ti OR dendrimer:de,ab,ti OR dendrimers:de,ab,ti OR nanocrystal:de,ab,ti OR nanocrystals:de,ab,ti OR 'carbon nanotube':de,ab,ti OR 'carbon nanotubes':de,ab,ti OR 'mesoporous nanoparticle':de,ab,ti OR 'mesoporous nanoparticles':de,ab,ti OR 'drug delivery systems':de,ab,ti)

APÊNDICE B – Filtro utilizado na estratégia de busca para cada base de dados para ciclodextrina

PUBMED/Medline	Schistosom* and cyclodextrin
EMBASE	(schistosoma:de,ab,ti OR schistosomiasis:de,ab,ti) AND cyclodextrin
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY ("schistosoma") OR TITLE-ABS-KEY ("schistosomiasis")) AND (TITLE-ABS-KEY ("cyclodextrin"))
Web of Science	#1 (TS=(schistosoma)) OR TS=(schistosomiasis)
	#2 TS=(cyclodextrin)
	#3= #1 AND #2