

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**REPOSITIONAMENTO DE FÁRMACOS NO TRATAMENTO DE LEISHMANIOSE
ATRAVÉS DA INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Fernanda Bongiovani Rodrigues

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade
de Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo

Orientador(a):
Profa. Elizabeth Igne Alves Ferreira

São Paulo
2023

SUMÁRIO

RESUMO	3
1. INTRODUÇÃO	4
1.1 LEISHMANIOSE.....	4
1.1.1. Quimioterapia da Leishmaniose.....	9
1.1.1.1. Tratamento atual.....	9
1.1.1.2 Pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos para tratamento de leishmaniose.....	13
1.1.1.3 Repositionamento de fármacos e a busca por novos tratamentos para leishmaniose.....	13
1.1.1.4. Uso de inteligência artificial e modelos computacionais na busca de novos fármacos para o tratamento da leishmaniose.....	15
2. OBJETIVOS	17
3. MATERIAL E MÉTODOS	17
4. DISCUSSÃO	18
4.1 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E REPOSITIONAMENTO DE FÁRMACOS ..	18
4.1.1 Emprego da Inteligência Artificial e Repositionamento em Leishmaniose	20
5. CONCLUSÕES	23
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

RESUMO

RODRIGUES, F. B. **Reposicionamento de Fármacos no Tratamento de Leishmaniose Através da Inteligência Artificial: Revisão Bibliográfica.** 2023. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, ano.

Palavras-Chave: Leishmaniose; Drug Repositioning; Machine Learning; Artificial Intelligence

Os protozoários do gênero *Leishmania* causam as leishmanioses, que provocam patologias em seres humanos principalmente em países em desenvolvimento e subdesenvolvidos. Os quimioterápicos atuais são tóxicos e de aplicação prolongada, o que dificulta o tratamento dos pacientes acometidos por esta doença. Por essa razão, se faz necessário o descobrimento de novos fármacos menos tóxicos e mais potentes para evitar o surgimento de cepas resistentes deste organismo. Por outro lado, há processos avançados de Química Medicinal utilizando a inteligência artificial para a descoberta de candidatos a fármacos e, em adição, as organizações internacionais de saúde recomendam a utilização do reposicionamento, especialmente, nos casos de doenças negligenciadas. Com base nesses novos paradigmas, este trabalho consiste em uma revisão bibliográfica nas plataformas de busca que têm o objetivo de averiguar os novos tratamentos que estão sendo desenvolvidos através do uso da inteligência artificial no reposicionamento de fármacos. As buscas foram realizadas nas plataformas PubMed, Portal Regional da BVS, e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando como descritores "*leishmaniasis*", "*Artificial Intelligence*", "*Machine Learning*" e "*Drug Repositioning*". Entretanto, não foram encontrados nessas plataformas artigos que englobassem todos os descritores de interesse. Assim sendo, realizaram-se pesquisas com a interpolação de 2 ou 3 dos descritores mencionados. Os resultados encontrados mostram que a inteligência artificial pode funcionar como um ótimo instrumento para o desenvolvimento e pesquisa do reposicionamento de fármacos para o tratamento da leishmaniose, mas que ainda há obstáculos a serem suplantados.

1. INTRODUÇÃO

1.1 LEISHMANIOSE

A leishmaniose é uma doença causada por protozoários pertencentes à ordem Kinetoplastide do gênero *Leishmania*, o qual abrange mais de 20 espécies, que podem infectar seres humanos e animais. As formas clínicas dessa doença podem ser divididas, basicamente, em leishmaniose tegumentar, muco-cutânea e visceral, sendo endêmicas em mais de 90 países. No Brasil, a incidência de leishmaniose visceral é alta, no entanto, sua epidemiologia tem mudado nos últimos tempos, se tornando mais frequente em áreas urbanas devido à adaptação do vetor (ULIANA; AFONSO; SHAW, 2021).

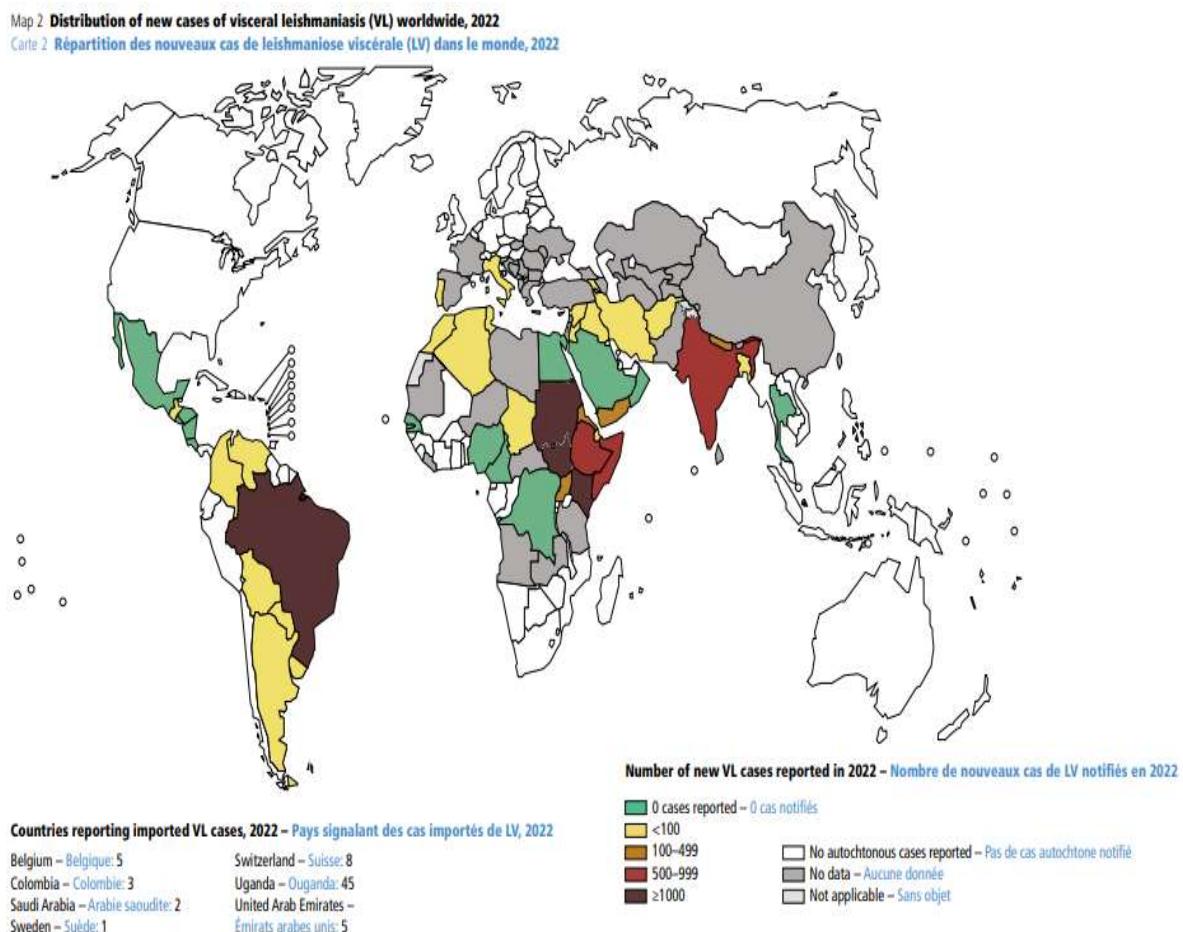
A forma cutânea é a mais comum, causada pela *L. mexicana*, *L. tropicana* e *L. major*, e é descrita pelo desenvolvimento de lesões ulcerosas e escamosas na pele, podendo ser difusas ou locais, com duração de meses. No Brasil, sua forma se manifesta pela *L. braziliensis*, sendo também a causadora da forma muco cutânea da doença. Essa forma se dá através da reativação da infecção após uma lesão cutânea, tendo como principais alvos a mucosa do septo nasal e região orofaríngea. Essa forma clínica é conhecida pela sua potencialidade de causar efeito transformador nas partes moles como nariz, palato e lábios. Porém, a forma mais letal dessa doença tem como responsável os protozoários *L. donovani*, classificada como visceral ou calazar, com uma taxa de mortalidade próxima de 100%. Os sintomas compreendem febre alta e calafrios por mais de duas semanas, associada a fadiga, inapetência, distensão abdominal, anemia e manifestações respiratórias[a]. No Brasil, a leishmaniose visceral é causada pela *L. (Leishmania) infantum chagasi*.

No mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se o aparecimento de 700 000 a 1 milhão de casos novos, anualmente, e apenas uma pequena fração destes casos irá desenvolver sintomas. A OMS relata, ainda, a ocorrência de leishmaniose na região africana, onde os três tipos da doença são endêmicos do leste Africano, mas na Argélia ocorre a predominância da leishmaniose cutânea; no leste do Mediterrâneo são registrados cerca de 80% dos casos de leishmaniose cutânea mundiais, com alta incidência de leishmania visceral no Iraque, Somália, Sudão e Yemen. As leishmanioses cutânea e visceral são endêmicas da região europeia e é comum a ocorrência de casos importados principalmente da África e Américas; já no Sudeste asiático, as formas mais comuns da doença são as

leishmanioses visceral e a cutânea, no entanto, esta é a única região com política pública especificamente voltada para a erradicação da doença, havendo um registro de apenas 2.295 casos, em 2020, o menor alcançado. Nesta região, o objetivo é a ter a doença declarada erradicada pela OMS ao final de 2023 (RUIZ-POSTIGO et al, 2023).

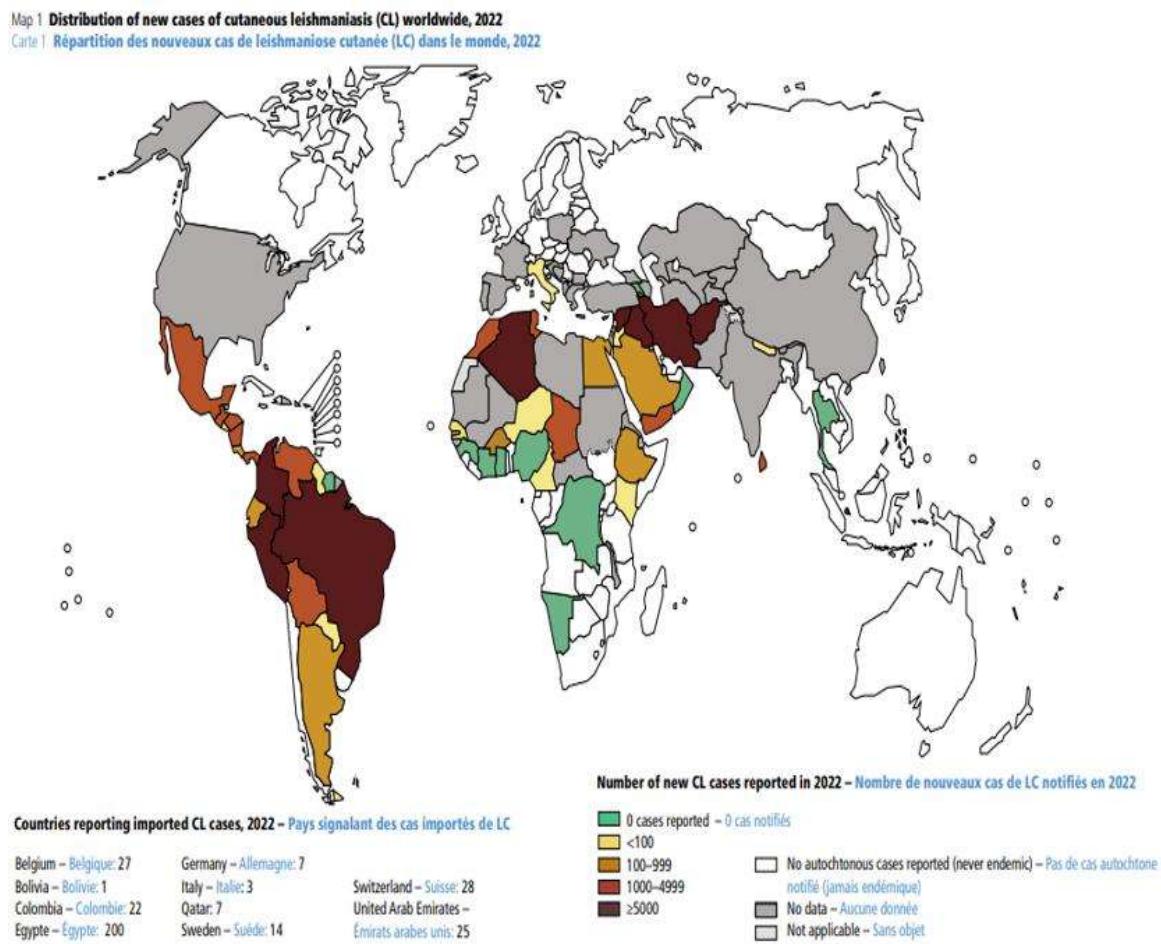
As Figuras 1 e 2 mostram a incidência de casos mundiais de leishmaniose visceral e cutânea, respectivamente, em 2022.

Figura 1: Incidência de leishmaniose visceral no mundo e novos casos reportados em 2022.



Fonte: RUIZ-POSTIGO et al., 2023.

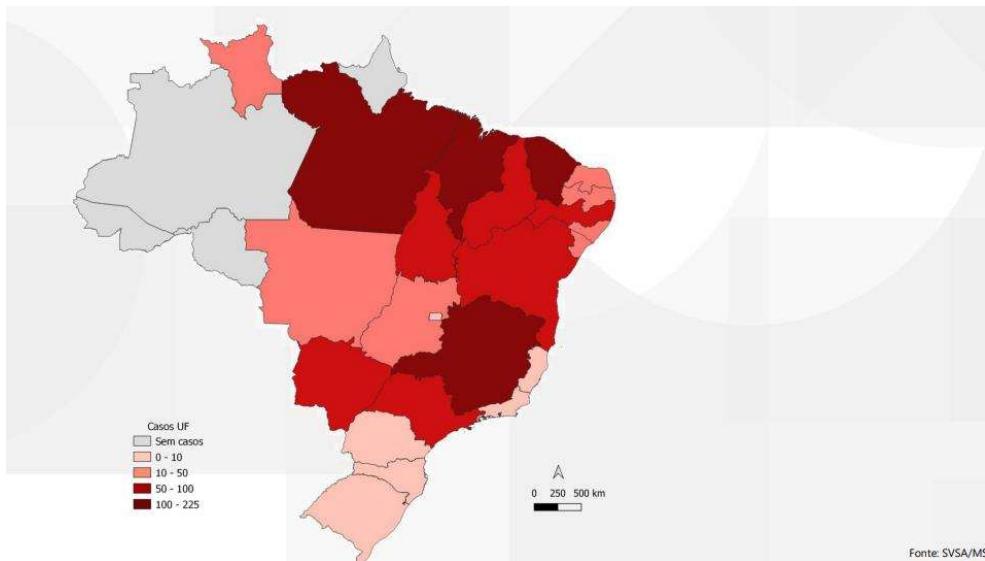
Figura 2: Incidência de leishmaniose cutânea no mundo e novos casos reportados em 2022.



Fonte: RUIZ-POSTILO et al., 2023.

De acordo com o Ministério da Saúde (2022), o Brasil representa 90% dos casos de leishmaniose da América Latina. Em média, são reportados em torno de 3.500 casos no País por ano, com incidência de 2 casos para cada 100 mil habitantes, com aumento de 4% na letalidade da doença, de 2000 a 2012. Somente no ano de 2021, registraram-se 1683 casos no País, uma diminuição de 13% em comparação com o ano anterior, com predominância de casos na região Nordeste, o que corresponde a 46,0% dos casos relatados. As regiões menos acometidas pela doença nesse ano foram as regiões Sul e Centro-Oeste, que, juntas, correspondem a apenas 5,3% dos casos (Figura 3)

Figura 3: Casos de leishmaniose visceral no Brasil, por unidade da federação.



Fonte: SVSA, MS. 2022

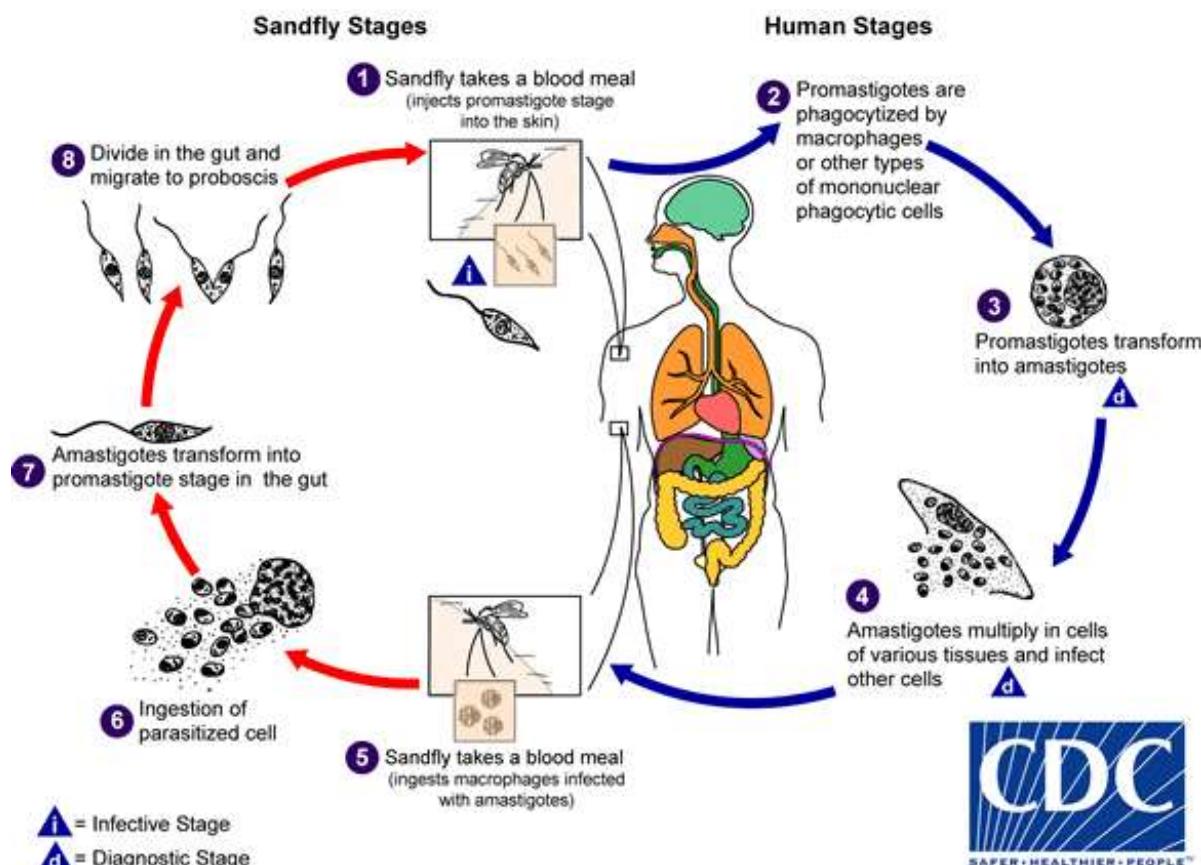
As espécies do gênero *Leishmania* possuem como hospedeiro mamíferos silvestres e domésticos, principalmente roedores e canídeos, e têm o ser humano como hospedeiro accidental. A parasitose tem como vetor as fêmeas de flebotomíneos. Nos animais silvestres, a maioria das infecções é assintomática, no entanto, quando contamina seres humanos, este protozoário pode causar febre irregular e prolongada, falta de apetite, inchaço do baço e do fígado, o que pode levar a um aumento do abdômen, no caso de leishmaniose visceral pápulas avermelhadas que podem se tornar feridas inflamadas e com crostas, e lesões no nariz e boca, na leishmaniose cutânea, entre outros sintomas. No Brasil, há predominância da *Leishmania (Viannia) braziliensis*, principal causadora de leishmaniose tegumentar, *L. (Leishmania) infantum chagasi*, principal causadora de leishmaniose visceral. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

O ciclo de vida deste protozoário (Figura 4) ocorre em dois hospedeiros, o hospedeiro definitivo, neste caso os insetos dípteros do gênero *Phlebotomus*, na Eurásia e África, e por vários insetos dos gêneros *Lutzomyia*, *Nyssomyia* e *Psychodopygus*, e o intermediário, que são o humano e os cães, principalmente.

Mesmo apresentando diversas espécies, os diferentes tipos leishmaniose possuem características semelhantes, quando se comparam seus ciclos de vida. Estes se iniciam quando a fêmea flebotomínea ingere o sangue contaminado com o protozoário, que se diferencia em promastigotas pró-cíclicos, com apenas um flagelo, que começam a se multiplicar por fissão binária, consumindo os nutrientes do intestino

do inseto. No entanto, quando os nutrientes acabam, o protozoário se diferencia em promastigotas metacíclicos, o que acarreta mudança morfológica (aumento do flagelo e encurtamento do corpo) e fisiológica, o que faz com que esta forma do parasita seja incapaz de se multiplicar. Esta forma é responsável por produzir um gel fosfolipídico, sendo necessária a inoculação do organismo em um hospedeiro. Devido à inflamação causada pela picada do flebotomíneo e pelo gel fosfolipídico depositado, muitos neutrófilos e macrófagos são atraídos para o local. Os parasitas se alojam, então, em compartimentos não líticos dos neutrófilos, onde permanecem até a chegada de suas células hospedeiras, os macrófagos, em que os promastigotas sofrem a ação da mudança de temperatura do corpo do inseto para o humano, ou outro mamífero, e do pH ácido do fagolisossomo formado e se transformam em sua forma amastigota. Os amastigotas são inteiramente intracelulares e se multiplicam por divisão binária até o rompimento da célula, quando serão, então, fagocitados por outros macrófagos, até que sejam ingeridos novamente pelo vetor e fecha-se, então, o ciclo (ULIANA; AFONSO; SHAW, 2021).

Figura 4: Ciclo de vida da *Leishmania* sp.



Fonte: Center for Disease Control and Prevention (2020)

1.1.1. Quimioterapia da Leishmaniose

1.1.1.1. Tratamento atual

De acordo Moore e Lockwood (2010) o tratamento da *Leishmania visceral* (LV) apresentava problemas com sua eficácia. Restringia-se quase que a antimoniais, que provocam muitos efeitos adversos e custos elevados, o que dificulta a adesão dos pacientes. Já em países desenvolvidos, o tratamento de escolha correspondia ao uso de anfotericina B lipossômica. Em países em desenvolvimento do Sul da Ásia, o tratamento se baseava no uso de miltefosina. Na África e na Índia, estão sendo estudados tratamentos com combinação de diferentes fármacos, devido ao aumento dos casos reportados de resistência aos medicamentos utilizados nessas regiões.

Os tratamentos disponíveis atualmente continuam apresentando diversas limitações como custo, efeitos adversos, baixa eficácia, necessidade de múltiplas injeções e surgimento de cepas resistentes. Com o aumento da compreensão da patogenicidade dessa doença, novas terapias têm sido desenvolvidas como imunoterapias e imunoquimioterapias, que estão sendo testadas atualmente. A pesquisa básica sobre os caminhos metabólicos dessas doenças e a busca por novos alvos terapêuticos continuam sendo realizadas e desenvolvidas. Como mencionado, o tratamento mais utilizado historicamente para combater esta doença consiste no uso dos antimoniais pentavalentes, mas, possui efeitos adversos graves associados, como cardiotoxicidade, cirrose, e risco de resistência. O segundo fármaco mais utilizado no tratamento da leishmaniose, é a anfotericina B lipossômica e então a miltefosina para tratamento de *Leishmania visceral* (LV) e *Leishmania cutanea* (LC). Estes fármacos foram reposicionados para o tratamento dessas patologias, assim como a paromomicina, a pentamidina, antifúngicos azólicos como o itraconazol, que consegue inibir o crescimento de certas cepas de leishmania. Outros tratamentos atuais podem ser encontrados na Tabela 1 adaptada de Pradhan (2022).

. A monoterapia com antimoniais pentavalentes como o Glucantime corresponde à primeira linha de tratamento para leishmaniose. Nos últimos 15 anos, fármacos como a anfotericina B lipossômica, a paromomicina e a miltefosina passaram a ser utilizados como segunda linha de tratamento. Mesmo com estes fármacos, os tratamentos continuam sendo longos, tóxicos, podendo causar resistência, o que exige de pesquisadores e de organizações – e.g. ONU – uma forma de otimizar os

tratamentos e de descobrir novos fármacos, visando a melhorar a qualidade de vida dos pacientes durante e após o tratamento. Como exemplo, no tratamento da leishmaniose cutânea, é recomendado o uso de terapias tópicas para pacientes com poucas e pequenas lesões em áreas anatômicas de fácil aplicação e manejo, e o uso de medicamentos sistêmicos orais para pacientes com lesões maiores e potencialmente desfigurantes. Mesmo com essas opções disponíveis, o tratamento ainda é custoso e tóxico, não havendo boa eficácia e, por isso, seria necessário investir na busca por vacina ou tratamento preventivo para estas doenças, através da descoberta de novos fármacos (ALVAR; ARANA, 2017).

Os fármacos mais utilizados atualmente no tratamento das leishmanioses podem ser encontrados na Tabela 1 abaixo e as suas estruturas químicas podem ser encontradas na Figura 5 a seguir.

A perspectiva atual da quimioterapia, segundo a *Drugs for Neglected Diseases Initiative* (DNDi) é de que 12 novos tratamentos sejam implementados entre 2021 e 2028 nas áreas afetadas por doenças negligenciadas como Doença de Chagas, Malária e Leishmaniose Visceral.

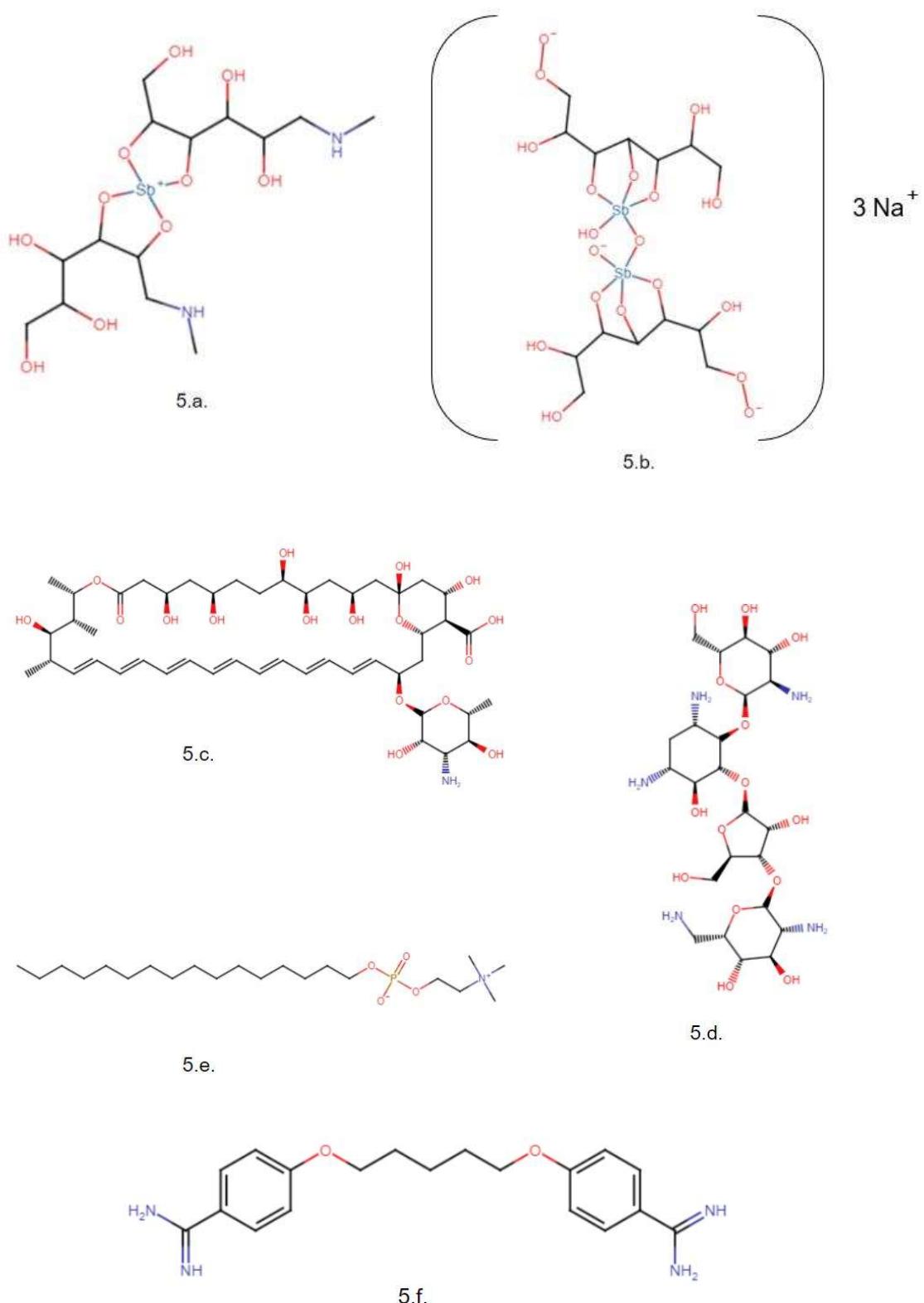
Tabela 1: Agentes quimioterápicos para leishmaniose

Fármaco	V.A.	Dose	EAs	Vantagens	Desvantagens
Antimonial Pentavalente	IM, IV ou IL	20 mg/kg/dia por 28-30 dias	Cardiotoxicidade; pancreatite; nefrotoxicidade; hepatotoxicidade	Fácil disponibilidade (áreas endêmicas); baixo custo	Tratamento de longa duração; dor durante injeção, EAs tóxicos; resistência
Anfotericina B	IV	0,75-1 mg/kg/dia por 15-20 dias ou em dias alternados	Toxicidade renal; reações relacionadas a injeção; hipocalemia	Resistência primária incomum	Requer hospitalização para administração; nefrotoxicidade; calor; instabilidade
Anfotericina B lipossômica	IV	10-30 mg/kg dose total (dose única; 3- 5mg/kg/dia)	Tremores e rigor durante a injeção; leve nefrotoxicidade	Alta eficácia; baixa toxicidade	Alto custo; precisa de infusão IV lenta
Miltefosina	Oral	100-150 mg/Kg/dia por 28 dias	EAs GI; toxicidade renal e hepática; teratogenicidade	Eficaz	Alto custo; possivelmente teratogênico; resistência; baixa adesão
Paromomicina	IM (VL) ou tópica (CL)	15 mg/dia por 21 dias ou 20 mg/kg por 17 dias	Toxicidade renal, auricular e hepática	Eficaz; custo relativamente baixo	Eficácia variada de acordo com região geográfica; potencial para criação de resistência
Pentamidina	IM	3 mg/kg/dia 4 injeções IM em dias alternados	Hipercalemia; hipotensão; taquicardia; alterações eletrocardiográficas	Tratamento curto	Eficácia variada dependendo da espécie de <i>Leishmania</i>

V.A., via de administração; EAs, efeitos adversos; GI, gastrointestinal; IL, intralesional; IM, intramuscular; IV, intravenoso; LC, leishmaniose cutânea; LV, leishmaniose visceral

Fonte: Pradhan et al., 2022

Figura 5: Fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose.



5.a. antimonioato de meglumina; 5.b. estibogluconato de sódio; 5.c. anfotericina B; 5.d. paromomicina; 5.e. miltefosina; 5.f. pentamidina. Fonte: Compilação da autora. 2023

1.1.1.2 Pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos para tratamento de leishmaniose

O estudo e o desenvolvimento de novos fármacos consiste em um processo custoso, que demanda muito tempo e, em 90% dos casos, o candidato a fármaco pode falhar quando chega no estágio de testes clínicos de Fase I, o que aumenta ainda mais o investimento necessário para se alcançar um novo fármaco. Embora a descoberta de novos fármacos tenha experimentado queda considerável, a mudança de foco por parte da indústria farmacêutica vem ocorrendo, visando a realizar avaliação mais detalhada nas fases iniciais do desenvolvimento, de modo a evitar o investimento em moléculas que possam falhar nas próximas fases do desenvolvimento, culminando em aumento no número de moléculas que chegam às Fases II e III (SMIETANA et al., 2016; FERREIRA; BARREIRO, 2022). (Figura 6).

Figura 6: Introdução de fármacos na terapêutica.



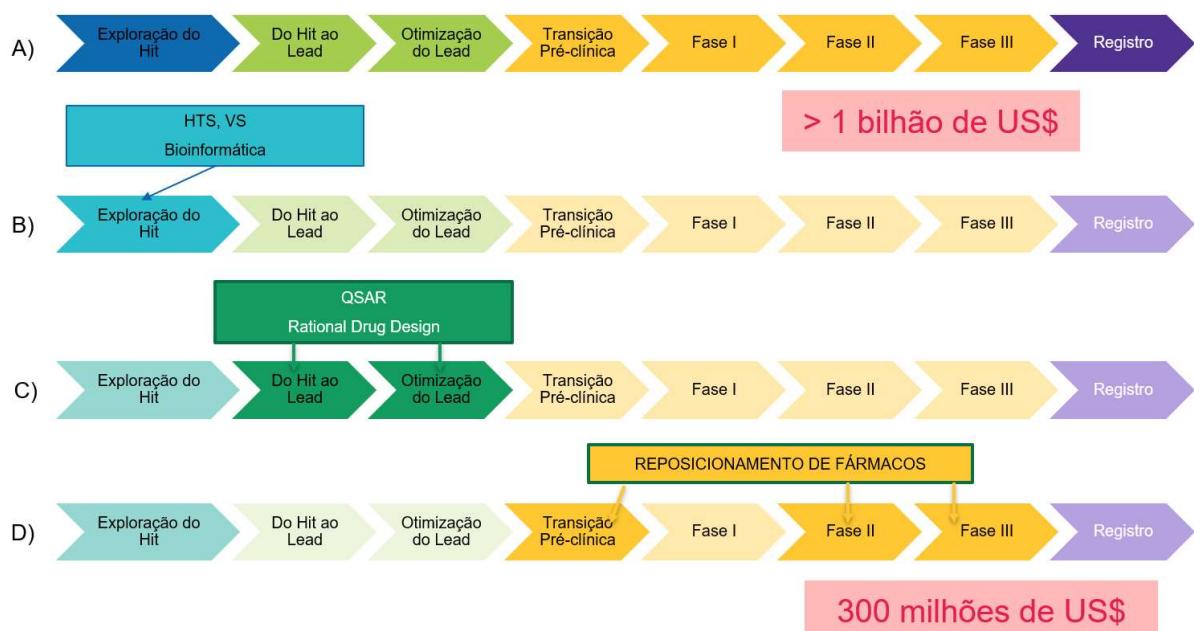
Fonte: adaptado de Brightfocus.org/clinical trials. Apud: Ferreira, Barreiro, 2022

1.1.1.3 Reposicionamento de fármacos e a busca por novos tratamentos para leishmaniose

A descoberta de novos fármacos para o tratamento da leishmaniose também é extremamente custosa e por se tratar de uma doença negligenciada, que acomete majoritariamente populações de países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos, há

pouco investimento por parte de indústrias farmacêuticas. Por essa razão, o reposicionamento de fármacos, método no qual se utiliza um fármaco desenvolvido para tratar patologia diversa daquela originalmente proposta, surge como alternativa mais acessível e, dessa forma, altamente recomendável. Neste caso, não é necessário realizar novamente os estudos pré-clínicos e de fase I de desenvolvimento de fármacos, os quais demandam a maior parte do tempo e recursos (CHARLTON et al., 2018). A Figura 7 compara as fases e custo do reposicionamento de fármacos em relação ao processo clássico de introdução de novos fármacos na terapêutica (BELLERA, SBAGLARINI, TALEVI, 2018).

Figura 7: Comparação entre processos clássicos de descoberta e desenvolvimento de fármacos para a terapêutica



A), B) e C) processos clássicos; **D)** processo com reposicionamento. Fonte: BELLERA, SBAGLARINI, TALEVI, 2018

A maior parte dos tratamentos atualmente disponíveis para leishmaniose utiliza medicamentos reposicionados. Como exemplo tem-se a anfotericina B, originalmente desenvolvida como antifúngico, a paromomicina, antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, e a miltefosina, desenvolvida como um agente antineoplásico.

1.1.1.4. Uso de inteligência artificial e modelos computacionais na busca de novos fármacos para o tratamento da leishmaniose

Como mencionado anteriormente, os tratamentos para leishmaniose disponíveis atualmente no Brasil são extremamente tóxicos, requerem internação do paciente por longos períodos, podendo apresentar efeitos adversos graves e levar ao desenvolvimento de resistência ao medicamento (Tabela 1).

Considerando o tempo de introdução de novos fármacos na terapêutica – de 12 a 15 anos, na melhor das hipóteses, e o alto custo do processo, em geral, da ordem de bilhões de dólares (FERREIRA, BARREIRO, 2022), novos métodos de descoberta e desenvolvimento de fármacos têm sido buscados. Ferramentas computacionais, como o *Machine Learning* (ML), inserida nas técnicas de inteligência artificial e, não raro, utilizada como seu sinônimo, vêm sendo desenvolvidas e aprimoradas de forma a auxiliar na identificação de características farmacológicas de compostos, que podem atuar no tratamento da leishmaniose, e de possíveis alvos moleculares (BONIFACE et al., 2020).

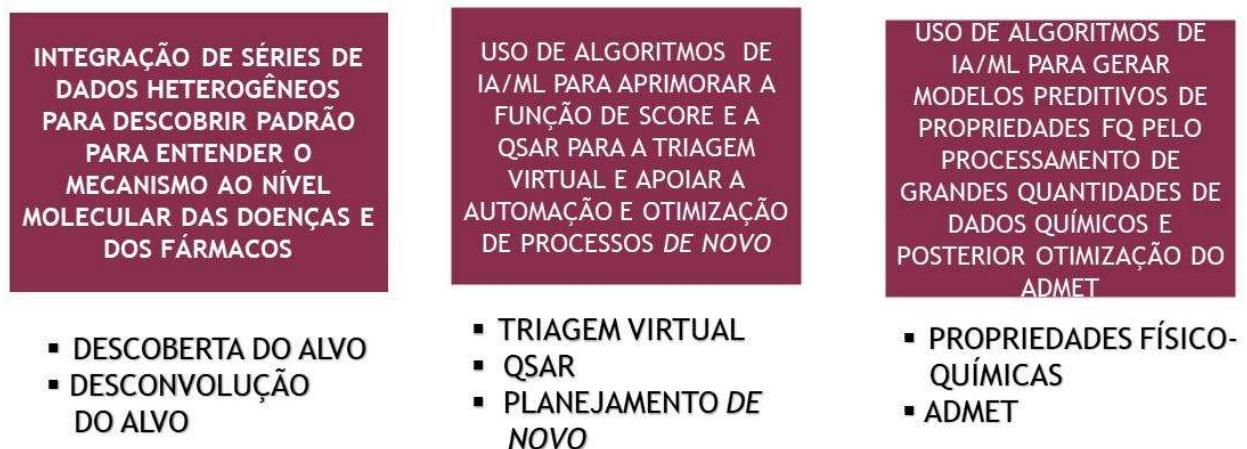
Além do *machine learning*, outra técnica de inteligência artificial é o *deep learning*, também conhecido como redes neurais convolucionais. Tal método é um subconjunto do aprendizado de uma máquina. As redes neurais, organizadas em camadas, utilizam de imagens, fórmulas e padrões como aprendizado da rede *machine learning*, permitindo-lhes resolver tarefas e testar padrões de forma mais rápida. Essa arquitetura de aprendizado profundo é a mais popular em imagens médicas. Atualmente, numerosos algoritmos de *deep learning* estão sendo desenvolvidos, podendo se tornar parte da rotina clínica no futuro próximo. (CHASSAGNON, 2020)

O uso e avanço no desenvolvimento de ferramentas computacionais --- métodos *in silico*, visam a acelerar e aprimorar diversos aspectos do processo de descoberta de novos fármacos. O emprego de ferramentas de predição baseadas em dados vem crescendo, pois permite, além de outras vantagens, reduzir a quantidade de falhas no processo de síntese de novas moléculas de interesse (STRUBLE et al., 2021).

Com a tecnologia de *machine learning* e o conhecimento das características das moléculas alvo, é possível criar e treinar ferramentas de inteligência artificial que possam predizer a compatibilidade de uma certa molécula com o alvo, correlacionando as propriedades físico-químicas do mesmo com as características do

composto de interesse. Permitiria, assim, verificar se um dado fármaco já disponível no mercado pode ser compatível com algum dos alvos moleculares descritos dos patógenos da leishmaniose (*L. amazonensis*, *L. major*, *L. tropica*, entre outros) (STRUBLE et al., 2021), por exemplo. As aplicações da inteligência artificial no planejamento de fármacos podem ser esquematizadas como mostra a Figura 8. É importante salientar que os processos de inteligência artificial aceleram a pesquisa farmacêutica por meio da extração de informações novas e importantes, a partir de grande quantidade de dados complexos gerados pelo processo de descoberta de fármacos (VATENSEVER et al., 2021).

Figura 8: Aplicação da Inteligência Artificial no Planejamento de fármacos.



Fonte: adaptado de VATENSEVER et al., 2021.

Trabalho desenvolvido por FERREIRA JUNIOR, em 2021, em que dois modelos computacionais foram desenvolvidos para verificar a possibilidade de reposicionamento de fármacos e candidatos a fármacos voltados para o tratamento da doença de Chagas, com base nas estratégias de *structure-based drug design* (SBDD) e de *ligand-based drug design* (LBDD). Nesta pesquisa, foi desenvolvido um fluxo de triagem virtual utilizando a técnica de SBDD baseada no algoritmo *Naive Bayes*, classificador probabilístico de *machine learning*, para verificar a capacidade inibidora da diidroorotato desidrogenase do *Trypanosoma cruzi*, e também foi utilizada a técnica de LBDD para analisar 269 fármacos na etapa de triagem virtual, dos quais 19 já possuíam atividade tripanocida e 17 foram analisados experimentalmente para inibição do protozoário, dos quais a desloratadina e a fibanserina corresponderam aos

fármacos com maior capacidade de inibição do parasita. Este trabalho demonstra a importância das técnicas de *machine learning* para o reposicionamento de fármacos, e, consequentemente, da possibilidade de desenvolvimento de novas terapias mais eficazes e seguras para as doenças negligenciadas, o que pode se aplicar para a leishmaniose.

No caso da leishmaniose, alguns potenciais alvos são as quinases, fundamentais para o funcionamento e sinalização celular dos protozoários do gênero *Leishmania*. Baker et al., em 2021, verificaram as possíveis quinases que influenciam o ciclo celular em promastigotas da espécie *Leishmania mexicana*, encontrando 44 genes codificadores dessas proteínas, que são refratários ou deletérios e que, provavelmente, correspondem a genes essenciais para a replicação do parasita. De acordo com a revisão de Boniface et al., em 2020, outros alvos ainda podem ser explorados, como os citocromos e a cadeia de elétrons mitocondrial, vital para a sobrevivência desses organismos, além da biossíntese de poliaminas e arginase. A ausência de arginase extracelular pode levar à apoptose, por exemplo.

2. OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo principal investigar os recentes avanços no uso de inteligências artificiais no reposicionamento de fármacos para o tratamento da Leishmaniose com foco nos alvos utilizados através de uma revisão bibliográfica. Como objetivo secundário, realizaram-se investigações do uso atual da inteligência artificial no e descobrimento e desenvolvimento de novos fármacos. Além disso foram avaliadas diferentes abordagens e tecnologias mais eficazes que estão sendo atualmente empregadas no tratamento da leishmaniose.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa foi realizada através da busca de artigos relacionados à leishmaniose e reposicionamento de fármacos utilizando métodos computacionais de inteligência artificial, denominados *Machine Learning*. A busca foi realizada nos bancos de dados PubMed, Portal Regional da BVS, e Scientific Electronic Library

Online (SciELO) utilizando como descritores "*leishmaniasis*", "*Artificial Intelligence*", "*Machine Learning*" e "*Drug Repositioning*".

4. DISCUSSÃO

Como preconizado nos objetivos anteriormente estabelecidos, foi realizada a busca de artigos científicos que contivessem os descritores "*leishmaniasis*", "*Artificial Intelligence*", "*Machine Learning*" e "*Drug Repositioning*". No entanto, ao realizar a pesquisa nos bancos de dados PubMed, Portal Regional da BVS (colocar por extenso), e Scientific Electronic Library Online (SciELO) não foram encontrados artigos que contivessem todos os descritores mencionados juntos.

Realizaram-se, então, buscas alternativas com os descritores acima, contendo 2 ou 3 deles, e os artigos encontrados foram contabilizados e descritos na Tabela 2.

Tabela 2: Artigos selecionados nas bases de dados especificadas

Banco de Dados	Nº de Resultados		
	PubMed	Portal Regional da BVS	SciELO
<i>Leishmaniasis AND Artificial Intelligence</i>	29	9	0
<i>Leishmaniasis AND Drug Repositioning</i>	52	76	2
<i>Artificial Intelligence AND Drug Repositioning</i>	387	115	1
<i>Machine Learning AND Drug Repositioning</i>	318	296	1
<i>Leishmaniasis AND Artificial Intelligence AND Machine Learning</i>	16	5	0
<i>Leishmaniasis AND Artificial Intelligence AND Machine Learning AND Drug Repositioning</i>	0	0	0

4.1 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS

Foi possível encontrar mais resultados relacionando a inteligência artificial com o reposicionamento de fármacos e de *machine learning* com o reposicionamento de fármacos devido ao maior desenvolvimento neste campo e devido à especificidade do foco ser menor. Neste tópico foram unidos, os descritores de pesquisa "*machine*

learning” e “*artificial intelligence*”, uma vez que são utilizados como sinônimos ou como um sendo uma parte/seção da outra.

Nos últimos cinco anos os bancos de dados receberam mais de 380 artigos sobre o tema, apresentando resultados variados, desde revisões literárias, até a criação de métodos *machine learning* para o processo de descoberta de reposicionamento de fármacos. No último ano, mais de 60 artigos foram publicados mostrando que a pesquisa relacionando o uso de tecnologia e Farmácia estão em um *boom* científico, com promessa de avanços mais rápidos e seguros.

O reposicionamento de fármacos, apesar de apresentar desafios, traz diversas vantagens, uma vez que o desenvolvimento de novas moléculas é caro e leva tempo. Dentre os medicamentos, temos histórias famosas de uso alternativo ou diferente do destinado nos primeiros testes clínicos.

De acordo com Jourdan et al. (2020), o reposicionamento de um fármaco pode ser feito através de duas bases científicas, sendo uma utilizando uma nova indicação de propriedades biológicas, para a qual o composto já tenha sido aprovado, ou levando em consideração e aprofundando o estudo de seus efeitos adversos. Um dos empecilhos dos métodos tradicionais de predição através de experimentos *in vitro* é que costumam ser demorados e caros. No entanto, com o surgimento de novas tecnologias de inteligência artificial, o reposicionamento de fármacos tem sido facilitado nos últimos tempos (LEI; LEI; LIU; 2022).

O método de reposicionamento de fármacos utilizando inteligência artificial desenvolvido por Lei et al. (2022), denominado VGAEDR, propõe o uso de uma rede heterogênea de múltiplos atributos associados a fármacos e um grafo “autoencoder” variacional (VGAE)* prevê associações entre medicamentos e doenças. Eles construíram uma rede heterogênea fármaco-doença baseada em três diferentes correlações, das características do fármaco, das características da doença, e das associações fármaco-doença. O modelo VGAEDR, é dividido em duas partes, o módulo VGAE que recebe uma rede heterogênea como entrada, aprende e extraí sua representação redimensionada, e um módulo de convolução multicamada, que aperfeiçoa o aprendizado em cima da extração obtida pelo VGAE. A predição da associação fármaco-doença é, então, obtida pela alimentação dessa rede neural.

A pesquisa de Gupta et al. (2021) elencou diversas formas em que o *machine learning* contribuiu para o descobrimento de novos usos para fármacos, como

identificação de síntese de peptídeos, triagem virtual baseada em estrutura, triagem virtual baseada em ligantes, previsão de toxicidade, monitoramento e liberação de medicamentos, modelagem de farmacóforos, relação estrutura-atividade quantitativa, reposicionamento de medicamentos, polifarmacologia e atividade físico-química.

Em outro artigo, Yin e Wong (2021) realizaram uma revisão unificando diversas pesquisas e categorizando as formas de *machine learning* baseadas em métodos de reposicionamento de fármacos. Eles chegaram à conclusão de que o método *machine learning*, como parte da inteligência artificial, pode aprimorar o processo nas diversas categorias, uma vez que, em naqueles baseados em fenótipos, o sistema pode quantificar de forma eficaz as imagens em estudos de HTS – *high throughput screening*. Além disso, eles viram que o sistema pode identificar o resumo do perfil e da toxicidade do fármaco, ajudando a identificar novos mecanismos de sucesso.

Já Aggarwal et. Al (2023) fizeram uma revisão voltada especialmente para a malária e como a inteligência artificial conseguia ajudar no processo de descoberta de fármacos através da identificação de alvos proteômicos, genômicos e transcriptômicos, com uso de modelos sintéticos e pós análise pelo sistema. O uso da tecnologia como ferramenta para o reposicionamento de fármacos tem sido amplamente estudado como veículo facilitador do processo que antes poderia durar anos, com menor custo, uma vez que se consegue a previsão de modelos a serem utilizados.

4.1.1 Emprego da Inteligência Artificial e Reposicionamento em Leishmaniose

Dentre as pesquisas referentes à leishmaniose e o reposicionamento de fármacos, foi possível encontrar 52 trabalhos mais recentes, levando em consideração os últimos 5 anos.

Separando o contingente de fármacos e substâncias químicas exploradas para o reposicionamento, podem-se citar alguns grandes grupos utilizados. A ivermectina, por exemplo, foi explorada em quatro artigos como foco para reposicionamento. Em uma das pesquisas realizadas, Freitas et. al. (2023), aborda o uso de ivermectina associado a micelas poliméricas para proteção imunológica contra a doença.

Um dos maiores grupos utilizados foi o de moléculas empregadas em tratamentos cardíacos, com fármacos antiarrítmicos (n=3), diuréticos (n=1) e bloqueadores não seletivos beta1 e alfa1 (n=1). Dentre elas, o fármaco mais explorado foi a amiodarona.

Encontraram-se quatro artigos voltados especificamente para a análise e descobrimento de marcadores ou alvos proteicos da leishmania. Uma delas, realizada em 2019, buscou detectar homólogos potenciais que tinham como alvo proteínas, usando simulações farmacocinéticas, *in vitro*, para comparar concentrações plasmáticas e efetivas, com resultado de 33 possíveis fármacos com potencial e outros 80 possíveis alvos proteicos do parasita.

Moduladores bioenergéticos também foram pesquisados, uma vez que esses parasitas necessitam de alta demanda de glucose, assim como ocorre com células cancerígenas. Portanto, tal pesquisa usou seis componentes antitumorais para teste em modelos *in vitro* da *Leishmania*.

Outras formas de tratamento envolvem nanopartículas transportadoras de fármacos, maximizando a terapêutica e diminuindo a incidência de efeitos adversos. Volpedo et. al. (2019) realizaram uma revisão buscando as mais recentes pesquisas envolvendo essas nanopartículas, com foco nas doenças tropicais negligenciadas (DTN).

Ainda, Prava e Pan (2022) realizaram uma pesquisa *in silico* de proteomas e relações proteína-proteína para priorização de alvos da leishmaniose e obtiveram como resultado seis proteínas que eram alvos de fármacos já conhecidos e duas candidatas ao desenvolvimento de vacinas.

Dentre os artigos científicos que relacionavam o uso de inteligência artificial, foi possível levantar pontos auxiliares em pesquisas futuras para o uso de *machine learning* no reposicionamento de fármacos para tratamento da leishmaniose, como as dificuldades da doença, as tecnologias mais utilizadas atualmente e as últimas inovações quanto aos avanços nessa área.

Sendo considerada uma doença tropical negligenciada (DTN), a leishmaniose possui alta morbidade, com caráter endêmico, afetando principalmente países em desenvolvimento e subdesenvolvidos. O uso de métodos computacionais na pesquisa e descobrimento de novas moléculas tem sido amplamente utilizado em países com economias emergentes, mas não em DTN como a leishmaniose (TUON et al., 2022).

De acordo com Tuon e Amato (2022), a relação da tecnologia com a leishmaniose e seu combate ainda necessita de olhar mais atento, uma vez que foca majoritariamente em padrões geoespaciais e telemedicina, com pouco ou quase nenhum foco em rede neural de estudo ou *machine learning*.

Em um estudo brasileiro, de Schroeder e colaboradores (2020), foi possível relacionar um maior rompante da leishmaniose em tempos de seca e após queimadas, através do uso de inteligência artificial. Essa pesquisa correlacionou o uso de perfis epidemiológicos e a suscetibilidade à leishmaniose.

Outra abordagem foi descrita por Zare et al. (2022) no uso da tecnologia para identificação dos protozoários do gênero *Leishmania* em imagens microscópicas. Nesse estudo, utilizou-se uma conhecida e definida fórmula algorítmica para desenvolver um sistema de detecção do parasita. Em seguida, esses pesquisadores realizaram o uso do sistema *machine learning* para que o classificador pudesse distinguir e analisar imagens de forma mais rápida e eficiente.

Com o mesmo objetivo de otimização do diagnóstico da doença, uma pesquisa brasileira de Larios et. al. (2021), usou um sistema de espectroscopia no infravermelho e análise multivariada para o desenvolvimento de uma ferramenta de diagnóstico rápido em leishmaniose em caninos. O estudo usou amostras de plasma de cães infectados com duas doenças diferentes, esperando a diferenciação delas, tendo uma acurácia de 85% ao final.

Em um olhar mais farmacêutico, as pesquisas são voltadas para sistemas minimamente já conhecidos ou que apresentaram alguma indicação de possível tratamento da patologia. A primeira de Herrera-Acevedo et. al. (2021), realizou uma revisão literária de estudos computacionais que examinaram componentes existentes na família Asteraceae para um potencial novo fármaco. Já a segunda de Guhe et al. (2023), analisou artigos que usam a autofagia de proteínas como possíveis alvos, empregando a tecnologia para a identificação desses processos, ensinando a máquina a analisar os mecanismos de autofagia e metabolismo da leishmaniose.

Em recentes inovações tecnológicas, Khandibharad e Singh (2022) identificaram a fosfatase SHP-1 como um ponto de intervenção importante nas interleucinas que atuam significativamente no ciclo infeccioso da leishmaniose. O modelo utilizado por elas foca nessa proteína específica, mas pode ser utilizada em outros projetos de pesquisa. Neste caso, o *machine learning* foi utilizado para criar um modelo de

tratamento para doenças infecciosas investigando as propriedades físico-químicas dos aminoácidos presentes em peptídeos que participem ativamente em funções celulares e bioquímicas dessas patologias.

Em suma, as pesquisas referentes à Leishmaniose em conjunto com o uso de inteligência artificial apontam possíveis alvos e bancos de dados a serem usados no desenvolvimento de uma ferramenta capaz de identificar potenciais reposicionamento de fármacos, porém, ainda são em número reduzido e mereceriam ser exploradas

5. CONCLUSÕES

A leishmaniose é uma doença grave, que acomete majoritariamente populações mais carentes de regiões subdesenvolvidas, e, por isso, não recebe a atenção necessária das grandes indústrias para poder criar tratamentos mais eficazes e menos tóxicos do que aqueles disponíveis atualmente no mercado. Grandes instituições sem fins lucrativos, como a Organização das Nações Unidas (ONU) e diversas universidades ao redor do mundo, possuem projetos que buscam unir diversos pesquisadores para estudar mais a fundo esta patologia e seus mecanismos de ação, para então poderem desenvolver fármacos que possam tratá-las a partir de técnicas avançadas de planejamento de fármacos. No entanto, o investimento financeiro e humano nestas pesquisas ainda é escasso.

O desenvolvimento dessas pesquisas de base e a criação de novas moléculas requerem um investimento altíssimo e muitos anos de dedicação, o que acaba sendo inviável para essas organizações que possuem recursos limitados. O Reposicionamento de fármacos surge, então, como uma forma de tentar diminuir o tempo de pesquisa e investimento demandados na busca por novos tratamentos para a leishmaniose.

Para Juárez-López e Schcolnik-Cabrera (2021), o reposicionamento pode auxiliar na busca de um novo tratamento, mas que ainda não está disponível para todas as condições médicas, como é o caso da leishmaniose. Para que esta técnica seja aplicada, ainda é necessário conhecer os mecanismos de ação da doença, os seus ciclos celulares, as suas cadeias metabólicas, e é necessário integrar essas informações com estudos ômicos envolvendo esses fármacos. Esta técnica já foi aplicada com sucesso no tratamento de outras condições, mas para que essa prática

seja viável é necessária a cooperação entre indústrias, governos e organizações não governamentais sem fins lucrativos. Somente assim será possível ter o estímulo financeiro, acesso a informações vitais do funcionamento da molécula, mesmo que protegida por patente, e flexibilidade regulatória para poder continuar sendo aplicada a doenças tropicais negligenciadas como a estudada neste trabalho.

Neste aspecto, o uso da inteligência artificial (IA) através de técnicas de *machine learning* pode ser extremamente benéfica na busca por associações fármaco-alvo e fármaco-fármaco, quando se fala em reposicionamento de moléculas já estabelecidas no mercado. A IA configura uma ferramenta poderosíssima e extremamente rápida, caso bem construída, para buscar essas relações físicas e estruturais entre moléculas comercializadas e os alvos já conhecidos da leishmaniose, ou com os fármacos já utilizados nos tratamentos atuais dessa patologia. Com isso, se torna muito mais viável economicamente a busca por tratamentos menos tóxicos e mais eficazes para a leishmaniose.

Infelizmente, as técnicas de reposicionamento de fármacos e inteligência artificial ainda não são aplicadas em conjunto na luta contra a leishmaniose, como são utilizadas em diversas outras frentes, com mais de 380 artigos sobre inteligência artificial e reposicionamento de fármacos, mais de 70 artigos relacionando leishmaniose e reposicionamento encontrados, mas em que apenas 29 dos artigos encontrados mencionavam IA e leishmaniose e nenhum relacionando leishmaniose, IA e reposicionamento de fármacos.

As técnicas mencionadas são extremamente promissoras e comprovadamente eficientes, por isso, é necessária a realização de estudos mais aprofundados no entendimento da inteligência artificial voltada para o reposicionamento de fármacos na luta contra a leishmaniose, uma doença extremamente negligenciada. Não importa o quanto se possa despender de recursos financeiros, mas a saúde dessas populações acometidas importa e muito.

Segundo DNDi (2023), “ninguém deveria sofrer com a falta de tratamentos adequados porque sua doença não dá lucro”. Essa é uma reflexão importante, que pode mudar os paradigmas de desenvolvimento de fármacos para as populações negligenciadas.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGRAWAL, S.; KARMAKAR, A.; KRISHNAKUMAR, S.; PAUL, U.; SINGH, A.; BANERJEE, N.; LAHA, N.; ROY BALL, G.; SRIVASTAVA, S. Advances in Drug Discovery based on Genomics, Proteomics and Bioinformatics in Malaria. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 7, p. 551-578, 2023. DOI: 10.2174/1568026623666230418114455. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/131097>. Acesso em: 07 Set 2023.

ALVAR, J.; ARANA, B. I. Appraisal of leishmaniasis chemotherapy, current status and pipeline strategies: leishmaniasis, impact and therapeutic needs. In: RIVAS, Luis; GIL, Carmen (Eds.). Drug discovery for leishmaniasis. [S. l.]: **The Royal Society of Chemistry**, 2018. Cap. I, p. 1-23. ISBN 978-1-78801-017-7. Disponível em: <https://books.rsc.org/books/edited-volume/1890/chapter/2478700/Leishmaniasis-Impact-and-Therapeutic-Needs>. Acesso em: 12 Jan 2023.

BAKER, N.; CATTA-PRETA, C. M. C.; NEISH, R. et al. Systematic functional analysis of Leishmania protein kinases identifies regulators of differentiation or survival. **Nature Communications**, 1244 (2021). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21360-8>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-21360-8#citeas>. Acesso em: 07 Set 2023.

BELLERA, C. L.; SBARAGLINI, M. L.; TALEVI, A. Modern approaches for the discovery of anti-infectious drugs for the treatment of neglected diseases. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 18, p. 369-381, 2018 Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/90304> Acesso: 09 Out 2023

BONIFACE, P. K.; SANO, C. M.; FERREIRA, E. I. Unveiling the Targets Involved in the Quest of Antileishmanial Leads Using In silico Methods. **Current Drug Targets**, 2020, Vol. 21, No. 7. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/103970>. Acesso em: 07 Set 2023.

BUSTAMANTE, C.; OCHOA, R.; ASELA, C.; MUSKUS, C. Repurposing of known drugs for leishmaniasis treatment using bioinformatic predictions, in vitro validations and pharmacokinetic simulations. **J Comput Aided Mol Des**, v. 33, n. 9, p. 845-854, set. 2019. DOI: 10.1007/s10822-019-00230-y. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31612362. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10822-019-00230-y>. Acessado em: 07 Set 2023

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Leishmania: Life Cycle. [Imagem]. 581 x 435. Disponível em: https://www.cdc.gov/parasites/images/leishmaniasis/Leishmania_LifeCycle.gif. Acesso em: 06 Jan 2023.

CHARLTON, R. L.; ROSSI-BERGMANN, B.; DENNY, P. W.; STEEL, P. G. Repurposing as a strategy for the discovery of new anti-leishmanials: the-state-of-the-art. **Parasitology**, v. 145, n. 2, p. 219-236, fev. 2018. DOI: 10.1017/S0031182017000993. Epub 2017 Ago 14. PMID: 28805165; PMCID: PMC5964475. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5964475/>. Acesso em: 07 Set 2023.

CHASSAGNON, G.; VAKALOPOLOU, M.; PARAGIOS, N.; REVEL, M. P. Deep learning: definition and perspectives for thoracic imaging. **Eur Radiol**, v. 30, n. 4, p. 2021-2030, abr. 2020. DOI:

10.1007/s00330-019-06564-3. Epub 2019 Dez 6. PMID: 31811431. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-019-06564-3>. Acesso em: 08 Set 2023.

DNDi, Drugs for Neglected Diseases, Latin America. Disponível em: <https://dndial.org/doencas/>. Acesso: 2 Out 2023.

FERREIRA, E. I., GIAROLLA, J., FILHO, R. P., BARREIRO, E. J. **Fundamentos de química farmacêutica medicinal**. 1^a. ed. Santana de Parnaíba: Editora Manole, 2022. ISBN 9786555762587.

FERREIRA JÚNIOR, M.A. **Reposiciónamento de fármacos para o tratamento da doença de Chagas**: desenvolvimento de modelos computacionais baseados em ligantes ativos fenotípicamente contra o *Trypanosoma cruzi* e na inibição da diidroorotato desidrogenase. 2021. 193 p. Dissertação Mestrado em Fármaco e Medicamentos, FCF, USP, 2021.

FREITAS, C. S.; LAGE, D. P. et al. Exploring drug repositioning for leishmaniasis treatment: Ivermectin plus polymeric micelles induce immunological response and protection against tegumentary leishmaniasis. **Cytokine**, v. 164, p. 156143, abr. 2023. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156143. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36774730. Disponível em: <https://cris.ucsm.edu.pe/en/publications/exploring-drug-repositioning-for-leishmaniasis-treatment-ivermect>. Acesso: 08 Set 2023.

GUHE, V.; INGALE, P.; TAMBEKAR, A.; SINGH, S. Systems biology of autophagy in leishmanial infection and its diverse role in precision medicine. **Front Mol Biosci**, 21 de abr. de 2023; 10: 1113249. DOI: 10.3389/fmolb.2023.1113249. PMID: 37152895; PMCID: PMC10160387. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10160387/>. Acesso: 08 Set 2023.

GUPTA, R.; SRIVASTAVA, D.; SAHU, M.; TIWARI, S.; AMBASTA, R. K.; KUMAR, P. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery. **Mol Divers**. 2021 Aug;25(3):1315-1360. doi: 10.1007/s11030-021-10217-3. Epub 2021 Abr 12. PMID: 33844136; PMCID: PMC8040371. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-021-10217-3> Acesso: 08 Set 2023

HERRERA-ACEVEDO, C.; PERDOMO-MADRIGAL, C.; MURATOV, E. N.; SCOTTI, L.; SCOTTI, M. T. Discovery of Alternative Chemotherapy Options for Leishmaniasis through Computational Studies of Asteraceae. **Chem Med Chem**. 2021 Abr 20;16(8):1234-1245. doi: 10.1002/cmdc.202000862. Epub 2021 Fev 3. PMID: 33336460. Disponível em: <https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cmdc.202000862?af=R> Acesso: 07 Set 2023

JOURDAN, J. P., BUREAU, R., ROCHAIS, C., DALLEMAGNE, P. Drug repositioning: a brief overview. **J Pharm Pharmacol**. 2020 Sep;72(9):1145-1151. doi: 10.1111/jphp.13273. Epub 2020 Abr 17. PMID: 32301512; PMCID: PMC7262062. Disponível em: <https://academic.oup.com/jpp/article/72/9/1145/6132671?login=false> Acesso: 07 Set 2023

JUAREZ-LOPES, D.; SCHCOLNIK-CABRERA, A. Drug repurposing: considerations to surpass while re-directing old compounds for new treatments. **Archives of Medicinal Research**, v.52, p.243-251, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S018844092031170X> Acesso: 09 Out 2023

KHANDIBHARAD, S.; SINGH, S. Artificial intelligence channelizing protein-peptide interactions pipeline for host-parasite paradigm in IL-10 and IL-12 reciprocity by SHP-1. **Biochim Biophys Acta**

Mol Basis Dis, v. 1868, n. 10, p. 166466, 1 de out. de 2022. DOI: 10.1016/j.bbdis.2022.166466. Epub 21 de jun. de 2022. PMID: 35750267. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443922001375?via%3Dihub> Acesso: 15 Set 2023

LARIOS, G.; RIBEIRO, M.; ARRUDA, C.; OLIVEIRA, S. L.; CANASSA, T.; BAKER, M. J.; MARANGONI, B.; RAMOS, C.; CENA, C. A new strategy for canine visceral leishmaniasis diagnosis based on FTIR spectroscopy and machine learning. **J Biophotonics**, v. 14, n. 11, e202100141, nov. 2021. DOI: 10.1002/jbio.202100141. Epub 26 de ago. de 2021. PMID: 34423902. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbio.202100141> Acesso: 08 Set 2023

Lei S, Lei X, Liu L. Drug repositioning based on heterogeneous networks and variational graph autoencoders. **Front Pharmacol**. 2022 Dez 21; 13:1056605. doi: 10.3389/fphar.2022.1056605. PMID: 36618933; PMCID: PMC9812491. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.1056605/full> Acesso: 08 Set 2023

MARTÍNEZ-FLÓREZ, A.; GALIZZI, M.; IZQUIERDO, L.; BUSTAMANTE, J. M.; RODRIGUEZ, A.; RODRIGUEZ, F.; RODRÍGUEZ-CORTÉS, A.; ALBEROLA, J. Repurposing bioenergetic modulators against protozoan parasites responsible for tropical diseases. **Int J Parasitol Drugs Drug Resist**, v. 14, p. 17-27, dez. 2020. DOI: 10.1016/j.ijpddr.2020.07.002. Epub 22 de jul. de 2020. PMID: 32829099; PMCID: PMC7452664. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7452664/> Acesso: 08 Set 2023

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Ministério da Saúde. Leishmanioses: Ministério da Saúde alerta para prevenção. [S. I.], 03 nov. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/agosto/leishmanioses-ministerio-da-saude-alerta-para-prevencao>. Acesso: 07 set. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da Leishmaniose Visceral. [S. I.], 20 out. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/leishmaniose-visceral/situacao-epidemiologica-da-leishmaniose-visceral>. Acesso: 07 set. 2023.

MOORE, E. M.; LOCKWOOD, D. N. Treatment of visceral leishmaniasis. **J Glob Infect Dis**. 2010 May;2(2):151-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2889655/pdf/JGID-02-151.pdf>. Acesso: 07 Set 2023.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. Guideline for the treatment of leishmaniasis in the Americas. Segunda edição. Washington, DC: PAHO; 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.37774/9789275125038>. Acesso: 24 Out 2022

PRADHAN, S., SCHWARTZ, R. A., PATIOL, A., GRABBE, S., GOLDUST, M. Treatment options for leishmaniasis. **Clin Exp Dermatol**. 2022 Mar; 47(3):516-521. doi: 10.1111/ced.14919. Epub 2021 Oct 20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34480806/>. Acesso: 08 Set 2023

PRAVA, J.; PAN, A. In silico analysis of Leishmania proteomes and protein-protein interaction network: Prioritizing therapeutic targets and drugs for repurposing to treat leishmaniasis. **Acta Trop**. 2022 Mar; 229:106337. doi: 10.1016/j.actatropica.2022.106337. Epub 2022 Feb 5. PMID: 35134348. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001706X22000365?via%3Dihub> Acesso:08 Set 2023

RUIZ-POSTIGO, J. A. et al. **Global leishmaniasis surveillance**, 2022: assessing trends over the past 10 years. Weekly epidemiological record, WHO, Geneva, 2023. Acesso: 6 Out 2023.

SCHROEDER, L.; ROBERTO VERONEZ, M.; MENEZES DE SOUZA, E.; BRUM, D.; GONZAGA, L. Jr.; ROFATTO, V. F. Respiratory Diseases, Malaria and Leishmaniasis: Temporal and Spatial Association with Fire Occurrences from Knowledge Discovery and Data Mining. **Int J Environ Res Public Health**, v. 17, n. 10, p. 3718, Mai de 2020. DOI: 10.3390/ijerph17103718. PMID: 32466153; PMCID: PMC7277808. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/10/3718> Acesso: 07 Set 2023

SMIETANA, K., SIATKOWSKI, M., MOLLER, M. Trends in clinical success rates. **Nat. Rev. Drug Discov.**, 15, 379–380 (2016). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd.2016.85#citeas> Acesso: 15 Jan 2023

STRUBLE, T. J. et al. Current and future roles of artificial intelligence in medicinal chemistry synthesis. **J. Med. Chem.**, [S. I.], n. 63(16), p. 8667–8682, 3 abr. 2020. DOI 10.1021/acs.jmedchem.9b02120. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.9b02120?ref=pdf>. Acesso em: 13 Out. 2022.

TUON, F. F.; AMATO, V. S.; ZEQUINAO, T.; CRUZ, J. A. W. Emerging computational technologies in human leishmaniasis: where are we? **Trans R Soc Trop Med Hyg**. 2022 Nov 1;116(11):981-985. doi: 10.1093/trstmh/trac047. PMID: 35640661. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/116/11/981/6595497?redirectedFrom=fulltext&login=false> Acesso: 09 Set 2023

ULIANA, S. R. B.; AFONSO, M. O.; SHAW, J. J. O Gênero Leishmania e as Leishmanioses. In: URBANO FERREIRA, M. (Ed.) **Parasitologia Contemporânea**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. cap. 7, p. 291 - 328. ISBN 9788527737159.

VATANSEVER, S. et al. Artificial intelligence and machine learning-aided drug discovery in central nervous system diseases: State-of-the-arts and future directions. **Medicinal Research Reviews**, v.41, p.1427-1473, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/med.21764> Acesso: 15 Jan 2023

VOLPEDO, G.; COSTA, L.; RYAN, N.; HALSEY, G.; SATOSKAR, A.; OGHUMU, S. Nanoparticulate drug delivery systems for the treatment of neglected tropical protozoan diseases. **J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis**, v. 25, p. e144118, fev. 2019. DOI: 10.1590/1678-9199-JVATID-1441-18. PMID: 31130996; PMCID: PMC6483407. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvatid/a/5BKfNhYbQFDSSy738vwzfdTv/?lang=en> Acesso: 07 Set 2023

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Leishmaniasis: WHO regional specificities*. [S. I.], 12 jan. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Acesso: 09 Jul 2023

YIN, Z.; WONG, S. T. C. Artificial intelligence unifies knowledge and actions in drug repositioning. **Emerg Top Life Sci**, v. 5, n. 6, p. 803-813, 21 de dez de 2021. DOI: 10.1042/ETLS20210223. PMID: 34881780; PMCID: PMC8923082. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8923082/> Acesso: 08 Set 2023

ZARE, M.; AKBARIALIABAD, H.; PARSAEI, H.; ASGARI, Q.; ALINEJAD, A.; BAHREINI, M. S.; HOSSEINI, S. H.; GHOFRANI-JAHROMI, M.; SHAHRIARIRAD, R.; AMIRMOEZI, Y.; SHAHRIARIRAD, S.; ZEIGHAMI, A.; ABDOLLAHIFARD, G. A machine learning-based system for detecting leishmaniasis in microscopic images. **BMC Infect Dis**, v. 22, n. 1, p. 48, 12 de jan de 2022. DOI: 10.1186/s12879-022-07029-7. PMID: 35022031; PMCID: PMC8754077. Disponível em: <https://bmccinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07029-7> Acesso: 08 Set 2023

Assinaturas:



Aluna: Fernanda Bongiovani Rodrigues



Orientador(a): Elizabeth Igne Ferreira