

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

Paulo Braga Teixeira

**PESQUISA DE NOVOS FÁRMACOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS
E INFECCIOSAS: UMA APRESENTAÇÃO DO CENÁRIO ATUAL DO
DESENVOLVIMENTO**

São Paulo
2023

Paulo Braga Teixeira

**PESQUISA DE NOVOS FÁRMACOS PARA DOENÇAS NEGLIGENCIADAS
E INFECCIOSAS: UMA APRESENTAÇÃO DO CENÁRIO ATUAL DO
DESENVOLVIMENTO**

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

Orientadora: Prof. Dra. Jeanine Giarolla Vargas

SÃO PAULO

2023

Sumário

1. Lista de abreviaturas	1
2. Resumo	2
3. Abstract	3
4. Introdução	4
5. Objetivos	6
6. Materiais e métodos	7
7. Resultados e discussão.....	8
7.1. Malária.....	8
7.2 Doença do sono.....	11
7.3 Oncocercose.....	13
7.4 Dengue	16
7.5 Doença de Chagas	19
7.6 Leishmaniose.....	20
7.7 Esquistossomose.....	22
8. Considerações finais	25
9. Bibliografia.....	26

1. Lista de abreviaturas

Ala: Alanina

Asn: Asparagina

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

CPSF3: *Polyadenylation Specificity Factor 3*

CYP2D: Citocromo P450 2D.

DNDi: *Drugs for Neglected Diseases Initiative*

ERO: Espécie Reativa de Oxigênio

Ile: Isoleucina

FDA: *Food and Drug Administration*

LAT-1/LAT-2: Receptores de latrofilina

Gly: Glicina

His: Histidina

Leu: Leucina

LogP: Coeficiente de partição

LogS: Solubilidade em água

Lys: Lisina

MetHb: Metemoglobina

MSF: Médicos Sem Fronteiras

OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde

REA: Relação Estrutura Atividade

SLO-1: Slowpoke 1 ativado por cálcio

TbNTR1: Nitroredutase NADH-específica

TGA: *Australian Therapeutic Goods Administration*

TGR: Tiorredoxina Glutationa Redutase

Thr: Treonina

Trp: Triptofano

Tyr: Tirosina

Val: Valina

WHO/OMS: *World Health Organization/ Organização Mundial de Saúde*

2. Resumo

TEIXEIRA, P. B. **Pesquisa de novos fármacos para doenças negligenciadas e infecciosas: Uma apresentação do cenário atual do desenvolvimento.**

2023. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Palavras-chave: Doenças negligenciadas e infecciosas; Novas terapias; Cenário atual.

Introdução: As doenças negligenciadas e/ou infecciosas não contam com um vasto arsenal terapêutico, causando muitas perdas ao redor do mundo, principalmente em países com menor poderio econômico. Isso retrata as prioridades da indústria farmacêutica e escancara a necessidade de avançarmos em pesquisas nesse sentido. **Objetivo:** Esse trabalho visou destacar pesquisas por alternativas para as condições que serão abordadas, fornecendo informações como o alvo das moléculas, a farmacocinética, a farmacodinâmica, dentre outras. **Materiais e métodos:** Essa revisão de literatura buscou por informações em bancos de dados como Pubmed; Google Scholar; Clinical Trials e SciELO. As seguintes enfermidades foram investigadas: malária; doença do sono; oncocercose; dengue; doença de Chagas; leishmaniose e esquistossomose. Buscaram-se, assim, por fármacos já aprovados e moléculas em estudos clínicos e que apresentaram perspectiva para serem aprovadas no futuro. Realizou-se, ainda, pesquisa por compostos em fase pré-clínica de estudo, com alvos já validados e que apresentaram parâmetros farmacocinéticos promissores. **Resultados:** Dentre os fármacos desse trabalho estão a tafenoquina e o fexinidazol. A tafenoquina foi aprovada recentemente pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da malária, e apresenta como grande vantagem, o seu uso em dose única. O fexinidazol foi incrementado recentemente à terapia da doença do sono e tem como grande vantagem, o fato de ser o primeiro fármaco administrado por via oral para essa condição. **Conclusão:** Essa revisão buscou estimular a investigação por novas alternativas terapêuticas para as infecções supracitadas, em uma tentativa de reverter o cenário atual, em que a doença de Chagas, por exemplo, mantém o mesmo tratamento há mais de meio século. Com isso, a reflexão sobre a busca por novos candidatos a fármacos é fundamental, uma vez que são muitos portadores, essencialmente no Brasil, e o sofrimento dos acometidos é evidente.

3. Abstract

TEIXEIRA, P. B. Research of new drugs for neglected and infectious diseases: A presentation of the current development scenario. 2023. Final paper of Pharmacy-Biochemistry – Faculty of Pharmaceutical Sciences – University of São Paulo, São Paulo, 2023.

Keywords: Infectious and neglected diseases; New therapies; Current scenario.

Introduction: Neglected and/or infectious diseases do not have a vast therapeutic arsenal, causing many losses around the world, especially in countries with less economic power. This portrays the priorities of the pharmaceutical industry and highlights the need to advance in research in this regard. **Objective:** This work aimed to highlight research for alternatives to the conditions that will be addressed, providing informations such as the target of molecules, pharmacokinetics, pharmacodynamics, among others. **Materials and methods:** This literature review searched for information in databases such as Pubmed; Google Scholar; Clinical Trials and SciELO. The following diseases were investigated: malaria; sleeping sickness; onchocerciasis; dengue; Chagas disease; leishmaniasis and schistosomiasis. Thus, drugs that had already been approved and molecules in clinical studies that presented a perspective for approval in the future were sought. There was also a search for compounds in the pre-clinical study phase, with targets that had already been validated and that presented promising pharmacokinetic parameters. **Results:** Among the drugs in this work are tafenoquine and fexinidazole. Tafenoquine was recently approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of malaria, and its great advantage is its use in a single dose. Fexinidazole was recently added to the therapy of sleeping sickness and has the great advantage of being the first drug administered orally for this condition. **Conclusion:** This review sought to stimulate research into new therapeutic alternatives for the aforementioned infections, in an attempt to reverse the current scenario, in which Chagas disease, for example, has maintained the same treatment for more than half a century. With this, reflection on the search for new drug candidates is fundamental, since there are many carriers, essentially in Brazil, and the suffering of those affected is evident.

4. Introdução

Sabem-se que as doenças negligenciadas e algumas doenças infecciosas não ganham a devida atenção quanto ao desenvolvimento de novos fármacos. Os principais países afetados por essas doenças seguem um mesmo molde, com localização em regiões tropicais e subtropicais, facilitando a transmissão por meio de vetores (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [20--]; MINISTÉRIO DA SAÚDE, [20--]; SCITABLE, 2011). Ademais, muitos países da região tropical estão em desenvolvimento, apresentando, conseqüentemente, um saneamento básico inadequado, contribuindo para a disseminação de uma série de infecções inseridas nessa classificação.

Para enfatizar a necessidade de atenção para essas enfermidades, estão apresentados, a seguir, alguns dados epidemiológicos. Estimam-se que 6 a 7 milhões de pessoas no mundo, estão infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), protozoário causador da doença de Chagas, endêmica em cerca de 21 países da América Latina (WHO, 2018). Quanto à esquistossomose, estimam-se que 240 milhões de pessoas estão infectadas por algum helminto do gênero *Schistosoma*, endêmico em áreas na África, no leste do Mediterrâneo e em alguns países da América do Sul (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [20--]; WHO, 2018).

Para a dengue, são contabilizados, anualmente, em âmbito mundial, 390 milhões de casos, contudo, apenas 96 milhões de pacientes apresentam manifestação clínica. O vetor da dengue, o mosquito *Aedes aegypti*, tem seu ciclo de vida em regiões tropicais e subtropicais, levando a Organização Mundial de Saúde (OMS) a estimar a habitação de 4 bilhões de pessoas em regiões com risco de infecção. Na América, no período compreendido entre 2010 e 2019, o número de casos acumulados de dengue foi estimado em 16,2 milhões (MSF, 2018; OPAS, 2020). Quanto à leishmaniose, são estimados 30 mil novos casos anuais da forma visceral e 1 milhão da forma cutânea, com alta incidência em países da África, do sudeste asiático, do Mediterrâneo e em alguns da América Latina (DNDi, 2021; WHO, 2020).

Já a oncocercose, em 2018, teve um número de infectados no mundo de 18 milhões, com regiões endêmicas na América Latina e na África subsaariana (OPAS, 2019; WHO, 2020). Com relação à doença do sono, tem-se observado uma frequente queda no número de novas infecções e, segundo a OMS, em 1995, 25 mil casos foram contabilizados e foram estimados 300 mil não

detectados, enquanto que em 2019, menos de 1000 foram relatados. Essa doença aflige principalmente a África (CDC, 2020). Para a malária, foram calculados, em 2020, 241 milhões de novos casos, com um número de óbitos próximo de 627 mil. Observa-se uma disseminação ao redor do mundo, havendo focos de infecção no sudeste asiático, no Mediterrâneo, na região do Pacífico e nas Américas (OPAS, 2021; WHO, 2021).

Diante desse cenário preocupante, aliada a escassez de tratamento farmacológico disponível, várias medidas e ações vêm sendo tomadas, como por exemplo, a criação de organizações sem fins lucrativos, como o *Drugs for Neglected Diseases Initiative* (DNDi) (DNDi, 2019), que, junto com grandes empresas farmacêuticas, tem pesquisado novas alternativas terapêuticas, sobretudo considerando os testes pré-clínicos e clínicos em desenvolvimento. Dentre os fármacos ou substâncias candidatas que serão abordados nesse Trabalho de Conclusão de Curso estão: fexinidazol (doença do sono) (DEEKS, 2019); os compostos A1-A5 (dengue) (BHOWMICK et al., 2020); emodepsida (oncocercose) (HÜBNER et al., 2021; KARPSTEIN et al., 2019); DNDi-6148 (leishmaniose) (DNDi, 2021); tafenoquina (malária) (LU; DERBYSHIRE, 2020) (WHITE, 2019); os compostos 6d e 7af (esquistossomose) (LI et al., 2021) e o DNDi-8219 (doença de Chagas) (THOMPSON et al., 2020).

Dos compostos supracitados, alguns foram aprovados recentemente em agências de vigilância sanitária ao redor do mundo, como a tafenoquina (CHU; HWANG, 2021) e o fexinidazol (FDA, 2021) e, portanto, já estão em uso clínico. Outros como a emodepsida (ASSMUS et al., 2022; GILLON et al., 2021) e o DNDi-6148 (DNDi, 2023; MOWBRAY et al., 2021) estão em estudos clínicos em humanos, enquanto que o DNDi-8219 (THOMPSON et al., 2018), os compostos A1-A5 (BHOWMICK et al., 2020), 6d e 7af (LI et al., 2021) ainda estão em estudo pré-clínico.

5. Objetivos

Esse Trabalho de Conclusão de Curso buscou reconhecer o atual cenário da terapia de algumas doenças negligenciadas e infecciosas, observando o arsenal terapêutico disponibilizado para cada condição e as alternativas que foram recentemente implementadas ou que estão sendo estudadas. O principal objetivo foi, então, reunir as novas opções, elucidando os mecanismos de ações e alvos moleculares envolvidos, quando possível. Ademais, discutiram-se, brevemente, os modos de transmissões dessas condições; o ciclo de vida dos agentes infecciosos, auxiliando a contextualização da necessidade emergente do planejamento de novos fármacos para estas enfermidades.

Esperou-se, ainda, promover um estímulo à pesquisa de novas moléculas, uma vez que a atenção é notavelmente menor, quando comparadas a outras manifestações crônicas mundialmente incidentes. Portanto, a população negligenciada afetada carece de assistência e suplica por novas investigações, com a esperança de novos candidatos a fármacos serem lançados em breve no mercado.

6. Materiais e métodos

A coleta de dados para a composição desse Trabalho de Conclusão de Curso ocorreu no Pubmed; SciELO; Google Scholar; Clinical Trials, dentre outros. Inicialmente, foram buscadas informações sobre os fármacos recentemente aprovados, como a tafenoquina. Após isso, por meio do *Clinical Trials* e do *DNDi*, foram averiguadas moléculas que se encontram em fase de estudo clínico em humanos, referentes às condições abordadas nessa revisão.

Por fim, foram investigados compostos que estão em estudo pré-clínico, mas demonstrando potencial para avançarem nos estágios de desenvolvimento.

Essa pesquisa foi fundamentada em artigos e sites escritos em inglês, espanhol e em português. Quanto aos dados epidemiológicos, aos ciclos de vida, aos atuais arsenais terapêuticos, dentre outras informações, foram consultados principalmente sites de agências sanitárias ou de ministérios nacionais, como o *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, *World Health Organization (WHO)*, a Fiocruz e o Ministério da Saúde.

Foram utilizadas como palavras-chaves: *neglected diseases*; *new treatments for neglected diseases*; *clinical and preclinical trials for neglected diseases* e *current treatments for neglected diseases*. Como critérios de inclusão foram levados em consideração artigos dos últimos 10 anos, excetuando aqueles com informações mais antigas e essenciais; evolução do ensaio pré-clínico abordado pelo artigo; além do idioma do artigo, dando preferência aos que estavam escritos em inglês e português. Foram excluídos artigos em outros idiomas e os indisponíveis para leitura nas bases de busca.

7. Resultados e discussão

7.1. Malária

A malária é causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium*, sendo que os vetores dessa doença são os mosquitos do gênero *Anopheles*. Ao picar alguma pessoa, o mosquito infectado transmite a forma esporozoíta do parasita, que se desenvolverá nos hepatócitos, dando origem à forma criptozoíta e posteriormente ao esquizonte. Quando o esquizonte é rompido, a forma merozoíta é liberada, a qual é responsável por infectar as hemácias (CDC, 2020; SUCEN, 2011).

Dentro dessas células anucleadas, o merozoíta dá origem ao trofozoíto, que formará novamente o esquizonte, liberando merozoítas que infectarão mais hemácias. Há a possibilidade, também, dos merozoítos darem origem aos gametócitos, tanto masculinos quanto femininos, responsáveis por infectar o mosquito do gênero *Anopheles* quando o mesmo pica alguém infectado pelo *Plasmodium*. No sistema digestório do vetor, ocorre a fecundação entre esses gametócitos, havendo a formação do oocisto, responsável por libertar o esporozoíta, infectiva para humanos (CDC, 2020; SUCEN, 2011).

Dentre os sintomas estão: febre, cefaléia, dores musculares, aumento da frequência dos batimentos cardíacos, calafrios, dentre outros. Em crianças, podem ser vistos casos de anemia, dificuldade respiratória e malária cerebral. A esplenomegalia também pode ser verificada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019; WHO, 2021). Como prevenção, destacam-se o uso de repelentes, de telas em janelas e de roupas longas em regiões endêmicas, além de eliminar possíveis focos de criadouros do mosquito, como por exemplo, locais com água parada (CDC, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

O tratamento da malária sofre alterações de acordo com o protozoário causador da doença. Para *P. vivax* ou *P. ovale*, utiliza-se cloroquina + primaquina. Quanto ao *P. falciparum*, usa-se artemeter + lumefantrina, artesunato + mefloquina ou quinina + doxiciclina + primaquina (PEARSON, 2020). Como nova terapia, surge a tafenoquina, um derivado de 8-aminoquinolina (Figura 1), administrada em dose única, atuando contra o *Plasmodium vivax*, inclusive sobre a forma hipnozoíta desse protozoário, localizada no fígado. Por atuar sobre essa forma do parasita, a tafenoquina é capaz de prevenir de maneira efetiva, a recorrência da malária causada pelo *P.*

vivax, um evento característico da infecção por esse protozoário (WHITE, 2019). Na figura 1 estão apresentados os principais fármacos utilizados no tratamento da malária.

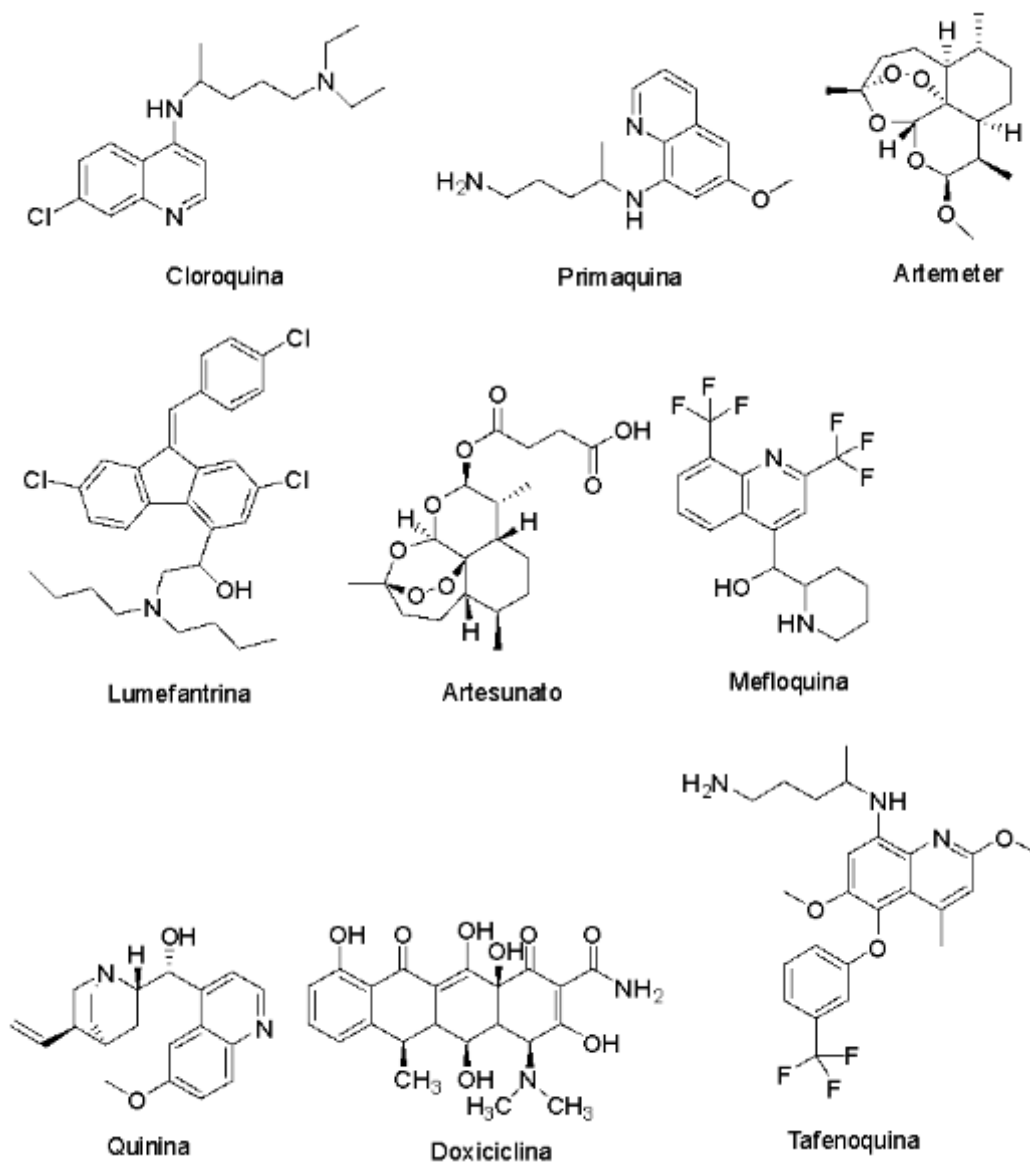


Figura 1. Principais fármacos utilizados no tratamento da malária.

Como dito anteriormente, a tafenoquina corresponde a um derivado de 8-aminoquinolina, grupo com uma REA estabelecida (Figura 2), baseado em: (MATSUTANI, 2008):

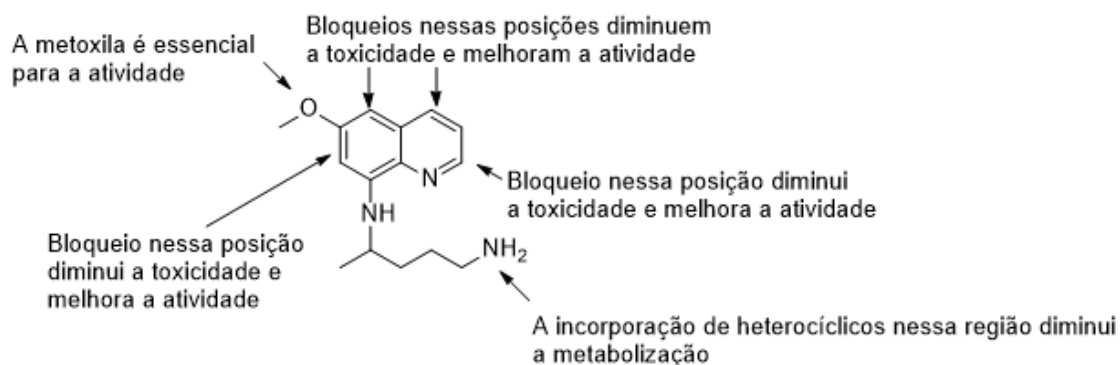


Figura 2. REA das 8-aminoquinolinas.

As restrições de uso da tafenoquina são: grávidas; lactantes; pessoas com menos de 70% da atividade normal da enzima glicose 6-fosfato desidrogenase e indivíduos com menos de 16 anos de idade (CHU; HWANG, 2021; WHITE, 2019). Dentre as reações adversas estão: anemia hemolítica; metemoglobinemia; aumento de creatinina no sangue; efeitos psiquiátricos incomuns, como por exemplo, ansiedade, sonhos anormais e insônia; sérias reações de hipersensibilidade, tais como, angioedema e urticária, e nesses últimos casos, a terapia precisa ser interrompida, não podendo ser retomada (CONITEC, 2021; DEAN; KANE, 2020).

A necessidade de atividade normal da glicose 6-fosfato desidrogenase se dá por esta enzima impedir a ocorrência de hemólise devido à ação da tafenoquina. Esse composto resultou em um maior decaimento do número de hemoglobinas se comparado com a primaquina, porém, os efeitos adversos não se mostraram severos, havendo por exemplo, tontura, prurido, cefaléia, náusea e vômito (LLANOS-CUENTAS et al., 2019). Ademais, o estudo também apontou um aumento da duração do intervalo QT (duração completa da sístole e diástole cardíaca) do batimento cardíaco, mas essa alteração não resultou em nenhum agravante. Ainda com relação à primaquina, a principal vantagem da tafenoquina está em sua administração em dose única (LLANOS-CUENTAS et al., 2019).

A tafenoquina apresenta boas propriedades farmacocinéticas, como uma maior meia-vida em comparação às outras aminoquinolinas. Além de atuar sobre a forma hipnozoíta do protozoário, este fármaco também age sobre as formas esquizonte e gametócita, que são estágios hepáticos e sanguíneos da malária, respectivamente. O mecanismo de ação ainda é desconhecido, mas acredita-se

haver a necessidade de ativação metabólica por parte das enzimas da CYP2D, levando à hipótese de que esse fármaco tenha metabólitos ativos relacionados com a sua ação, além da produção de EROs (espécies reativas de oxigênio) (LU; DERBYSHIRE, 2020).

A tafenoquina possui um grupo 3-(trifluorometil)fenoxi prevenindo uma oxidação de seu carbono 5, aumentando assim a duração do efeito do fármaco (Figura 1). Além da possível ação sobre as hemoglobinas comuns, podendo provocar anemia hemolítica em pacientes com glicose 6-fosfato desidrogenase mutada, a tafenoquina também pode causar metemoglobinemia, que corresponde ao aumento da concentração de metemoglobina (MetHb) no sangue, uma hemoglobina carregando consigo Fe^{3+} , impedindo a ligação do oxigênio a essa proteína. Até o momento, não foi descoberto nenhum marcador genético de resistência contra a tafenoquina (LU; DERBYSHIRE, 2020).

A tafenoquina teve o seu uso aprovado pela agência *Food and Drug Administration* (FDA) em 2018, e pela *Australian Therapeutic Goods Administration* (TGA) (CHU; HWANG, 2021; FDA, 2018). Esse fármaco apresenta um aumento de sua biodisponibilidade em caso de estômago cheio. A concentração plasmática máxima do composto se dá entre 8-20 horas após a sua administração e o seu volume de distribuição é maior que 2000 L, indicando uma grande distribuição para os tecidos. Encontra-se disponível somente em formulação oral (CHU; HWANG, 2021).

A profilaxia da malária por meio da tafenoquina consiste no seguinte esquema: três dias antes de uma viagem para alguma região endêmica com malária, recomenda-se o consumo de 200 mg diários de tafenoquina. Já na área endêmica, o composto é consumido uma vez por semana (200 mg) a partir de uma semana após o terceiro consumo prévio. Concluída a viagem, deve-se tomar 200 mg todos os dias por uma semana (DEAN; KANE, 2020).

7.2 Doença do sono

A doença do sono é causada pelo protozoário *Trypanosoma brucei*, podendo ser da espécie *gambiense* ou *rhodesiense*, entrando em contato com os humanos por meio de um vetor, no caso, as moscas tsé-tsé. Ao picar uma pessoa, a mosca infectada transmite a forma tripomastigota metacíclica ao humano, posteriormente originando a forma tripomastigota. Há multiplicação no sistema sanguíneo e linfático, sendo muito difícil a detecção na forma latente da

doença, além de ser a forma transmitida a uma tsé-tsé ao picar uma pessoa infectada. Já na mosca, a forma tripomastigota converte-se na tripomastigota procíclica, que originará a epimastigota, que por sua vez, resultará na tripomastigota metacíclica, infectiva para humanos e localizada na glândula salivar do inseto. Também pode ocorrer a transmissão vertical de mãe para filho (CDC, 2020; MSF, 2022).

A doença do sono é dividida em dois estágios, sendo um agudo e o outro crônico. Nessa fase aguda da doença, são comuns sintomas como: cefaléia, febre e dores nas articulações. No segundo estágio, o parasita consegue atravessar a barreira hematoencefálica, causando sintomas relacionados ao sistema nervoso central, como: confusão mental, agressividade, ansiedade, convulsões, dificuldades para falar e andar, dentre outros. O sinal mais comum desse segundo estágio é a insônia (DNDi, 2019) (WHO, 2022). Dentre as medidas de prevenção estão o uso de roupas longas em regiões endêmicas, o uso de repelentes, a implantação de telas nas janelas, dentre outras providências (CDC, 2020).

Para a doença do sono, fazia-se uso de um fármaco derivado de arsênico, o melarsoprol (Figura 3), contudo, apresentava toxicidade extremamente alta, levando 5% dos pacientes que o consumiam a óbito (DNDi, 2020; PEARSON, 2020). Nesse contexto, o fexinidazol (Figura 3) foi descoberto, um 5-nitroimidazol aparentemente capaz de inibir a síntese do DNA. Ambos os compostos podem ser vistos na figura 3. O uso do fexinidazol deve ser feito a partir de crianças acima de 6 anos de idade, pesando mais de 20 kg. O mecanismo de ação inclui a formação de espécies de amina reativas indiretamente tóxicas e mutagênicas para *Trypanosoma* (DEEKS, 2019).

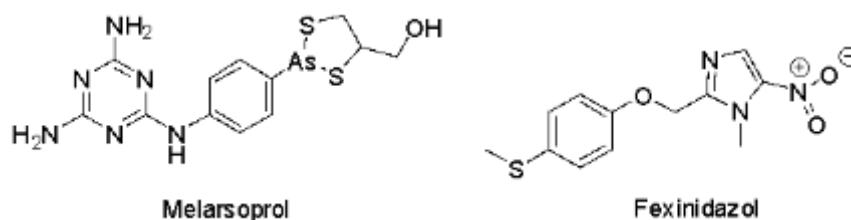


Figura 3. Principais fármacos utilizados no tratamento da doença do sono.

O fexinidazol e os seus metabólitos sulfóxido, eliminado mais rapidamente, e sulfona, ficaram presentes no cérebro de roedores após a administração oral, um fator essencial para o tratamento da fase 2 da doença do

sono (DEEKS, 2019; WATSON et al., 2019). Trata-se de um pró-fármaco, pois a sua atividade depende de duas reduções eletrônicas consecutivas do grupo nitro (-NO₂) por nitroredutase NADH-específica (TbNTR1). A diminuição da atividade dessa enzima leva à resistência ao composto (WYLLIE et al., 2016).

O FDA aprovou o uso do fexinidazol contra a doença do sono em 19/07/2021, sendo o primeiro composto de uso oral para a doença do sono (FDA, 2021). Todavia, o mecanismo ainda é desconhecido. Ademais, o fexinidazol também está sendo estudado como um possível tratamento da doença de Chagas. Na doença do sono, é indicado para os estágios 1 e 2, com a seguinte posologia: para adultos, recomenda-se 1800 mg nos 4 primeiros dias do tratamento e 1200 mg nos 6 dias seguintes, para crianças (com mais de 6 anos e pesando mais do que 20 kg), recomenda-se 1200 mg nos 4 primeiros dias de tratamento e 600 mg nos outros 6 dias (DNDi, 2023).

Os eventos adversos mais comuns apresentados foram: cefaléia; vômito; náusea; insônia; astenia; tremor e perda de apetite (DEEKS, 2019; WHO, 2019). Aparentemente, o tratamento a longo prazo resulta em hepatotoxicidade dose-dependente e em supressão da medula óssea nos pacientes com doença de Chagas e por isso, ele deve ser avaliado em regimes mais curtos. Associado a essa hepatotoxicidade está o aumento da expressão de transaminases em pacientes que se submeteram à terapia de 50-100 dias (WATSON et al., 2019).

É alta a probabilidade do fexinidazol substituir a terapia com nifurtimox-eflonitin como o tratamento escolhido em casos de doença do sono. Foram realizados, também, estudos com o fexinidazol na fase crônica indeterminada da doença de Chagas, porém, as investigações foram interrompidas, pois alguns pacientes desenvolveram neutropenia severa. Futuras avaliações do uso do fexinidazol no tratamento da doença de Chagas deverão avaliar a função hepática em um período superior a 4 meses após o início do estudo. O regime curto de fexinidazol para o tratamento da doença de Chagas crônica ocorre em torno de 10 dias (WATSON et al., 2019).

7.3 Oncocercose

A oncocercose é causada pelo nematóide *Onchocerca volvulus*, tendo como vetor os mosquitos do gênero *Simulium*, popularmente conhecidos como borrachudos. O ciclo biológico da doença inicia-se com a transmissão da larva de estágio L3 do *Onchocerca volvulus* por parte de um borrachudo infectado.

Essa larva desenvolve-se no tecido subcutâneo até alcançar a forma adulta, alojando-se nos nódulos subcutâneos, podendo haver a migração do nematóide ou não, além de liberarem microfilárias residindo na pele, por exemplo. Um borrachudo não contaminado pode picar essa pessoa infectada e entrar em contato com a microfilária, sendo que no inseto, essa forma se desenvolve até o estágio L3 larval, correspondente à forma infectiva de humanos (CDC, 2019; MANUAL MSD, 2023).

Quanto aos sintomas, estima-se levar cerca de um ano para o aparecimento dos primeiros sinais e/ou sintomas, pois esse é o tempo necessário para a larva adulta começar a produzir as microfilárias. Dentre essas manifestações estão: prurido, erupções na pele, pápulas, oncocercoma (tipo de dermatite) e até lesões oculares no caso das microfilárias chegarem à região dos olhos, podendo inclusive causar cegueira no paciente (MARIE; JÚNIOR, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, [20--]). Como medidas de prevenção estão, por exemplo, o uso de roupas longas e de repelentes, além de evitar ao máximo o contato com o vetor da doença (CDC, 2019; MINISTÉRIO DA SAÚDE, [20--]).

A terapêutica contra a oncocercose corresponde ao uso da ivermectina (Figura 4), contudo, existem relatos de resistência contra esse fármaco em alguns países como Camarões e Gana (ABONG et al., 2021; BAH et al., 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, [20--]). Ademais, seu uso no tratamento da oncocercose não é muito efetivo, uma vez que não atua sobre o verme adulto (LUSTIGMAN et al., 2018).

Em 2014, a Bayer e a Drugs for Neglected Diseases *initiative* iniciaram uma colaboração visando desenvolver a emodepsida como tratamento para pessoas com oncocercose (Figura 4). Essa substância foi bem sucedida na fase I do estudo clínico em humanos e a fase II está sendo planejada, acreditando-se na possibilidade de atuar sobre vários estágios de vida do *O. volvulus*, inclusive na forma adulta (DNDi, 2023; HÜBNER et al., 2021).

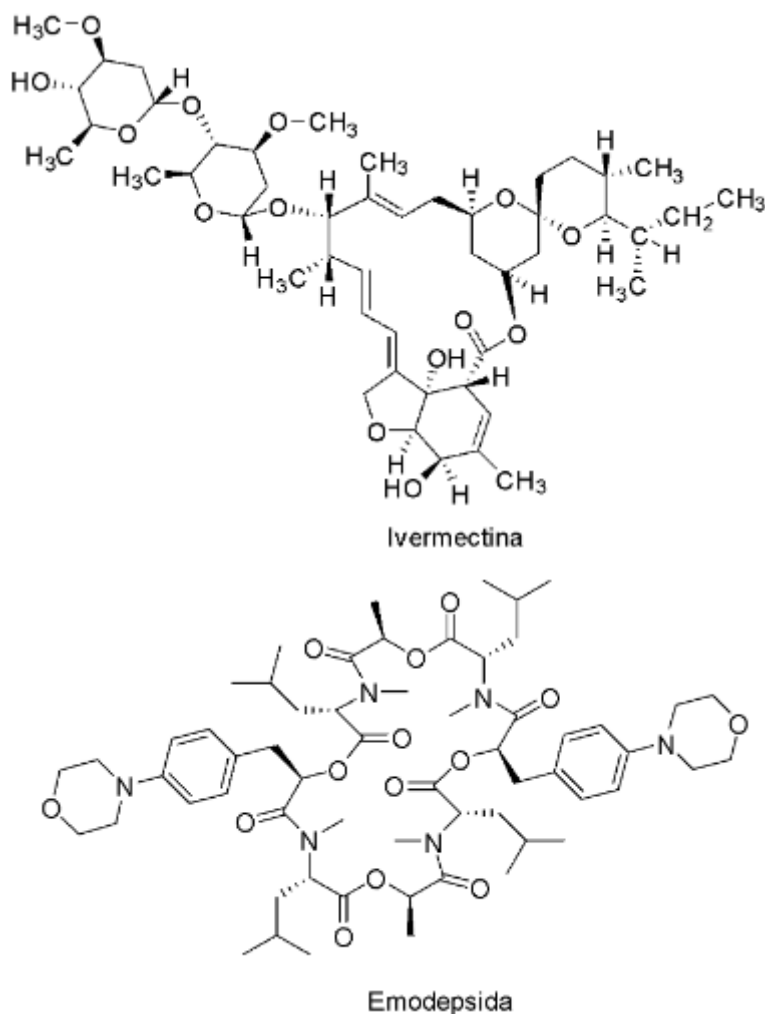


Figura 4. Compostos na terapêutica da oncocercose.

A emodepsida possui 2 anéis de morfolina em posição para. O ácido fenilático aumenta a solubilidade e a biodisponibilidade do composto em relação ao seu precursor (HARDER et al., 2005). Esse composto é um ciclooctadepsipeptídeo e a sua atividade *in vitro* contra os nematóides foi maior em vermes adultos em comparação às formas larvais do nematóide. O mecanismo de ação não é totalmente elucidado, mas sabe-se de sua ligação a dois diferentes alvos na junção neuromuscular, no caso, o canal de potássio slowpoke 1 ativado por cálcio (SLO-1) (CRISFORD et al., 2011) e os receptores de latrofilina (LAT-1/LAT-2) (KARPSTEIN et al., 2019; SAEGER et al., 2001).

Nos nematódeos, a super ativação de SLO-1 induz um maior influxo de potássio, desencadeando uma hiperpolarização dos neurônios, diminuindo assim a transmissão sináptica e a contração muscular, provocando a paralisia do nematódeo. A especificidade da emodepsida às subunidades de SLO-1 em nematódeos pode estar relacionada com a sua falta de eficácia sobre os

trematódeos. A emodepsida já é usada em medicina veterinária e está em desenvolvimento clínico para casos de oncocercose (KARPSTEIN et al., 2019).

O teste clínico de fase I em humanos avaliou a segurança, a biodisponibilidade, a tolerabilidade e as propriedades farmacocinéticas da emodepsida, administrada tanto em dose única, quanto em múltiplas doses. Quando administrada na forma líquida, é rapidamente absorvida, com meia-vida em torno de 11 horas e a meia-vida de eliminação terminal próxima de 500 horas. Sua biodisponibilidade é reduzida quando consumida com o estômago cheio. Apresentou boa tolerabilidade e nenhum grande risco de segurança. Acredita-se que uma dose de 15 mg administrada por meio de um tablete gastrossolúel seja o suficiente para fornecer concentração ideal para eficácia clínica (ASSMUS et al., 2022; GILLON et al., 2021). Na fase II dos estudos clínicos serão avaliadas a eficácia das doses selecionadas, a segurança, a tolerabilidade e a farmacocinética (DNDi, 2023).

7.4 Dengue

Os mosquitos vetores da dengue depositam seus ovos em água parada, eclodindo e liberando as larvas que darão origem às pupas, correspondentes à fase precursora do mosquito. Uma vez infectado com o vírus da dengue, o mosquito torna-se apto a infectar pessoas. No organismo humano, o vírus replica-se em linfonodos locais e em células como os fibroblastos, por exemplo, havendo uma posterior disseminação pelo organismo (FIOCRUZ, 2023; SCITABLE, 2011).

Dentre as pessoas já infectadas com o vírus da dengue, somente 25% apresentam sintomas. A doença é dividida em três fases: febril, crítica e recuperação. Na fase febril, como o próprio nome diz, é comum haver febre, além de dores pelo corpo; na crítica, são comuns sintomas como dor abdominal, vômitos frequentes, sangramentos na gengiva e no nariz, sonolência, dentre outros, sendo esse o caso mais grave da doença (CDC, 2023; MSF, 2018).

Como formas de prevenção, recomenda-se a erradicação de focos de reprodução do vetor (água parada), o uso de inseticidas, a melhora do saneamento básico em algumas regiões endêmicas, dentre outras medidas. Além disso, a vacina contra a dengue já foi desenvolvida, com a ressalva de que a OMS indica somente a sua aplicação em regiões endêmicas, além do fato da eficácia ser variável para diferentes tipos do vírus e até por isso, o

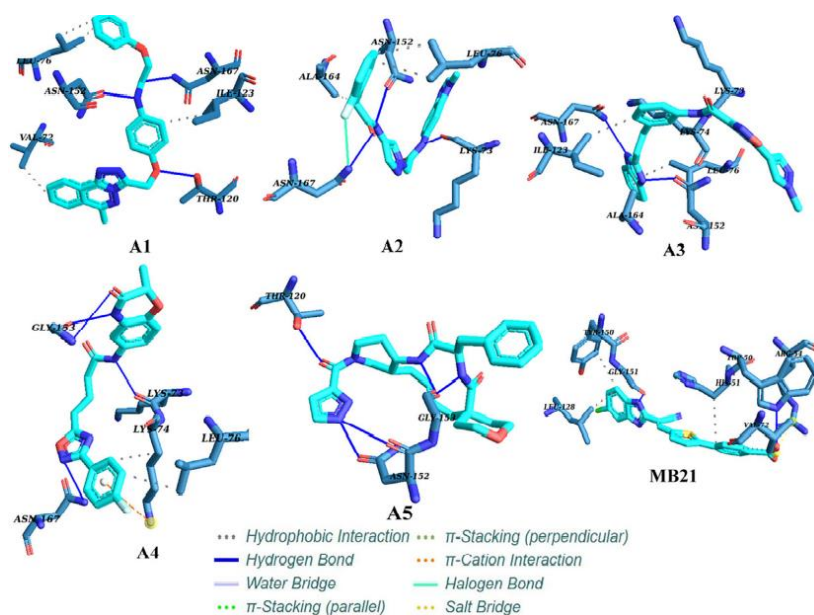


Figura 6. Docking molecular de moléculas em estudo pré-clínico contra a dengue – Retirada de: (BHOWMICK et al. 2020)

Composto	Ligações de hidrogênio	de	Interações hidrofóbicas
A1	Thr120, Asn152, Asn167	Asn152,	Val72, Leu76 (2x), Ile123
A2	Lys73, Asn152, Asn167		Leu76, Ala164
A3	Lys73, Asn152, Asn167		Lys74, Leu76, Ile123, Ala164
A4	Lys73, Gly153, Asn167		Lys74, Leu76
A5	Thr120, Asn152, Gly153		---
MB21	Trp50, Gly151		His51, Val72, Leu128, Tyr150

Tabela 1. Interações das moléculas em estudo pré-clínico contra a dengue com os aminoácidos presentes no alvo (complexo protease NS3-NS2B).

Na tabela acima é possível visualizar as interações hidrofóbicas e as ligações de hidrogênio das moléculas com esse complexo protease. Observa-se que as asparaginas nas posições 152 e 167 foram muito importantes ao estabelecerem ligações de hidrogênio com 4 dos 5 compostos avaliados, assim como a lisina na posição 73, presente em 3 das 5 interações. Quanto às interações hidrofóbicas, a leucina na posição 76 esteve presente em todas as análises, excetuando-se a interação com a molécula A5, o que já era esperado,

porque esse composto apresenta menos átomos aromáticos pesados e ligações rotativas (BHOWMICK et al., 2020).

Com relação aos parâmetros farmacocinéticos, os mesmos foram avaliados por meio da ferramenta online SwissADME, e os compostos apresentaram bom perfil de absorção gastrointestinal, com LogP_s variando entre 2,25 e 3,63, boa distribuição e metabolização, com uma solubilidade em água (logS) entre -3,35 e -4,97. É nítida a necessidade de mais estudos com esses compostos, contudo, eles mostraram uma possível direção no que diz respeito à inativação do vírus da dengue ao atuar sobre um alvo já estabelecido (BHOWMICK et al., 2020).

7.5 Doença de Chagas

A doença de Chagas tem como vetor um inseto popularmente conhecido como barbeiro e o agente etiológico é o protozoário *Trypanosoma cruzi*. Quando uma pessoa é picada por um barbeiro infectado e coça a região, a forma tripomastigota metacíclica do protozoário entra no organismo e no interior das células, dando origem à forma amastigota. Após isso, o amastigota torna-se, novamente, um tripomastigota capaz de penetrar em novas células e, agora, pode contaminar outro barbeiro. Uma vez no vetor, a forma tripomastigota se converte na forma epimastigota, multiplicando-se e originando a forma tripomastigota metacíclica, forma infectiva para humanos, fechando o ciclo evolutivo (AZAMBUJA; GARCIA, 2017; CDC, 2022).

A doença de Chagas é dividida em duas fases, a aguda e a crônica. Na aguda, com duração de semanas a meses, é possível encontrar o parasita na circulação e, geralmente, é assintomática. Pode haver um pouco de febre e de inchaço no local da picada do barbeiro, ou, então, um sinal, como o de Romaña (inchaço nos olhos), característico dessa infecção, ajudando no diagnóstico. Na fase crônica, pode ocorrer comprometimento cardíaco, rompimento do músculo cardíaco ou dilatação do coração, problemas neurológicos ou digestivos, por conta da dilatação do esófago ou do cólon (CDC, 2022; MINISTÉRIO DA SAÚDE, [20--]). Como medidas de prevenção contra a doença de Chagas, destacam-se o uso de inseticidas; a triagem de bolsas de sangue; os cuidados para evitar a contaminação por alimentos, como o açaí; a reforma de casas de pau-a-pique, pois nessas casas é comum a presença do vetor da doença, dentre outras medidas (CDC, 2022; NETO; PASTERNAK, 2008).

O tratamento da doença de Chagas é feito há meio século, com o nifurtimox e o benznidazol (Figura 7), e esse último é o único usado no Brasil (DNDi, 2020). Diante desse cenário, várias opções vêm sendo analisadas e dentre elas está o DNDi-8219 (Figura 7). Esse composto atua sobre uma enzima nitroredutase (NTR2), provocando um estresse oxidativo no parasita, e pertence à classe das 2-nitroimidazooxazina (THOMPSON, et al., 2020).

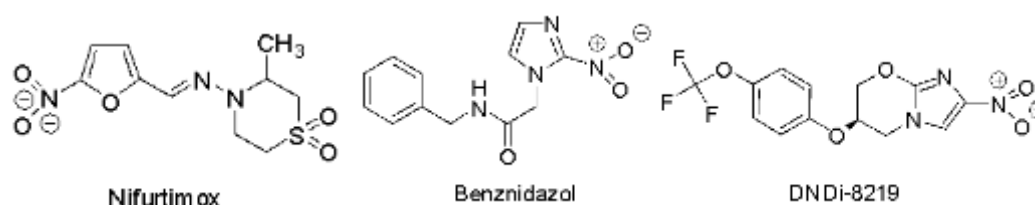


Figura 7. Compostos na terapêutica da doença de Chagas.

O composto DNDi-8219 apresenta bons aspectos em termos de solubilidade, estabilidade metabólica e segurança, mostrando-se efetivo em curar completamente um dos 5 ratos com a fase crônica da doença, além de reduzir a carga parasitária em outros 2 desses ratos. A dose diária usada nos ratos foi de 50 a 100 mg/kg por 5 dias em PEG400, provocando diarreia nos ratos, pois o PEG400 acelera o trânsito líquido através do pequeno intestino, local de primeira absorção do fármaco no trato gastrointestinal (THOMPSON et al., 2020). O DNDi-8219 também foi estudado como possível tratamento da leishmaniose, possuindo o mesmo alvo, mas aparentemente, os principais estudos em torno desse composto são para o tratamento da doença de Chagas, não sendo levados adiante a ação em leishmaniose (THOMPSON et al., 2018).

7.6 Leishmaniose

A leishmaniose tem como vetores, os mosquitos flebotomíneos, e como agente etiológico, os protozoários do gênero *Leishmania*, como por exemplo, *L. donovani* e *L. infantum*. Inicialmente, o mosquito infectado pica alguém, injetando a forma promastigota do protozoário. Nos macrófagos, esse promastigota converte-se na forma amastigota, capaz de infectar várias células. Quando um outro mosquito ainda não infectado ingere o sangue de uma pessoa contaminada, ele acaba entrando em contato com macrófagos contaminados com amastigota originando, posteriormente, o promastigota, infeccioso de humanos, reiniciando o ciclo (CDC, 2020; UFMG, 2014).

A leishmaniose cutânea tem como sinal a presença de úlceras ao redor do corpo, podendo apresentar secreções. A leishmaniose visceral, por sua vez,

pode causar febre irregular, anemia, perda de peso, aumento do baço e do fígado, aumentando, assim, o volume abdominal. Em caso de lesões nas membranas das mucosas do nariz, da boca e da garganta, a leishmaniose é classificada como mucosa. As principais medidas de prevenção tratam de evitar o contato com os flebotômíneos e isso se dá, por exemplo, por meio do uso de repelentes e de roupas longas em ambientes abertos (CDC, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; WHO, 2020).

A leishmaniose é tratada com antimoniais pentavalentes para as formas cutânea e visceral, porém, também tem sido observada resistência; e amBisome, uma formulação lipossomal da anfotericina B, usada contra a forma visceral (DNDi, 2021; MARIE, PETRI, 2022) (Figura 8). O composto DNDi-0690, por sua vez, é um candidato em desenvolvimento pré-clínico. Essa substância mostrou-se ativa em modelos *in vivo* de leishmaniose visceral em torno de 3 a 10 dias de tratamento, dependendo da dose usada. Acredita-se na ação sobre a enzima nitroreductase NTR2 da *Leishmania*, provocando um estresse oxidativo no parasita (DNDi, 2023).

Também é considerado um suposto alvo desse composto, o *Cleavage and Polyadenylation Specificity Factor 3* (CPSF3). CPSF3 é uma endonuclease do complexo CPSF, envolvida no controle da poliadenilação e trans-splicing do pré-mRNA. Essa hipótese é baseada ações prévias de benzoxaboróis nesse alvo, observadas em *P. falciparum* e *T. gondii* (MOWBRAY et al., 2021).

O composto DNDi-6148 (Figura 8) apresentou boa potência *in vitro* contra *L. infantum* e *L. donovani*. Ademais, mostrou-se capaz de diminuir a carga parasitária em ratos e hamsters com leishmaniose visceral. Também foi verificada uma boa farmacocinética nos testes realizados e é previsto igual comportamento em humanos e uma dose eficaz consistente. A previsão em humanos é de um clearance baixo, em torno de 1 a 4 mL/min/kg, e uma biodisponibilidade de moderada a alta, entre 40 e 90%. Por conta desses fatores, o DNDi-6148 corresponde a um candidato clínico e passará por estudo clínico de fase 1 (DNDi, 2023; MOWBRAY et al., 2021). A figura 9 apresenta as estruturas dos compostos citados neste parágrafo, bem como o docking molecular do DNDi-6148 com o alvo CPSF3.

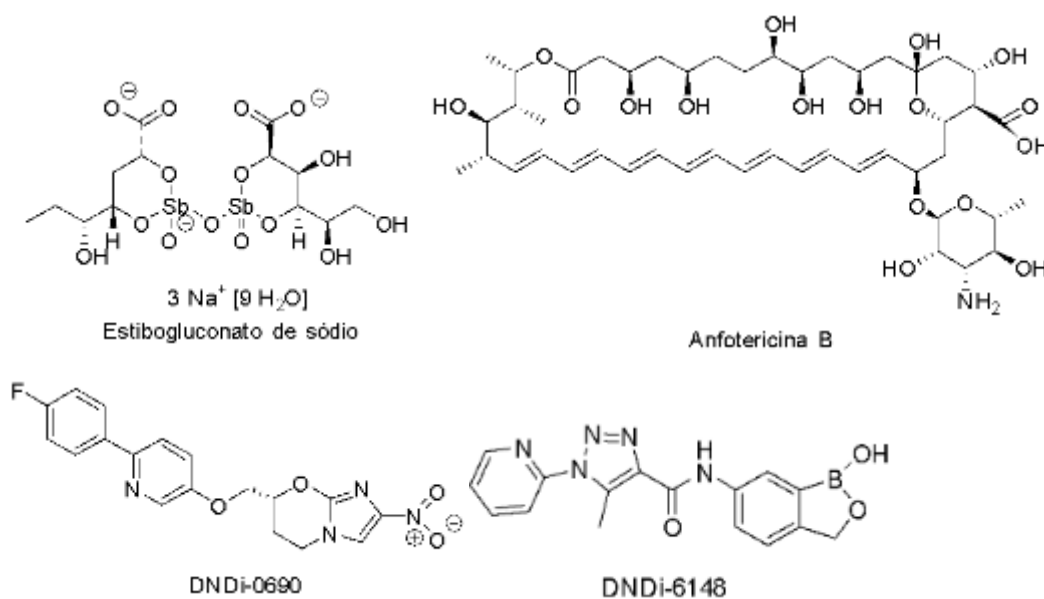


Figura 8. Compostos na terapêutica da leishmaniose.

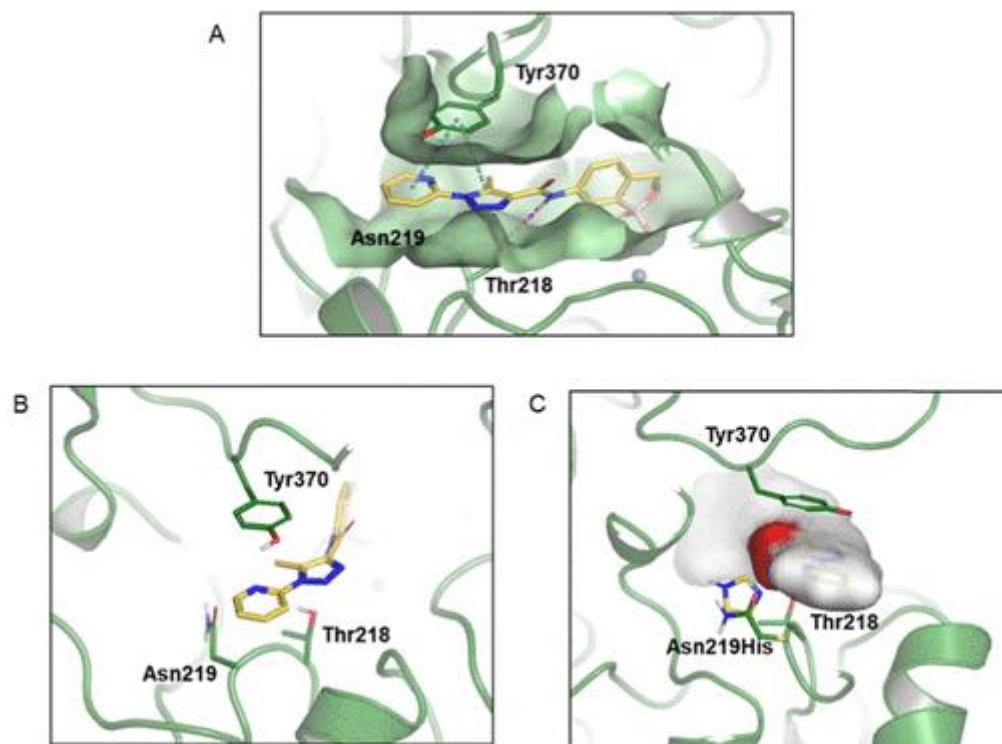


Figura 9. Docking molecular do DNDi-6148 com um modelo do sítio ativo do CPSF3 de *L. donovani*. Retirada de: (MOWBRAY et al., 2021)

7.7 Esquistossomose

A esquistossomose é uma doença cujos vetores são os caramujos do gênero *Biomphalaria*, sendo causada por platelmintos do gênero *Schistosoma*. O ciclo da patologia tem início com as fezes contendo os ovos do parasita, que ao chegarem em locais como rios e lagos, eclodem e liberam os miracídios. O miracídio penetra em caramujos do gênero *Biomphalaria*, onde ocorre a

conversão dessa forma em cercárias, a qual é capaz de penetrar a pele humana. Após a entrada, a cercária transforma-se em esquistossômulo, caindo na circulação até chegar ao sistema porta-hepático, onde sofre maturação até a forma adulta, responsável por produzir os ovos, reiniciando o ciclo (BRAZ, 2018; CDC, 2018).

A esquistossomose é dividida em duas fases: aguda e crônica. No período agudo, os sintomas comuns são coceira, febre, calafrios, tosse, diarreia e dores musculares. No período crônico observam-se: dor abdominal, diarreia, hepatomegalia, esplenomegalia, hematúria, e, em casos mais graves, é possível o desenvolvimento de câncer de vesícula ou a presença dos ovos do parasita no sistema nervoso central, podendo provocar, por exemplo, paralisias. Entretanto, a existência de ovos nessa área é incomum. Como prevenção, deve-se evitar nadar em rios e lagos de locais endêmicos, além de melhorar o saneamento básico, principalmente, nas regiões mais afetadas pela doença (CDC, 2018; WHO, 2018; MINISTÉRIO DA SAÚDE, [20--]).

A esquistossomose no Brasil é tratada unicamente por meio do uso do praziquantel (Figura 10) (FIOCRUZ, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, [20--]). Serão ressaltados nesse trabalho alguns compostos em estudo pré-clínico, como por exemplo, alguns análogos de oxadiazol 2-óxido, que mostraram atividade inibitória sobre a tiorredoxina glutationa redutase (TGR) de *S. mansoni* e de *S. japonicum* (EWEAS; ALLAM, 2018; KUNTZ et al., 2007; SONG et al., 2012) (Figura 10). Essas moléculas têm se mostrado efetivas na morte das formas jovem e adulta de *S. japonicum* em testes *in vitro*. Aparentemente, o uso de átomos de flúor nesses análogos poderia melhorar a atividade por serem átomos eletronegativos e provocarem alta lipofilicidade (LI et al., 2021). 6d (Figura 10), mais especificamente, apresenta o substituinte trifluormetil, um ótimo retirador de elétrons, indicando um possível aumento da potência com a presença de grupos elétron retiradores. Já no composto 7af (Figura 10) foi usado como grupo substituinte, o benzoil éster, resultando numa atividade menor. Acredita-se que a diferença na atividade seja resultado da hidrofobicidade dos grupos substituintes utilizados (LI et al., 2021).

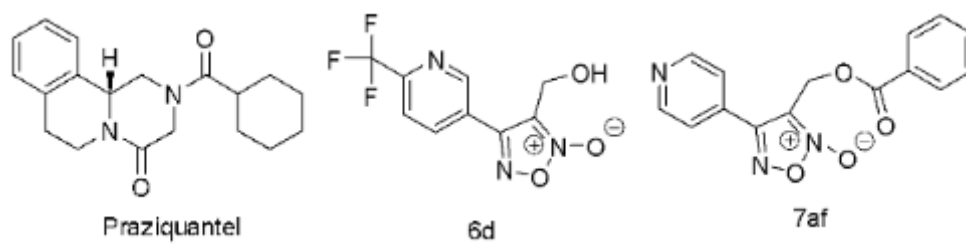


Figura 10. Compostos na terapêutica da esquistossomose.

8. Considerações finais

Esse Trabalho de Conclusão de Curso apresentou um conjunto de informações, tanto das terapias em uso, quanto das que estão em investigação para o tratamento de algumas doenças negligenciadas e/ou infecciosas selecionadas. É importante destacar o fato de que, em sua grande maioria, não existem muitas alternativas farmacológicas, ressaltando, ainda mais, a necessidade urgente de novas pesquisas de candidatos para a cura e melhoria da qualidade de vida dos doentes. A partir do aprofundamento acerca do tema, notou-se uma preocupação em torno dessas condições, visando a busca por novas alternativas que possam ser incrementadas às já existentes.

Infelizmente, apesar dos avanços observados, ainda existe falta de investimento em pesquisa nessa área negligenciada. O tratamento da doença de Chagas, por exemplo, ocorrer com o mesmo arsenal terapêutico há mais de meio século, escancara certo descaso com os pacientes e com seus entes queridos. Esperamos que, em muito breve, possamos estar diante de novos cenários, com moléculas em fluxo contínuo: desde as investigações pré-clínicas para as clínicas, na esperança de lançamentos de novos compostos mais seguros e eficazes para o tratamento dessas infecções.

9. Bibliografia

ABONG, R. A. et al. Correction to: Differential susceptibility of *Onchocerca volvulus* microfilaria to ivermectin in two areas of contrasting history of mass drug administration in Cameroon: relevance of microscopy and molecular techniques for the monitoring of skin microfilarial repopulation within six months of direct observed treatment (BMC Infectious Diseases, (2020), 20, 1, (726), 10.1186/s12879-020-05444-2). **BMC Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 1–17, 2021. Acesso em: 25 jan. 2022.

ASSMUS, F. et al. Drug development for the treatment of onchocerciasis: Population pharmacokinetic and adverse events modeling of emodepside. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 16, n. 3, p. 1–22, 2022. Acesso em: 15 fev. 2022.

AZAMBUJA, P.; GARCIA, E.. **Portal da Doença de Chagas – Ciclo evolutivo**. Disponível em: <<http://chagas.fiocruz.br/parasita/ciclo-evolutivo/>>. Acesso em: 27 jan. 2022.

BAH, G. S. et al. Efficacy of three-week oxytetracycline or rifampin monotherapy compared with a combination regimen against the filarial nematode *Onchocerca ochengi*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 2, p. 801–810, 2014. Acesso em: 26 jan. 2022.

BHOWMICK, S. et al. Structure-guided screening of chemical database to identify NS3-NS2B inhibitors for effective therapeutic application in dengue infection. **Journal of Molecular Recognition**, v. 33, n. 7, p. 1–18, 2020. Acesso em: 16 jan. 2022.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Leishmaniose**. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/leishmaniose-2/#:~:text=Sintomas%3A,do%20f%C3%ADgado%20e%20do%20ba%C3%A7o>>. Acesso em: 01 fev. 2022.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE – MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Malária**. Disponível em: <<https://bvsmms.saude.gov.br/malaria-5/#:~:text=Mal%C3%A1ria%20%C3%A9%20uma%20doen%C3%A7a%20infectiosa,Anopheles%2C%20infectada%20pelo%20microrganismo%20Plasmodium>>. Acesso em: 05 fev. 2022.

BRAZ, Nathalia. **Esquistossomose: conheça o ciclo evolutivo e manifestações da doença**. Disponível em: <

<https://www.medicina.ufmg.br/esquistossomose-conheca-o-ciclo-evolutivo-e-manifestacoes-da-doenca/>>. Acesso em: 14 fev. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **African Trypanosomiasis**. Disponível em: <

<https://www.cdc.gov/parasites/sleepingsickness/>>. Acesso em: 06 fev. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Dengue**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dengue/index.html>>. Acesso em: 10 fev. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **How can malaria cases and deaths be reduced?**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/index.html>. Acesso em: 12 fev. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Malaria**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>>. Acesso em: 11 fev. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Onchocerciasis**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/onchocerciasis/>>. Acesso em: 18 fev. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Parasites – American Trypanosomiasis (also known as Chagas Disease)**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/chagas/>>. Acesso em: 17 fev. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Parasites – Leishmaniasis**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/>>. Acesso em: 24 fev. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Parasites – Schistosomiasis**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/>>. Acesso em: 22 fev. 2022.

CHU, C. S.; HWANG, J. Tafenoquine: a toxicity overview. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 20, n. 3, p. 349–362, 2021. Acesso em: 30 jan. 2022.

CONITEC. **Tafenoquina para tratamento de pacientes com malária por Plasmodium vivax**. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20210205_relatorio_tafenoquina_e_teste_g6pd_cp_04_2021.pdf>. Acesso em: 20 fev. 2023.

CRISFORD, A. et al. Selective toxicity of the anthelmintic emodepside revealed by heterologous expression of human KCNMA1 in Caenorhabditis elegans.

Molecular Pharmacology, v. 79, n. 6, p. 1031–1043, 2011. Acesso em: 02 fev. 2022.

DEAN, L.; KANE, M. Tafenoquine therapy and G6PD genotype. **Medical Genetics Summaries**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562890/>>, 2020. Acesso em: 01 fev. 2022.

DEEKS, E. D. Fexinidazole: First Global Approval. **Drugs**, v. 79, n. 2, p. 215–220, 2019. Acesso em: 20 jan. 2022.

DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE. **Annual report 2019 – Disease section**. Disponível em: <https://dndi.org/annualreport2019/60356-DNDi-AnnualReport2019-2020-por-Disease_sections-WEB.pdf>. Acesso em: 10 fev. 2023.

DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE. **DNDi-6148**. Disponível em: <<https://dndi.org/research-development/portfolio/dndi-6148/>>. Acesso em: 28 fev. 2022.

DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE. **DNDi-6148: A novel benzoxaborole preclinical candidate for the treatment of visceral leishmaniasis**. Disponível em: <<https://dndi.org/scientific-articles/2021/dndi-6148-novel-benzoxaborole-preclinical-candidate-for-treatment-visceral-leishmaniasis/>>. Acesso em: 24 fev. 2022.

DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE. **Emodepside**. Disponível em: <<https://dndi.org/research-development/portfolio/emodepside/>>. Acesso em: 17 jul. 2022.

DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE. **First new chemical entity developed by DNDi and the first all-oral cure for *T.b. gambiense* sleeping sickness**. Disponível em: <https://dndi.org/research-development/portfolio/fexinidazole/>. Acesso em: 28 mai. 2023.

DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE. **Leishmanioses**. Disponível em: <<https://www.dndial.org/doencas/leishmanioses/#:~:text=Mais%20de%201%20bilh%C3%A3o%20de%20pessoas%20em%20risco&text=A%20maioria%20dos%20casos%20de,Rep%C3%ABlica%20%C3%81rabe%20S%C3%ADria%20e%20Tun%C3%ADsia>>. Acesso em: 02 fev. 2022.

DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE AMÉRICA LATINA. **Doença de Chagas – Tratamentos atuais.** Disponível em: <[https://www.dndial.org/doencas/doenca-chagas/tratamentos-atuais/#:~:text=Atualmente%2C%20h%C3%A1%20somente%20dois%20medicamentos,\(P%26D\)%20de%20novos%20f%C3%A1rmacos](https://www.dndial.org/doencas/doenca-chagas/tratamentos-atuais/#:~:text=Atualmente%2C%20h%C3%A1%20somente%20dois%20medicamentos,(P%26D)%20de%20novos%20f%C3%A1rmacos)>. Acesso em: 18 fev. 2022.

EWEAS, A. F.; ALLAM, G. Targeting thioredoxin glutathione reductase as a potential antischistosomal drug target. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 225, p. 94–102, 2018. Acesso em: 10 jul. 2022.

GIBBS, A. C. et al. Inhibitor Bound Dengue NS2B-NS3pro Reveals Multiple Dynamic Binding Modes. **Biochemistry**, v. 57, n. 10, p. 1591–1602, 2018. Acesso em: 01 mar. 2022.

GILLON, J. Y. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of emodepside, a potential novel treatment for onchocerciasis (river blindness), in healthy male subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 87, n. 10, p. 3949–3960, 2021. Acesso em: 04 fev. 2022.

GOVERNO DO ESTADO DE SÃO PAULO – SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. **SUCEN: Superintendência de Controle de Endemias - Malária.** Disponível em: <https://saude.sp.gov.br/sucen-superintendencia-de-controle-de-endemias/programas/malaria/doenca>. Acesso em: 12 mar. 2023.

HARDER, A. et al. Mechanisms of action of emodepside. **Parasitology Research**, v. 97, n. SUPPL. 1, p. 1–10, 2005. Acesso em: 19 jul. 2022.

HÜBNER, M. P. et al. Evaluation of the in vitro susceptibility of various filarial nematodes to emodepside. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 17, n. July, p. 27–35, 2021. Acesso em: 16 jan. 2022.

INSTITUTO OSWALDO CRUZ. **Dengue – Vírus e vetor.** Disponível em: <<https://www.ioc.fiocruz.br/dengue/textos/sobreovirus.html#:~:text=O%20ciclo%20de%20transmiss%C3%A3o%20da,capaz%20de%20transmitir%20enquanto%20viver>>. Acesso em: 13 fev. 2022.

KARPSTEIN, T. et al. Evaluation of emodepside in laboratory models of human intestinal nematode and schistosome infections. **Parasites and Vectors**, v. 12, n. 1, p. 4–13, 2019. Acesso em: 18 jan. 2022.

KUNTZ, A. N. et al. Thioredoxin glutathione reductase from *Schistosoma mansoni*: An essential parasite enzyme and a key drug target. **PLoS Medicine**, v. 4, n. 6, p. 1071–1086, 2007. Acesso em: 13 jul. 2022.

LI, G. et al. Synthesis of oxadiazole-2-oxide derivatives as potential drug candidates for schistosomiasis targeting SjtGR. **Parasites and Vectors**, v. 14, n. 1, p. 1–11, 2021. Acesso em: 19 jan. 2022.

LLANOS-CUENTAS, A. et al. Tafenoquine versus Primaquine to Prevent Relapse of *Plasmodium vivax* Malaria. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 3, p. 229–241, 2019. Acesso em: 09 fev. 2022.

LU, K. Y.; DERBYSHIRE, E. R. Tafenoquine: A Step toward Malaria Elimination. **Biochemistry**, v. 59, n. 8, p. 911–920, 2020. Acesso em: 08 fev. 2022. Acesso em: 08 fev. 2022.

LUSTIGMAN, S. et al. *Onchocerca volvulus*: The Road from Basic Biology to a Vaccine. **Trends in Parasitology**, v. 34, n. 1, p. 64–79, 2018. Acesso em: 02 fev. 2022.

MANUAL MSD – VERSÃO SAÚDE PARA A FAMÍLIA. **Ciclo de vida *Onchocerca volvulus***. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/multimedia/image/ciclo-de-vida-do-onchocerca-volvulus>>. Acesso em: 01 fev. 2022.

MATSUTANI, Guilherme Costa. **Antimaláricos potenciais: planejamento e síntese de fármacos dirigidos de antimetabólitos de serina**. 2008. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Fármacos e Medicamentos – Área de Insumos Farmacêuticos – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

MARIE, Chelsea; JÚNIOR, William A. P. **Manual MSD – Versão Saúde para a Família – Oncocercose**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/infec%C3%A7%C3%B5es-parasit%C3%A1rias-nemat%C3%B3deos-nematelmintos/oncocercose>>.

Acesso em: 03 mar. 2023.

MARIE, Chelsea; PETRI, William A. **Manual MSD - Versão para Profissionais de Saúde – Leishmaniose**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infeciosas/protozo%C3%A1rios->

Chemistry, v. 64, n. 21, p. 16159–16176, 2021. Acesso em: 05 mar. 2022.

NETO, V.A.; PASTERNAK J. **Centenário da doença de Chagas**. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsp/a/zfQ4LrPYKTCVKMHFSz7QXqB/?lang=pt>>.

Acesso em: 13 fev. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Dengue**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/dengue#:~:text=Estimativas%20recentes%20indicam%20390%20milh%C3%B5es,com%20qualquer%20gravidade%20da%20doen%C3%A7a>>. Acesso em: 18 fev. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Malária**. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/malaria#:~:text=Em%202017%2C%20estima%20Dse%20que,mortes%20foram%20notificados%20em%202018>>. Acesso em: 20 jan. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Oncocercose: O último foco**. Disponível em: <https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15314:cde-vt-onchocerciasis-the-last-challenge&Itemid=0&lang=pt#gsc.tab=0>.

Acesso em: 20 fev. 2022.

PEARSON, Richard D. **Manual MSD – Versão Saúde para a Família – Doença do sono africana**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/infec%C3%A7%C3%B5es-parasit%C3%A1rias-protozo%C3%A1rios-extraintestinais/doen%C3%A7a-do-sono-africana>>. Acesso em: 22 fev. 2023.

PEARSON, Richard D. **Manual MSD – Versão Saúde para a Família – Malária**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/infec%C3%A7%C3%B5es-parasit%C3%A1rias-protozo%C3%A1rios-extraintestinais/mal%C3%A1ria>>.

Acesso em: 21 fev. 2023.

PINHEIRO, Pedro. **Dengue: sintomas, transmissão e tratamento**. Disponível em: <<https://www.mdsaude.com/doencas-infecciosas/dengue/>>. Acesso em: 16 fev. 2022.

SAEGER, B. et al. Latrophilin-like receptor from the parasitic nematode *Haemonchus contortus* as target for the anthelmintic depsipeptide PF1022A .

- The FASEB Journal**, v. 15, n. 7, p. 1332–1334, 2001. Acesso em: 03 fev. 2022.
- SCITABLE – NATURE. **Dengue Transmission**. Disponível em: <<https://www.nature.com/scitable/topicpage/dengue-transmission-22399758/#:~:text=All%20rights%20reserved,-.The%20dengue%20virus%20is%20spread%20through%20a%20human%2Dto%2Dmosquito,dengue%20virus%20in%20the%20blood>>. Acesso em: 23 jan. 2022.
- SONG, L. J. et al. Thioredoxin glutathione reductase as a novel drug target: Evidence from schistosoma japonicum. **PLoS ONE**, v. 7, n. 2, 2012. Acesso em: 17 jul. 2022.
- THOMPSON, A. M. et al. Development of (6 R)-2-Nitro-6-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]-6,7-dihydro-5 H -imidazo[2,1- b] [1,3]oxazine (DNDI-8219): A New Lead for Visceral Leishmaniasis. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 6, p. 2329–2352, 2018. Acesso em: 04 mar. 2022.
- THOMPSON, A. M. et al. Re-evaluating pretomanid analogues for Chagas disease: Hit-to-lead studies reveal both in vitro and in vivo trypanocidal efficacy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 207, 2020. Acesso em: 19 jan. 2022.
- UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS. **Leishmaniose visceral**. Disponível em: <<https://www.medicina.ufmg.br/observaped/wp-content/uploads/sites/37/2015/06/Leishmaniose-visceral.docx-para-o-site.pdf>>. Acesso em: 16 fev. 2022.
- U.S. FOOD & DRUG. Novel Drug Approvals for 2018. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2018>>. Acesso em: 01 fev. 2022.
- U.S. FOOD & DRUG. Novel Drug Approvals for 2021. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2021>>. Acesso em: 01 fev. 2022.
- WATSON, J. A. et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic assessment of the hepatic and bone marrow toxicities of the new trypanoside fexinidazole. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 4, 2019. Acesso em: 26 fev. 2022.

WHITE, N. J. Tafenoquine — A Radical Improvement? **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 3, p. 285–286, 2019. Acesso em: 08 fev. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chagas disease (*American trypanosomiasis*)**. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/chagas-disease#tab=tab_1>. Acesso em: 15 fev. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Human African trypanosomiasis (sleeping sickness)**. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/human-african-trypanosomiasis#tab=tab_1>. Acesso em: 17 fev. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis**. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1>. Acesso em: 16 fev. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Malaria**. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/malaria#tab=tab_2>. Acesso em: 15 fev. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Onchocerciasis**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/onchocerciasis>>. Acesso em: 18 fev. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Schistosomiasis (Bilharzia)**. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/schistosomiasis#tab=tab_1>. Acesso em: 16 fev. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO interim guidelines for the treatment of gambiense human African trypanosomiasis**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545514/pdf/Bookshelf_NBK545514.pdf>. Acesso em: 25 fev. 2023.

WYLLIE, S. et al. Nitroheterocyclic drug resistance mechanisms in *Trypanosoma brucei*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 71, n. 3, p. 625–634, 2016. Acesso em: 07 jul. 2022.

YIN, Z. et al. Peptide inhibitors of dengue virus NS3 protease. Part 1: Warhead. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 16, n. 1, p. 36–39, 2006. Acesso em: 13 jul. 2022.


Paulo Braga Teixeira



Profa. Dra. Jeanine Giarolla Vargas

12.10.23