



Universidade
Estadual de Goiás



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS CÂMPUS CENTRAL – SEDE : ANÁPOLIS - CET
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS MOLECULARES

Diego Resende Peixoto

**BASES DE SCHIFF E APLICAÇÕES BIOLÓGICAS UTILIZANDO A
FERRAMENTA DE *DOCKING* MOLECULAR PARA ATIVIDADE ANTI-
LEISHMANIOSE**

BASES DE SCHIFF E APLICAÇÕES BIOLÓGICAS – LEISHMANIOSES

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto sensu em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Área de concentração: Química

Orientador: Prof. Dr. José Divino dos Santos

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO DE TESES E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL (BDTD)

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Estadual de Goiás a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UEG), regulamentada pela Resolução, **CsA n.1087/2019** sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

Dados do autor (a)

Nome Completo: Diego Resende Peixoto E-mail

: diego_peixoto@live.com

Dados do trabalho

Título: **BASES DE SCHIFF E APLICAÇÕES BIOLÓGICAS UTILIZANDO A FERRAMENTA DE DOCKING MOLECULAR PARA ATIVIDADE ANTILEISHMANIOSE**

Data da Defesa 23 / 10 / 2023 Tipo

() Tese (X) Dissertação

Programa de Mestrado em Ciências Moleculares Concorda com a liberação documento

[x] SIM

[] NÃO **Casos de impedimento:** Período de embargo por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo necessita de justificativa junto à coordenação do curso.

[] Solicitação de registro de patente;

[] Submissão de artigo em revista científica; []

Publicação como capítulo de livro;

[] Publicação da dissertação/tese em livro.

Anápolis, 23/11/2023

Documento assinado digitalmente
gov.br DIEGO RESENDE PEIXOTO
Data: 01/07/2025 15:32:19-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Assinatura do autor

Documento assinado digitalmente
gov.br JOSE DIVINO DOS SANTOS
Data: 01/07/2025 16:01:22-0300
Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Assinatura do orientador

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UEG
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

RP379 Resende Peixoto, Diego
b BASES DE SCHIFF E APLICAÇÕES BIOLÓGICAS UTILIZANDO A
FERRAMENTA DE DOCKING MOLECULAR PARA ATIVIDADE ANTI-
LEISHMANIOSE / Diego Resende Peixoto; orientador José
Divino dos Santos; co-orientador Osmair Vital de
Oliveira. -- Anápolis, 2023.
88 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação)
-- Universidade Estadual de Goiás, 2023.

1. Bases de Schiff. 2. Leishmaniose. 3. Atividade
Biológica. I. Divino dos Santos, José, orient. II.
Vital de Oliveira, Osmair , co-orient. III. Título.



ESTADO DE GOIÁS
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
GOIÁS - UEG
COORDENAÇÃO STRICTO SENSU CIÊNCIAS MOLECULARES

DOCUMENTOS

BASES DE SCHIFF E APLICAÇÕES BIOLÓGICAS UTILIZANDO A FERRAMENTA DE DOCKING MOLECULAR PARA ATIVIDADE ANTI-LEISHMANIOSE

Diego Resende Peixoto

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do Câmpus Central - Sede: Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo da Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada em 05/10/2023 por:

Prof. Dr. José Divino dos Santos

Prof. Dr. Olacir Alves Araújo

Prof. Dr. Osmair Vital de Oliveira

ANÁPOLIS, aos 25 dias do mês de setembro de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **OLACIR ALVES ARAUJO, Docente de Ensino Superior**, em 25/09/2025, às 17:29, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.

to assinado eletronicamente por **JOSE DIVINO DOS SANTOS, Docente de Ensino Superior**, em 25/09/2025, às 17:35, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.

Documento assinado eletronicamente por **Osmair Vital de Oliveira, Usuário Externo**, em 25/09/2025, às 18:13, conforme art. 2º, § 2º, III, "b", da Lei 17.039/2010 e art. 3ºB, I, do Decreto nº 8.808/2016.

A autenticidade do documento pode ser conferida no site **http://sei.go.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=1** informando o código verificador **80235111** e o código CRC **FE005A42**.

COORDENAÇÃO STRICTO SENSU CIÊNCIAS MOLECULARES
RODOVIA BR 153 S/Nº, QUADRA ÁREA KM 99 - Bairro ZONA RURAL -
ANAPOLIS - GO - CEP 75132-903 - (62)8408-7538.



Referência: Processo nº 202300020008682
80235111



SEI

Dedico este trabalho a minha mãe Rosimeire.

Aos meus avós Braulio e

Célia. A minha irmã

Jessica .

A minha tia Leonilda

Peixoto. Porque

família é tudo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, gratidão pelo dom da vida. Ele foi essencial em todas as minhas conquistas.

Aos meu pais agradeço por todo apoio incondicional.

À Universidade Estadual de Goiás, por todo suporte e apoio.

Aos meus professores, coordenadores, à universidade, meus mais sinceros agradecimentos.

A eles, nesta oportunidade, mais uma vez expresso meus mais sinceros agradecimentos.

Igualmente aqui registro minha gratidão aos meus prezados colaboradores.

Especial agradecimento ao Prof. Dr. José Divino dos Santos, que imediatamente se prontificou a me orientar e colaborar na preparação deste trabalho demonstrando um excelente professor, orientador e amigo.

Ao Prof. Dr. Olacir Alves Araújo pelo auxílio necessário para a elaboração do projeto.

Ao Prof. Dr. Osmair Vital de Oliveira pelas correções e ensinamentos, minha gratidão.

Ao Prof. Mestre Carlos Seiti Hurtado Shiraishi pelas preciosas contribuições realizadas nas pesquisas desse projeto.

Ao meu amigo Me. Júlio Lopes Brasileiro, pelo incentivo e apoio a realizar a pós-graduação.

A todos obrigado pela colaboração, amizade e carinho.

*“O importante não é ver o que ninguém
nunca viu, mas sim, pensar o que
ninguém nunca pensou sobre algo que
todo mundo vê”.*

Arthur Schopenhauer

RESUMO

A Leishmaniose, um desafio complexo e premente nas regiões tropicais, com ênfase na região Nordeste do Brasil, surge como um problema de saúde pública, econômico e político. A inadequação dos tratamentos existentes, marcados por sua toxicidade, altos custos e o surgimento de resistência, acentua a urgência em buscar alternativas terapêuticas eficazes e acessíveis. Nesse cenário, as bases de Schiff surgem como uma linha de pesquisa promissora no combate à leishmaniose. Esses compostos, com suas diversas atividades biológicas, incluindo antitumoral, antimicrobiano, analgésico e anti-inflamatório, oferecem uma gama de possibilidades para inovações terapêuticas. A variedade e a versatilidade desses compostos reforçam sua importância no desenvolvimento de novas fórmulas, com potencial para tratar a leishmaniose e outras doenças. Inibidores naturais e sintéticos, são uma estratégia viável, poderia mitigar as limitações dos tratamentos convencionais, evitando a resistência antimicrobiana e impulsionando a inovação terapêutica. No entanto, apesar dos benefícios promissores, o desinteresse da indústria farmacêutica devido a retornos financeiros mais baixos é uma realidade a ser enfrentada. Nesse cenário, os resultados deste estudo, obtidos por meio da análise de uma biblioteca de 39 compostos de base Schiff utilizando modelagem computacional, destacam a viabilidade dessa abordagem. Especificamente, os compostos 3-Quinolinamine com $\Delta G = -10,5$ kcal/mol, 1,3-Bis[(E)-(2-Amino-4-Ethyl-5-Hydroxy-Phenyl)Methyleneamino]Urea com $\Delta G = -10,4$ kcal/mol e Naphtaldehyde disulfide Schiff base com ΔG de $-9,8$ kcal/mol, expressivas afinidades com a tripanotona redutase de *Leishmania infantum* comparado aos inibidores comerciais, sugerindo sua possível eficácia contra a leishmaniose. A confirmação da eficácia desses compostos poderia representar um avanço substancial no tratamento da leishmaniose. Dada a magnitude do problema na região Nordeste e a alta toxicidade das medicações atuais, investir em investigações aprofundadas se torna um passo necessário. Este estudo contribui para compreender a interseção entre as bases de Schiff e a leishmaniose, destacando a relevância dessa abordagem inovadora. Ao apontar a promissora atividade desses compostos, incentiva-se a continuidade da pesquisa nessa direção, oferecendo um horizonte de esperança para o enfrentamento da leishmaniose e outras doenças negligenciadas.

Palavras -chave: Bases de Schiff. Leishmaniose. Atividades biológicas. Atividade Antileishmana

ABSTRACT

Leishmaniasis, a complex and pressing challenge in tropical regions, with a focus on the Northeast region of Brazil, emerges as a public health, economic, and political problem. The inadequacy of existing treatments, marked by their toxicity, high costs, and the emergence of resistance, accentuates the urgency to seek effective and accessible therapeutic alternatives. In this scenario, Schiff bases emerge as a promising line of research in the fight against leishmaniasis. These compounds, with their diverse biological activities, including antitumor, antimicrobial, analgesic, and anti-inflammatory properties, offer a range of possibilities for therapeutic innovations. The variety and versatility of these compounds reinforce their importance in the development of new formulas, with the potential to treat leishmaniasis and other diseases. The combination of natural and synthetic therapies, presented as a viable strategy, could mitigate the limitations of conventional treatments, avoiding antimicrobial resistance and driving therapeutic innovation. However, despite the promising benefits, the pharmaceutical industry's disinterest due to lower financial returns is a reality to be faced. In this context, the results of this study, obtained through the analysis of a library of 39 Schiff base compounds using computational modeling, highlight the feasibility of this approach. Specifically, compounds such as 3-Quinolinamine with $\Delta G = -10.5$ kcal/mol, 1,3-Bis[(E)-(2-Amino-4-Ethyl-5-Hydroxy-Phenyl)Methyleneamino]Urea with a $\Delta G = -10.4$ kcal/mol, and Naphtaldehyde disulfide Schiff base with $\Delta G = -9.8$ kcal/mol show significant affinities with the trypanothione reductase of *Leishmania infantum* compared to commercial inhibitors, suggesting their possible effectiveness against leishmaniasis. Confirmation of the efficacy of these compounds could represent a substantial advancement in the treatment of leishmaniasis. Given the magnitude of the problem in the Northeast region and the high toxicity of current medications, investing in in-depth investigations becomes a necessary step. This study contributes to understanding the intersection between Schiff bases and leishmaniasis, highlighting the relevance of this innovative approach. By pointing out the promising activity of these compounds, there is encouragement to continue research in this direction, offering a horizon of hope for addressing leishmaniasis and other neglected diseases.

Keywords: Schiff's bases. Leishmaniasis. Biological activities. Antileishmanial activity

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Leishmaniose tegumentar	22
Figura 2. Ciclo de vida da Leishmaniose no homem e cão	24
Figura 3. Distribuição da Leishmaniose no mundo	25
Figura 4. Estratificação de risco da leishmaniose visceral por município de infecção. Brasil, 2017 - 2019.	27
Figura 5. (A) Leishmaniose cutânea: úlcera de braço de aspecto típico em paciente com <i>L. panamensis</i> . (B) Leishmaniose cutânea: braço L revelando doença difusa de CL Leishmaniose cutânea. (C) Aspecto esporotricóide do braço esquerdo Leishmaniose cutânea. (D) pequenas lesões satélites fora da placa/úlcera na perna direita. (E) Leishmaniose mucocutânea em paciente com <i>L. panamensis</i>	30
Figura 6. Estruturas moleculares de medicamentos para o tratamento de Leishmaniose	32
Figura 7. Estrutura Geral de uma base Schiff onde R1, R2 e/ou R3 pode ser um alquil ou um Aril	37
Figura 8. Ugo (Hugo) Joseph Schiff 1834 - 1915	37
Figura 9. Exemplos de bases Schiff onde as iminas são indicadas	38
Figura 10. Aplicabilidades de base Schiff	39
Figura 11. Exemplos de bases de Schiff bioativas (grupo imina ou azometina na forma sombreado)	39
Figura 12. Representação da proteína e potencial inibidor	43
Figura 13. Ilustração do modelo simplificado de chave-fechadura da atividade de enzimas	44
Figura 14. Gráfico de distribuição de quantidade de artigos referente aos anos de publicação	48
Figura 15. Representação da cadeia sem preparo (A) e após os processos de limpeza da enzima (B).	49
Figura 16. Representação do sítio ativo da estrutura PDB 2jk6, $x = 29.416$, $y = 50.325$ e $z = -2.014$ com uma caixa de dimensões $x = 30 \text{ \AA}$, $y = 30 \text{ \AA}$ e $z = 30 \text{ \AA}$	50
Figura 17. Aplicabilidades DataWarrior	51
Figura 18. Síntese de derivados básicos de Schiff de 4-aminoantipyrina. A representação do esquema seguiu-se para sintetizar as bases de Schiff descritas neste estudo, designadas como 3a-j, 4 e 5	59
Figura 19. Diagrama destacando as bases de Schiff avaliadas. Compostos relevantes estão em faixa preta/arrojada, compostos não relevantes descartados devido à citotoxicidade associada estão em faixas cinza claro/trace. Uma escala cinzenta indica a intensidade da citotoxicidade	59
Figura 20. Via sintética para a preparação de compostos (a-h)	60
Figura 21. Compostos presentes na biblioteca (01 a 32)	65
Figura 22. Compostos presentes na biblioteca (33 a 39)	67
Figura 23. Representação do composto 3-((3-Pyridylmethylene)amino)quinoline (36) em diferentes formatos: (a) 2D realizado no Marvin Sketch e (b) 3D feito no Pymol (Cor laranja em formato sticks).	67
Figura 24. Distribuição Normal de valores de energia	68
Figura 25. Resultado Docking molecular da biblioteca de base Schiff e inibidores comerciais	69
Figura 26. Avaliação das propriedades irritantes da biblioteca Schiff e medicamentos comercializados para o combate de leishmaniose	70
Figura 27. Avaliação das propriedades Tumorais da biblioteca Schiff e medicamentos comercializados para o combate de leishmaniose	71
Figura 28. Perfil Druglikeness da biblioteca Schiff e compostos comerciais	72
Figura 29. Em (A) é possível observar a enzima (PDB: 2JK6) representada utilizando o formato cartoon sobreposto com a superfície e os inibidores base Schiff. Esses inibidores são mostrados no formato sticks e são coloridos de acordo com a legenda a seguir: (B) Composto 21 (3-Quinolinamine, N-(2-quinolinylmethylene)-), (C) Composto 24 (2-((3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-methylpropylidene)amino)benzoic amethyl ester) e (D) Composto 29 (Benzoic acid, 2-((2-	

(phenylmethylene)octylidene)amino)-, methyl ester.

Figura 30. Em (A) é possível observar a enzima (PDB: 2JK6) representada utilizando o formato cartoon sobreposto com a superfície. Essa representação permite a identificação dos inibidores comerciais que estão localizados no sítio ativo da enzima. Esses inibidores são mostrados no formato sticks e são coloridos de acordo com a legenda a seguir: (B) Anfotericida B (Verde), (C) Glucatime (Azul piscina), (D) Mitelfosina (Rosa), (E) Paramocina (Amarelo) e (F) Pentamedina (Laranja)

73

Figura 31. Resíduos em comum entre compostos destaque e inibidores comerciais

77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Medicamentos para o tratamento de Leishmaniose

31

Tabela 2. Distribuição dos artigos encontrados segundo base de dados e estratégias de buscas realizadas

47

Tabela 3. Biblioteca Schiff

63

Tabela 4. Interação de compostos com resíduos presentes na estrutura da tripanotona redutase de *Leishmania infantum* (2JK6)

74

LISTA DE QUADRO

Quadro 1. Características dos artigos incluídos no estudo, de acordo com os autores, ano de publicação e principais achados

52

LISTA DE SIGLAS

ADMET - Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade

HIV - Infecção pelo vírus imunodeficiência humana

IDH - Índice de Desenvolvimento

Humano LCL - Leishmaniose cutânea

localizada LD - Leishmaniose cutânea

disseminada LM - Leishmaniose mucosa

LT - Leishmaniose Tegumentar

LTA - Leishmaniose Tegumentar Americana

LV – Leishmaniose Visceral

OMS- Organização Mundial de Saúde

OPAS - Organização Pan - Americana de Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REFERENCIAL TÉORICO.....	17
2.1. Leishmaniose.....	17
2.2. Classificação da leishmaniose.....	18
2.2.1. Leishmaniose Tegumentar Americana	18
2.2.2. Leishmaniose Amazonensis	20
2.2.3. Leishmaniose Braziliensis	20
2.2.4. Leishmaniose Visceral	21
2.2.5. Ciclo de vida da leishmaniose.....	22
2.2.6. Epidemiologia global.....	24
2.2.7. Epidemiologia na américa.....	26
2.2.8. Sintomas clínicos.....	29
2.2.9. Tratamento da leishmaniose.....	30
3. BASES DE SCHIFF.....	36
3.1. Aplicabilidades.....	38
3.2. Potencial como medicamento.....	40
3.3. A base de schiff e a leishmania.....	41
4. FERRAMENTAS COMPUTACIONAIS PARA DESENVOLVIMENTO DE INIBIDORES.....	43
4.1. <i>Docking</i> molecular.....	43
5. OBJETIVOS.....	45
5.1. OBJETIVO GERAL.....	45
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	45
6. MATERIAIS E MÉTODOS.....	46
6.1. Preparação de arquivos (input) para modelagem molecular.....	48
6.1.1. Obtenção e preparação de compostos.....	48
6.1.2. Preparação de proteína.....	49
6.1.3. <i>Docking</i> Molecular.....	50
6.2. Análise de Resultados.....	51
7. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	52
7.1. Revisão Bibliográfica.....	52
7.1. 1 Justificativa do Trabalho.....	62
7.2. Organização da Biblioteca e conversão de formatos.....	63

7.3.	Estudo de <i>Docking</i> Molecular e identificação de compostos promissores.....	67
7.4.	Estudo de <i>Docking</i> Molecular e identificação de compostos promissores.....	70
8.	CONCLUSÕES.....	78
9.	REFERÊNCIAS.....	79

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose, considerada um desafio de saúde pública, econômico e político devido aos altos custos associados ao tratamento, é particularmente prevalente no Brasil, com elevadas taxas de incidência, principalmente nas regiões Nordeste, Norte e Centro-Oeste. A mortalidade associada à leishmaniose no Brasil destaca-se em relação a outros países da América, o que destaca a importância de estratégias eficazes para o tratamento medicamentoso, visando a minimização da morbidade e dos efeitos colaterais (Vasconcelos et al., 2018). Nesse contexto, a exploração das bases de Schiff emerge como uma abordagem promissora devido seu potencial terapêutico (atividade antitumoral, antimicrobiana, analgésica e anti-inflamatória) (Teran et al., 2019), como no caso da leishmaniose (Gundampati & Jagannadham, 2012; Renata O. de A. Soares & Leon, 2014).

As bases de Schiff, classificadas como iminas, são obtidas pela condensação de aminas aromáticas ($-NH_2$) com grupos carbonila de aldeídos, com capacidade de interagir com íons metálicos e outros compostos para aplicabilidade em diversas tecnologias (Kham et al., 2013).

A terapia convencional para tratar a leishmaniose gera diversos efeitos adversos e o uso de bases de Schiff como tratamento alternativo. No entanto, para identificar as melhores estruturas de compostos, a utilização de ferramentas computacionais como o *docking* molecular e a análise ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) é crucial (Gundampati & Jagannadham, 2012). O *docking* molecular simula como as bases de Schiff interagem com as proteínas alvo, agilizando a triagem de compostos candidatos. Enquanto isso, a análise ADMET avalia suas propriedades farmacocinéticas e toxicológicas, priorizando aqueles com maior potencial terapêutico e menor risco. Essas abordagens computacionais oferecem uma maneira eficaz no desenvolvimento de fármacos utilizando ferramentas *in silico* para tratamentos mais seguros e eficazes para a leishmaniose permitindo diminuição de custos, tempo e triagem de larga escala de potenciais inibidores.

2. REFERENCIAL TÉORICO

2.1. Leishmaniose

No contexto da doença, a leishmaniose é considerada uma patologia zoonótica provocada por protozoários do gênero *Leishmania* com diversidade epidemiológica, é definida como infecciosa, porém não contagiosa, transmitida por vetores flebotomíneos infectados (Cláudia Denis De Souza Caetano et al., 2019). Caracterizada por protozoários que são obrigatoriamente intracelulares de duas formas: a forma amastigota, arredondada e imóvel que se multiplica dentro das células do sistema monocítico fagocitário (macrófagos) nos hospedeiros vertebrados e a forma promastigota presente na parede do tubo digestivo dos hospedeiros invertebrados (Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2017).

A transmissão de acordo com o Ministério da saúde secretaria de vigilância em saúde departamento de vigilância das doenças transmissíveis (2017), aponta alguns fatores que contribuem para manutenção do ciclo da enfermidade como:

- Condições inadequadas da moradia e do trabalho
- Alterações do ambiente
- Construção de barragens
- Sistema de irrigação
- Urbanização

As consequências da resposta após a infecção clínica da leishmaniose depende da resposta de cada indivíduo, dentre os sintomas estão: (Tavares et al., 2018).

- Febre
- Anemia
- Palidez da pele ou mucosa
- Perda de peso
- Lesões na pele com acometimento na boca, nariz, mucosas e vísceras
- Deformidades caso não seja tratada de modo adequado e precoce

Esta doença é potencialmente grave e torna-se preocupante e persistente pelo fato dos diversos efeitos colaterais e pouco interesse nas indústrias farmacêuticas no desenvolvimento de novas terapias. Mediante ao explicitado, ainda se faz necessário novas investigações acerca da temática e incidência de toxicidade provocada pelas medicações nos indivíduos durante o

tratamento (Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2017; Vasconcelos et al., 2018).

2.2. Tipos de leishmaniose

a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) e a visceral (LV), ambas são transmitidas pela picada de fêmeas de insetos pertencentes a várias espécies de flebotomíneos variando da localização geográfica (Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2017).

2.2.1. Leishmaniose Tegumentar Americana

A LTA é infecciosa, causada por diferentes espécies pertencente ao gênero *Leishmania*, conhecida como úlcera de bauru, ferida brava ou nariz de tapir. Compromete a pele, mucosas e estruturas cartilaginosas da nasofaringe, de forma local e difusa, provocado por amastigotas. Também são zoo-antropozoonoses em que os parasitas circulam entre os animais silvestres primeiramente através de flebotomíneos e ao ser humano secundariamente (Siviero Do Vale & Furtado, 2005).

Existem em torno de seis espécies identificadas no Brasil, principalmente nas regiões do Norte e Nordeste, são elas (Franklin et al., 2019; Santos et al., 2021):

- ✓ *Leishmania* (Viannia) *Braziliensis*: prevalente no homem e provoca lesões cutâneas e mucosas associadas a animais domésticos;
- ✓ *Leishmania* (Viannia) *Guyanensis*: provoca lesões cutâneas associado a reservatórios primários;
- ✓ *Leishmania* (Viannia) *Naiffi*: o tatu é considerado seu reservatório natural, o parasita provoca LTA por evolução lenta;
- ✓ *Leishmania* (Viannia) *Shawi*: os reservatórios são os animais silvestre como macacos, preguiça;
- ✓ *Leishmania* (Viannia) *Lainsoni*: provavelmente a paca é o seu reservatório natural;
- ✓ *Leishmania* (Leishman) *Amazonensi*: o próprio é o agente etiológico da LTA

A LTA apresenta três padrões epidemiológicos característicos (Gontijo & De Carvalho, 2003; Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2017):

1. Silvestre: a transmissão ocorre em área de vegetação primária. O homem entra em contato com o ambiente podendo ser contaminado;
2. Ocupacional e lazer: transmissão ocorre principalmente nos locais onde ocorre derrubamento de matas e florestas para a construção de estradas;
3. Rural e periurbano em áreas de colonização: associado a aglomeração em centros urbanos e processo migratório;

No período de 1990 a 2008, uma média de 48.149 casos de Leishmaniose visceral foi notificada, dos quais 4.236 ocorreram em Minas Gerais. No entanto, esses números podem ser subestimados devido a problemas na notificação compulsória da doença no Brasil. Essas mudanças ambientais causadas pela ação humana, como o desmatamento, estão intrinsecamente ligadas aos fatores que promovem a urbanização e periurbanização da leishmaniose no Brasil. Isso cria um ambiente propício para a adaptação e o surgimento de novos locais de reprodução para os flebotomíneos, que são vetores da doença. Essa situação é agravada pelas condições precárias de saneamento decorrentes do crescimento desordenado das cidades. Essas áreas urbanas em expansão entram em contato com os ciclos silvestre e urbano da leishmaniose visceral, ampliando o risco de propagação da doença. (Diamantino, 2010).

A leishmaniose manifesta de duas formas principais, cutânea (LC) e mucosa (LM). A forma cutânea pode ser de dois tipos, a localizada sendo a mais frequente com uma única lesão (Dias & Dias, 2013) e a forma difusa/disseminada apresenta diversas lesões no corpo, principalmente no tronco e face, provocada por espécie *Amazonensis* e *braziliensis* (Vasconcelos et al., 2018). A outra forma é a mucosa com lesões destrutivas das vias áreas superiores e ela é secundária as lesões cutâneas (Dias & Dias, 2013).

No Brasil o tratamento da leishmaniose tegumentar de todas as formas de apresentação é por meio do antimoníato de pentavalente, do tipo meglumina, sendo o único disponibilizado em frasco de 5ml, com 1,5 g que corresponde 405 mg de Sb^{+5} , e cada ml corresponde 81 mg de Sb^{+5} , com administração endovenosa diluída em soro glicosado 5% e intramuscular. O antimoníato é considerado a melhor escolha, não havendo resposta satisfatória, outros medicamentos considerados de segunda escolha são utilizados, como a anfotericina B (desoxicolato e lipossomal), pentamidina e pentoxifilina (Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2017; Vasconcelos et al., 2018)

2.2.2. Leishmaniose Amazonensis

Este tipo de leishmaniose encontra-se especialmente nas florestas primárias e secundárias da Amazônia; estados das regiões Nordeste (Bahia); Sudeste (São Paulo e Minas Gerais); Centro – Oeste (Goiás) e Sul (Paraná). O principal vetor é a *Lu. Flaviscutellata* encontrado em diferentes habitats do país, presentes em roedores do gênero *Proechymis* e *Oryzomys* e marsupiais, provoca manifestações clínicas como úlceras cutâneas localizadas e pode desenvolver o quadro clássico da leishmaniose cutânea difusa. A leishmaniose *amazonensis* inicia com lesões nodulares que estão localizadas em placas infiltradas, estas que lentamente iniciam o processo de difusão pelo organismo em nódulos isolados ou agrupados, além de máculas, pápulas, placas infiltradas e, até mesmo lesões verrucosas (Gabriela & Coelho, 2015; Mattos, 2021)

Segundo Gabriela e Coelho (2015): A *Leishmania (L) amazonensis* pertence ao complexo *Leishmania mexicana*, pode causar várias manifestações clínicas, variando de lesões cutâneas simples ou múltiplas, nódulos deformantes e até comprometimento visceral”, sendo assim um agente etiológico considerado mais comum da leishmaniose cutânea e está diretamente relacionada à redução da resposta imune celular.

2.2.3. Leishmaniose Braziliensis

A primeira a ser descrita como agente etiológico de leishmaniose tegumentar, considerada a mais importante no Brasil. Encontra -se em roedores silvestres *Bolomys lasiurus* em Pernambuco; felídeos (*felis catus*) no Rio de Janeiro; Marmosa (*gracilinanus agilis*) em São Paulo entre outros. O vetor principal é o *Lu. Wellcomei* que tem o hábito de picar durante o dia, presente em áreas florestais e ambientes modificados como o domiciliar, pode provocar lesões nas pálpebras, úlcera cutânea única ou múltipla e traz como complicação metástase (Cláudia Denis De Souza Caetano et al., 2019; Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2017).

A região Nordeste é mais afetada com essa patologia e apresenta quatro formas: leishmaniose cutânea localizada (CL); leishmaniose mucosa (ML) consideradas tradicionais e a leishmaniose cutânea disseminada (DL) e a imíplica cutânea (ACL) (Santiago et al., 2021; Silva et al., 2022).

2.2.4. Leishmaniose Visceral

A leishmaniose visceral é considerada uma patologia importante de zoonose pela sua morbimortalidade, com alta facilidade de disseminação para outras regiões devidas os cães domésticos serem o principal reservatório do mesmo (Claros et al., 2017). É causada por um protozoário tripanosomatídeos do gênero *Leishmania*, parasita das células do sistema mononuclear. É considerado um problema de saúde pública sendo responsável por 59,000 óbitos anualmente, sendo esse tipo responsável por 90% dos casos da Leishmaniose. Em contrapartida estima-se que aproximadamente 350 milhões de pessoas terão risco de contrair (Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2017).

Nas Américas, o provável primeiro caso autóctone humano de LV foi descrito no Paraguai por Migone em 1913, em um paciente italiano nascido em Padova, localizada na bacia do mediterrâneo. Este paciente havia morado também no Brasil durante 14 anos, onde trabalhou na construção da estrada de Ferro São Paulo – Corumbá. Os primeiros sintomas do paciente (febre, calafrios e diarreia) surgiram ainda em Porto Esperança, município de Corumbá. O paciente foi atendido na ocasião em um hospital de campanha em Corumbá. Em fevereiro de 1911 os sintomas retornaram e o paciente foi tratado com quinino sem sucesso. Em maio do mesmo ano o paciente foi atendido em Assunção com piora dos sintomas da doença (emagrecimento, anemia, manchas na pele, edema, aumento do volume abdominal, dispneia, enterorragia e epistaxes). Ao exame físico apresentava hepatoesplenomegalia e linfadenomegalia generalizada. Um novo tratamento com quinino foi tentado sem sucesso. Durante a investigação clínica detectou-se formas amastigotas de *Leishmania* no sangue periférico do paciente, confirmadas posteriormente em material de punção hepática e esplênica. O paciente foi então tratado com Salvarsan (606 Ehrlich), 600mg intramuscular. Apesar da melhora clínica do paciente com regressão da hepatomegalia e retorno do apetite o parasita continuava presente no sangue periférico (Diamantino, 2010, p. 28).

A leishmaniose visceral está presente em 102 países dispersos nas regiões tropicais e subtropicais com distribuição na Ásia, Europa, Oriente Médio, África e América, por sua vez, na América 90% dos casos corresponde ao Brasil (De Araújo Batista et al., 2021). Nas Américas, a Leishmaniose visceral se encontra em 12 países, com 45.490 casos registrados no período entre 2001 e 2013, sendo a média anual de 3.499 casos e, a nível mundial, os países com mais de 90% de Leishmaniose visceral são Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Sudão do Sul e Sudão (Soriano, 2017).

No Brasil, a doença é endêmica nas áreas rurais e apresenta surtos epidêmicos na região Nordeste, todavia, esse cenário tem expandido geograficamente para regiões urbanas tornando-se um problema e preocupação pública (Cavalcante & Vale, 2014).

A Leishmaniose Visceral apresenta três gêneros, a *chagasi* presente mais na América Central e Sul, incluindo o Brasil (Claros et al., 2017). Tal como a espécie *Leishmania chagasi*,

conhecida como calazar (kala-azar) é considerada a mais comum, afeta órgãos como o baço, fígado, linfonodos, medula óssea, pele e com maior incidência no sexo masculino (cerca de 60%). Outra espécie *donovani* está presente no subcontinente Indiano e leste da África (De Araújo Batista et al., 2021). Já o *infantum* no Mar Mediterrâneo e Oriente Médio (Claros et al., 2017).

Figura 1. Braço com Leishmaniose tegumentar



Fonte - <https://www.pragaseeventos.com.br/tudo-sobre-leishmaniose-visceral-calazar-tegumentar-americana/>

2.2.5. Ciclo de vida da leishmaniose

Em todo o mundo, estão catalogadas aproximadamente 900 espécies de flebotomíneos, insetos da família dos Psychodidae, sendo mais de 500 delas presentes na região Neotropical, das quais mais de 229 foram registradas no Brasil. Essa diversidade representa 25,44% do total de espécies mundiais e 45,8% das encontradas na Região Neotropical. O ciclo de vida dos flebotomíneos inclui fases de ovo, quatro estágios larvares, pupa e adulto. As formas imaturas têm preferência por habitats terrestres ricos em matéria orgânica em decomposição, principalmente de origem vegetal (Rêgo, 2013).

Esses insetos pertencem à família *Psychodidae* e à subfamília *Phlebotominae*. Na América, especificamente, o gênero *Lutzomyia* é responsável pela transmissão das leishmanioses. As espécies tropicais de flebotomíneos podem completar seu ciclo de vida ao longo do ano, enquanto em regiões subtropicais, esse ciclo ocorre principalmente durante os meses mais quentes. Ativos predominantemente durante a noite, esses insetos voam silenciosamente e, frequentemente, passam despercebidos por suas presas. As fêmeas, que são as principais agentes da transmissão, ativas durante a noite, disseminam o parasita da leishmaniose para humanos e outros animais (Mann et al., 2021).

O ciclo de vida das *Leishmania* spp. está intrinsecamente ligado aos flebotomíneos, sendo essenciais para a transmissão da doença. Esse ciclo envolve duas fases, durante as quais

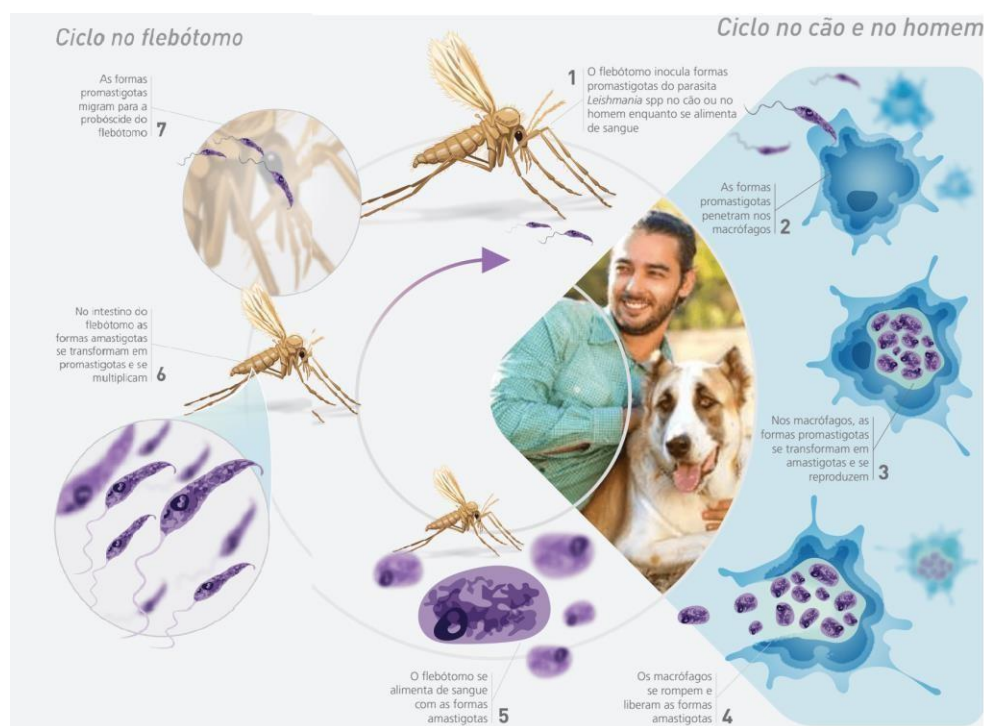
os parasitas se adaptam a diferentes ambientes. A fase promastigota, caracterizada por sua mobilidade graças a um flagelo, ocorre no intestino do flebotomíneo. Quando o inseto se alimenta do sangue de um hospedeiro mamífero, ele inocula as formas promastigotas na pele. Posteriormente, essas formas promastigotas são fagocitadas por células do hospedeiro, onde se transformam em amastigotas. Estas últimas se multiplicam no sistema retículo-endotelial do hospedeiro, resultando em sintomas variáveis da doença, influenciados por diversos fatores. A interação complexa entre os parasitas, o vetor e o hospedeiro são fundamental para determinar a gravidade da infecção, seja ela manifestada como leishmaniose cutânea ou visceral. Paralelamente, os flebotomíneos também sofrem impactos pela infecção. Ao se alimentarem, ingerem células infectadas, dando início a um ciclo contínuo de transmissão quando as formas promastigotas, desenvolvidas no trato digestivo do vetor, são inoculadas em futuras picadas em hospedeiros. A relação entre a espécie hospedeira, o parasita e o vetor são complexa, desencadeando os processos que contribuem para a disseminação da doença (Lidani et al., 2017), ocorrendo os processos da forma:

- Vetor Flebotomíneo Infectado: O ciclo de vida da leishmaniose começa quando um mosquito flebotomíneo (*Lutzomyia* no Novo Mundo ou *Phlebotomus* no Velho Mundo) fêmea pica um hospedeiro vertebrado infectado com os parasitas *Leishmania*.
- Ingestão de Parasitas: Durante a picada, o mosquito ingere os parasitas *Leishmania* presentes na corrente sanguínea do hospedeiro vertebrado. Esses parasitas estão na forma amastigota, que é a forma não-móvel e intracelular.
- Transformação para Promastigotas: Uma vez no sistema digestivo do mosquito, os parasitas amastigotas são liberados dos fagócitos do sangue do hospedeiro e transformam-se em promastigotas, que são a forma móvel e alongada do parasita.
- Multiplicação e Migração: Os promastigotas se multiplicam rapidamente no trato digestivo do mosquito e migram para a região anterior do intestino.
- Infecção do Hospedeiro Vertebrado: Quando o mosquito infectado pica um hospedeiro vertebrado, ele injeta as formas infectivas promastigotas junto com sua saliva. As promastigotas são depositadas na pele do hospedeiro.
- Fagocitose pelas Células do Sistema Imunológico: As promastigotas são fagocitadas pelas células do sistema imunológico do hospedeiro, como macrófagos. Transformação em Amastigotas: Dentro das células fagocitárias, as

promastigotas transformam-se em amastigotas, a forma não-móvel e intracelular.

- Multiplicação e Infecção: As amastigotas multiplicam-se dentro dos fagócitos, causando a infecção das células hospedeiras.
- Propagação da Infecção: As células infectadas rompem-se, liberando as amastigotas no ambiente intracelular, onde podem ser fagocitadas por outras células, perpetuando o ciclo. O ciclo de vida da leishmaniose envolve alternância entre as formas amastigotas, que se multiplicam no interior das células do hospedeiro vertebrado, e as formas promastigotas, que se multiplicam no intestino do mosquito vetor. Esse ciclo complexo é fundamental para a transmissão e a manutenção da doença.

Figura 2. Representação do ciclo de vida da Leishmaniose no homem e cão.

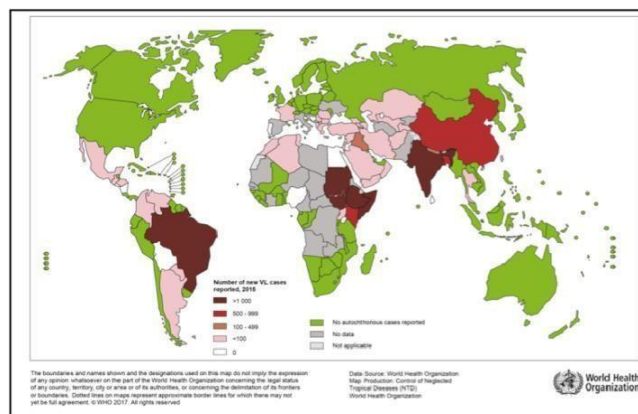


Fonte: <https://www.vetsmart.com.br/cg/estudo/13173/folheto-tecnico-leevre>

2.2.6. Epidemiologia global

A leishmaniose é uma patologia atribuída em áreas temperadas subtropicais e tropicais do mundo (Lun et al., 2015). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a leishmaniose é considerada a segunda patologia tropical parasitária no mundo mais mortal (Sreedharan & Rao, 2023), conforme representa na Figura 3 sobre a incidência da doença pelo globo, explorando a maior incidência nas zonas centrais do planeta.

Figura 3. Distribuição da Leishmaniose no mundo



Fonte: Sreedharan e Rao (2023)

Além disso, a América do Sul é a que apresenta maior carga da leishmaniose relacionada com as condições de moradia, saneamento básico, crescimento dos locais de produção do vetor, consumo deficiente de vitaminas e proteínas e sistema imunitário comprometido (Sreedharan & Rao, 2023).

Segundo Ceará (2020) a leishmaniose visceral está presente em 98 países, sendo que 350 milhões de indivíduos em algum momento tem risco de adoecer. A estimativa anual é 200.000 a 400.000 novos casos. Por outro lado, a leishmaniose tegumentar afeta 85 países dispersos em quatro continentes (Europa, Ásia, África e América) com registro anual de 0,7 a 1,3 milhão de casos novos. Assim esse tipo, é apontada entre as seis mais importantes, em razão as deformidades produzidas e o alto nível de detecção (Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2017).

O país Uganda, na África Oriental especialmente na área do Poko e região de Karamoja é marcado pela Leishmaniose, por ser uma região pobre com clima severo de chuvas torrenciais e inundações, e com altas taxas de não alfabetização. A leishmaniose do tipo *dovani* é mais conhecida e a mais frequente na população desse país, afetando mais homens e o pico da faixa etária é entre 5 a 9 anos. Ainda o reconhecimento em algumas regiões da patologia é desconhecido pela falta de informação e registro da patologia no país que, consequentemente, afeta o tratamento adequado e aumento ainda mais a incidência, a morbidade e a mortalidade no país (Olobo-Okao & Sagaki, 2014).

Em contrapartida, a China apresenta leishmaniose visceral (antropológico, zoonótico tipo montanha e do tipo deserto), com incidência nas áreas rurais a oeste, noroeste e norte do rio Yangtzé. Desse modo, o crescimento da patologia no país, despertou no governo a necessidade de criar programas de controle rígidos resultando na eliminação em grande parte

das áreas endêmicas, salvo a região oeste e noroeste em decorrência ao desmatamento acelerado e o aumento no número de cães. Mesmo ainda, com a presença de casos nessas regiões, houve sucesso dos programas juntamente com a mobilização maciça dos trabalhadores da saúde e do setor público, registrou em 2011 uma incidência muito baixa para leishmaniose de 0,03/100.000 quando comparada com a década de 1990 com 2.629 casos (Lun et al., 2015).

2.2.7. Epidemiologia na América

A Organização Panamericana de Saúde (OPAS) no período de 2001 a 2019 identificou 1,028.054 casos de leishmanioses em 17 países endêmicos entre eles, Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Equador, El Salvador, Guatemala, Guiana, Honduras, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Peru, Suriname e Venezuela, com média de 54.108 casos por ano. Dentre todos os países citados, o Brasil teve maior casos de notificação no ano de 2019, seguido de Colômbia, Peru, Nicarágua e Bolívia que corresponde 77% dos casos na América (Saúde, 2020).

É importante ressaltar que a maioria esmagadora dos casos de leishmaniose encontra-se no Brasil, representando uma preocupante e desafiadora realidade. Desde 2012, observa-se um aumento significativo nos casos da doença, culminando em uma taxa de letalidade de 7,9% em 2016, a mais alta em comparação com outros continentes (Opas & Oms, 2018)

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma doença grave causada por parasitas do gênero *Leishmania* que se desenvolvem dentro de células, sendo prevalente no nordeste brasileiro devido à espécie *Leishmania Chagasi*. No entanto, essa condição está se espalhando para áreas urbanas, resultando em mais casos da doença. Isso levou a um aumento significativo nos casos de LV, sendo considerada uma doença tropical negligenciada em 2021. No Brasil, a maior incidência está no Nordeste, especialmente na Bahia, Ceará, Maranhão e Piauí.

Durante o período compreendido entre 2001 e 2014, a América registrou, em média anual, 3.480 casos de leishmaniose visceral. Desta média, 46.976 (96,42%) correspondem ao Brasil e, no ano de 2014, 2.347 casos (64,7%) foram identificados no sexo masculino (Claros et al., 2017).

Ademais, merece destaque o aumento no número de crianças afetadas pela doença, atribuído à baixa imunidade celular associada à desnutrição (Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2017).

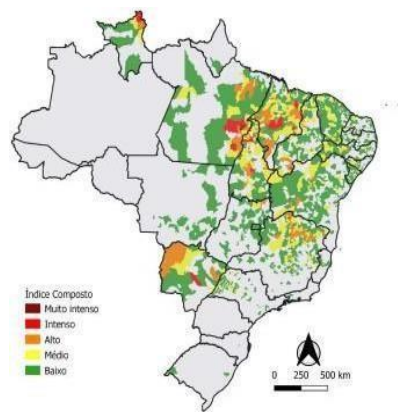
Além disso, enquanto a leishmaniose costumava ser mais prevalente em áreas rurais, hoje ela está se

disseminando por outras regiões, afetando tanto áreas urbanas quanto periurbanas, como é o caso do Rio de Janeiro, Mato Grosso, Palmas, Natal e Fortaleza. Esse cenário tem se transformado substancialmente, transformando-se em uma crescente preocupação de saúde pública (Cavalcante & Vale, 2014).

Desse modo, é perceptível que a região nordeste do Brasil é mais afetada pela leishmaniose, impulsionando, conseqüentemente, a intensificação das ações de identificação e notificação de casos nas regiões norte, centro-oeste e sudeste. Tal impulso ocorre devido ao aumento da urbanização e dos níveis de pobreza (Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2017).

A Figura 4, mostra uma análise no período de 2017 a 2019 sobre a distribuição dos casos de leishmaniose visceral no Brasil. A classificação dá-se em cinco estratos (muito intenso, intenso, alto, médio e baixo) a partir de 2017 pela Organização Pan - Americana de Saúde (OPAS), levando em consideração o número absoluto de casos novos e a taxa de incidência da patologia nos últimos três anos. Desse modo, municípios localizados no estado de Roraima, Tocantins, Maranhão, Piauí, Ceará, Minas Gerais, Mato Grosso e Pará foram classificados com transmissão intensa e o único município com classificação muita intensa foi em Eldorado dos Carajás, no estado do Pará (Brasil, 2021).

Figura 4. Estratificação de risco da leishmaniose visceral por município de infecção. Brasil, 2017 -2019.



Fonte - Brasil (2021, p.62).

Outro tipo de leishmaniose presente na América é a Leishmaniose Tegumentar (LT) na forma cutânea. Houve mudanças no modo de transmissão que antes era vista em animais silvestres que afetava os indivíduos em contato com as florestas, logo passou a ocorrer em zonas rurais, desmatadas e regiões periurbanas. É considerada uma doença negligenciada, difere alguns aspectos da visceral, e ao ser comparada com a raça/ cor branca, apresenta 18 e 3,4 vezes maior em indígenas e negros; afeta populações com condições precárias de moradia e mobilidade; analfabetismo; desnutrição e sistema imunológico comprometido (Brasil, 2021).

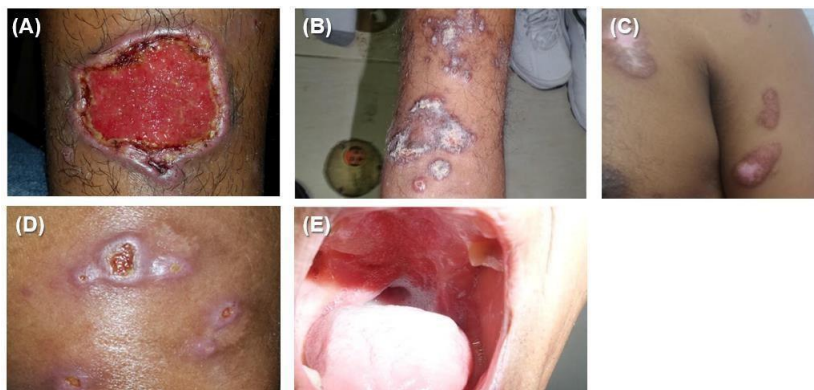
2.2.8. Sintomas clínicos

Os sintomas clínicos da leishmaniose podem variar dependendo da forma da doença (Figura 5), sendo classificados principalmente em três tipos: leishmaniose cutânea, leishmaniose mucocutânea e leishmaniose visceral (calazar)(Opas & Oms, 2018; Renata O. de A. Soares & Leon, 2014). Aqui estão os principais sintomas de cada forma:

- **Leishmaniose Cutânea:** Úlceras cutâneas: Uma das manifestações mais comuns da leishmaniose cutânea são as úlceras cutâneas que se desenvolvem no local da picada do vetor. Essas úlceras podem começar como pequenas pápulas ou nódulos que gradualmente se transformam em feridas abertas. Feridas com bordas elevadas: As úlceras frequentemente têm bordas elevadas e fundos irregulares, com uma tendência a se espalhar se não forem tratadas adequadamente. Cicatrização lenta: As feridas geralmente têm uma tendência a cicatrizar lentamente, podendo levar meses para se curarem completamente. Coceira e dor: Em alguns casos, as feridas podem causar coceira intensa e desconforto (de Vries & Schallig, 2022).
- **Leishmaniose Mucocutânea:** Úlceras nas mucosas: Além das úlceras cutâneas, a leishmaniose mucocutânea se caracteriza por lesões nas membranas mucosas, especialmente nas áreas do nariz, boca e garganta. Destruição dos tecidos: As lesões mucosas podem levar à destruição gradual dos tecidos, causando deformidades faciais e dificuldades respiratórias e de deglutição(Abadías-Granado et al., 2021).
- **Leishmaniose Visceral (Calazar):** Febre prolongada: A febre é um sintoma comum da leishmaniose visceral e pode ser prolongada, com picos febris frequentes. Fraqueza e fadiga: Os pacientes podem sentir fraqueza extrema e fadiga persistente. Perda de peso: A perda de peso acentuada é um sintoma característico. Aumento do baço e do fígado: A leishmaniose visceral pode causar o aumento significativo do baço (esplenomegalia) e do fígado (hepatomegalia). Anemia: A infecção pode levar a uma anemia grave devido à destruição das células vermelhas do sangue. Comprometimento imunológico: A leishmaniose visceral pode enfraquecer o sistema imunológico, tornando os pacientes mais suscetíveis a infecções secundárias. É importante ressaltar que os sintomas podem variar de pessoa para pessoa e que, em algumas situações, a

infecção pode ser assintomática. Caso haja suspeita de leishmaniose, é fundamental procurar atendimento médico para um diagnóstico preciso e um tratamento adequado (Scarpini et al., 2022).

Figura 5. Fotografias de membros com: (A) Leishmaniose cutânea: úlcera de braço de aspecto típico em paciente com *L. panamensis*. (B) Leishmaniose cutânea: braço L revelando doença difusa de CL Leishmaniose cutânea. (C) Aspecto esporotricóide do braço esquerdo Leishmaniose cutânea. (D) pequenas lesões satélites fora da placa/úlcera na perna direita. (E) Leishmaniose mucocutânea em paciente com *L. panamensis*



Fonte: (Mann et al., 2021)

2.2.9. Tratamento da leishmaniose

A prevenção baseia em medidas de proteção individual como mosquiteiros, telas finas nas janelas e portas; repelentes e roupas que protejam as áreas expostas; limpeza dos quintais e manutenção dos animais domésticos fora de casa (Vasconcelos et al., 2018). Também é importante que o município crie estratégias e parcerias para limpeza urbana como podas de árvores, praças, terrenos, eliminação e destinação adequada dos resíduos sólidos orgânicos (Ceará, 2020).

O tratamento da leishmaniose no Brasil é baseado na prevenção e medicações conforme representa a Tabela 1 e Figura 6. A escolha da medicação para o tratamento deve incluir a faixa etária, presença de gravidez, comorbidades e perfil de toxicidade das drogas. As medicações estão disponíveis na forma de antimoniato pentavalente Sb^{+5} , anfotericina B entre outros, de acordo com o Ministério da Saúde e Organização Panamericana de Saúde (Aguar; Rodrigues, 2017).

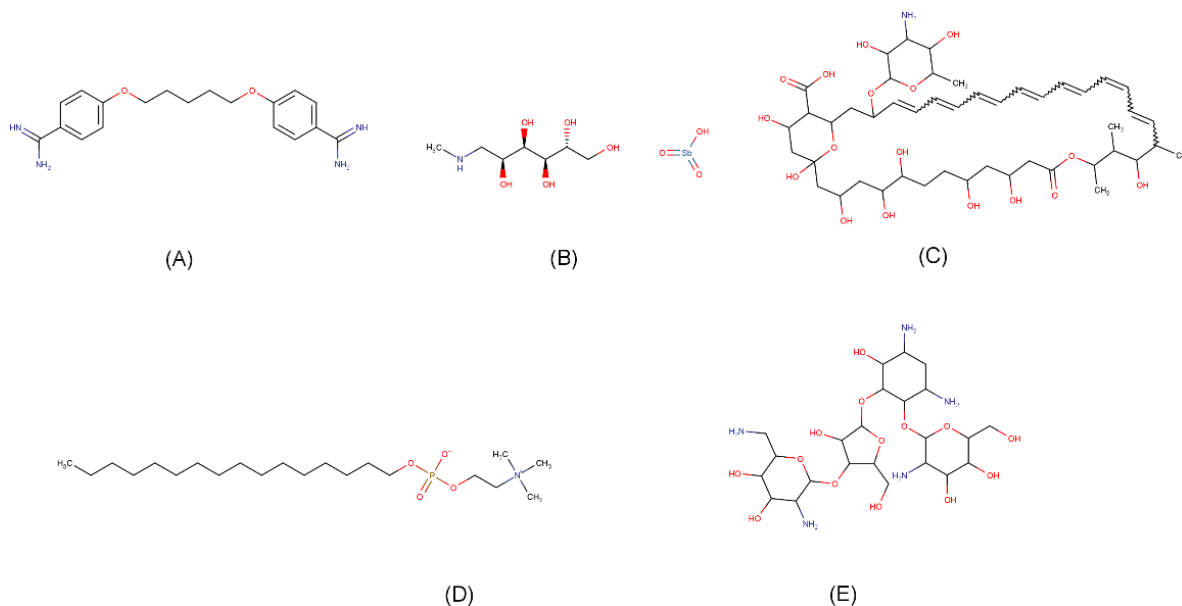
Para a descoberta de novos fármacos as estratégias utilizadas para o tratamento da leishmaniose são baseadas na inibição de proteínas chaves em processos bioquímicos para o crescimento e sobrevivência do protozoário. As vias metabólicas de nucleosídeos são fontes promissoras para a descoberta de novos fármacos, principalmente por suas enzimas e vias frequentemente diferirem das humanas. A sobrevivência dos protozoários do gênero *Leishmania* é altamente dependente das enzimas que catalisam as reações de hidrólise de nucleosídeos. Isto porque os

nucleosídeos são os responsáveis pela síntese de DNA e RNA, e também são utilizados na produção de energia. Portanto, eles são extremamente necessários para a sobrevivência de todo organismo vivo (De carvalho, 2019, p. 8).

Tabela 1. Medicamentos para o tratamento de Leishmaniose

Medicamento	Atividade	Administração	Referência
Pentamedina (A)	O mecanismo de ação da pentamidina não é claro, mas a mitocôndria foi considerada um importante alvo. Sugere-se que o composto penetra nos parasitos através de transportadores de aminoácidos (arginina e poliamina) e iniba a topoisomerase mitocondrial II.	Intra Muscular ou preferencialmente Intra Venoso	(Paula et al., 2003; Santiago et al., 2021)
Antimoniato de Meglumina (B)	Redução do Sb+5 a Sb+3 dentro do organismo; Apoptose, através da inibição da tripanotona redutase; Inibição da atividade da topoisomerase	VO	(Rodrigues et al., 2006)
Anfotericina B (C)	Quanto aos mecanismos de ação antifúngica da AFB, os antibióticos poliênicos atuam nas membranas celulares fúngicas interrompendo a permeabilidade e funções de transporte, dando forma aos poros na membrana em que o centro hidrofílico da molécula forma um canal iônico trans-membrana provocando sérias modificações no equilíbrio iônico, tais como a perda de potássio intracelular (RODRIGUES, 2019).	Via venosa	(Wortmann et al., 2010)
Miltefosina (D)	Morte celular por apoptose e inibição da citocromo-C oxidase, o que pode estar relacionado à morte de parasitos por apoptose	VO ou tópico	(Fundar & Olliaro, 2007)
Paromomicina (E)	Inibição da síntese de proteínas do protozoário ligando-se à subunidade ribossômica 30S, resultando no acúmulo de complexos ribossômicos anormais 30S50S, causando a morte celular	Intra muscular ou tópico	(Santiago et al., 2021)

Figura 6. Estruturas moleculares de medicamentos para o tratamento de Leishmaniose



Fonte: Autor (2023)

2.2.9.1. Pentamidina

Em 1940, Kirt e MacDonald introduziram a pentamidina como tratamento pioneiro para a leishmaniose na sua forma visceral. Existem dois sais de pentamidina disponíveis: o isotionato de pentamidina (comercializado como Pentamidina® nos EUA e Europa) e o mesilato de pentamidina (disponível apenas na Europa sob a marca Lomidine®). Estes dois compostos diferem. No que diz respeito à eficácia no tratamento da leishmaniose causada por *L(V)guyanensis*, os índices de cura variam. A administração de doses totais de pentamidina de 1440mg resulta em índices de cura de 95%. Já a pentamidina isotionato a uma dose total de 600mg apresenta um índice de cura de 89,5%, enquanto o mesilato de pentamidina, em doses totais de 720mg, também apresenta índice de cura de 89,5% (Paula et al., 2003; Santiago et al., 2021).

A pentamidina apresenta diversos efeitos secundários irreversíveis, como diabetes mellitus insulino dependente, cardiotoxicidade, hipotensão e efeitos gastrointestinais. Além disso, tem sido associada à indução de diabetes mellitus insulino-dependente (Santiago et al., 2021). Os efeitos colaterais da pentamidina podem ser classificados como imediatos e tardios. Entre os efeitos imediatos, estão hipotensão, náuseas, vômitos e síncope. Os efeitos sistêmicos

no metabolismo da glicose também são notáveis, incluindo hipoglicemia, que afeta até 8% dos casos, e efeito diabetogênico, que se manifesta em estágios mais tardios, atingindo 5% dos casos. Este efeito diabetogênico inclusive foi testado no tratamento do insulínoma maligno. Além disso, um efeito comum é a alteração renal, ocorrendo em até 23% dos casos. No contexto do tratamento da leishmaniose, alguns desafios surgem. O custo elevado do tratamento, a administração frequentemente injetável das drogas e a toxicidade medicamentosa são fatores limitantes. Isto é particularmente preocupante considerando o aumento da endemia da leishmaniose (Paula et al., 2003).

2.2.9.2. Antimoniato de meglumina

No tratamento medicamentoso da leishmaniose no Brasil, os compostos antimoniais desempenham um papel fundamental e são apresentados na forma de sais trivalentes, conforme diretrizes do Ministério da saúde. Nesse sentido, a droga de primeira escolha é os derivados pentavalentes (Sb^{+5}), e estão disponíveis na configuração de Stibogluconato de sódio e o antimoniato-N-metil glucamina, por sua vez, a glucamina é disposta em ampolas de 5 ml contendo 405mg de Sb^{+5} ($1 \text{ ml} = 81\text{mg}$ de Sb^{+5}) que contém 1,5 g do antimoniato bruto (Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, 2017).

Em relação ao uso frequente do antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose, é importante considerar a possibilidade de problemas colaterais. Entre os efeitos adversos potenciais destacam-se reações no local da injeção, como dor, inchaço e vermelhidão. Além disso, reações cutâneas, como erupções, coceira e urticária, podem ocorrer em resposta ao medicamento. Distúrbios gastrointestinais, como náuseas e vômitos, também podem manifestar-se como efeitos colaterais. Dores musculares e articulares são outros possíveis problemas associados ao uso do antimoniato de meglumina. A utilização prolongada desse medicamento pode ocasionar alterações nos testes de função hepática, indicando potenciais impactos no fígado. Em casos raros, o medicamento pode desencadear arritmias cardíacas, afetando o ritmo dos batimentos cardíacos. Pancitopenia, caracterizada pela diminuição das células sanguíneas, pode ocorrer em alguns pacientes. A função renal também pode ser afetada, resultando em distúrbios relacionados aos rins e à excreção de urina. O uso contínuo do medicamento pode influenciar os níveis de eletrólitos no organismo, como sódio, potássio e cálcio. Reações de hipersensibilidade graves, embora raras, podem surgir, exigindo pronta

atenção médica. É importante ressaltar que nem todos os indivíduos submetidos ao tratamento experienciarão esses problemas colaterais, sendo que a maioria dos pacientes tolera bem a terapia. No entanto, é imprescindível comunicar quaisquer efeitos colaterais ao médico para possibilitar o monitoramento adequado e ajustes na terapia, quando necessário (Esfandiarpour et al., 2012; Lyra et al., 2016).

2.2.9.3. Anfotericina B

O nome "anfotericina" deriva da característica anfotérica da sua estrutura molecular, que permite a formação de sais solúveis tanto em meios ácidos quanto em meios básicos devido à presença de grupos carboxílicos e aminas ionizáveis. Esse arranjo resulta em um composto zwitteriônico. A Anfotericina B (AFB) é um antifúngico pertencente ao grupo dos poliênos, derivados de culturas de *Streptomyces*. Suas estruturas se baseiam em dados de cristalografia de Raio-X de N-iodoacetil anfotericina B em cristais de tetrahidrofurano monohidratado. A molécula é composta por 47 átomos de carbono que formam um anel macrocíclico fechado por lactonização. Uma parte da cadeia possui duplas ligações conjugadas não substituídas, enquanto a outra extremidade contém uma cadeia com 7 hidroxilas livres. Essa dualidade confere ao fármaco uma natureza anfífilica. Adicionalmente, a AFB apresenta dois grupos com capacidade de protonação e desprotonação, resultando em variações de carga com o pH da solução. Em meios ácidos, o grupo amino é protonado, gerando um cátion, enquanto em meios básicos, o grupo ácido fica desprotonado, adquirindo uma carga negativa. A anfotericina B desoxicolato tem efeito na leishmaniose *in vitro* com destruição de leishmanias intra e extracelular interferindo no episterol na membrana do parasito. Tem contraindicação em indivíduos com insuficiência renal e hipersensibilidade aos componentes, marcado por efeitos colaterais com tremores, calafrios, hipopotassemia, hipotensão e cianose. Inicialmente a anfotericina B lipossomal é semelhante ao desoxicolato, contudo, a formulação é encapsulada dentro de lipossomos. Esse encapsulado reduz os efeitos colaterais e é utilizada em casos mais graves e apresenta maior eficácia na leishmaniose visceral (Claros et al., 2017; De Araújo Batista et al., 2021). Quanto a solubilidade e toxicidade da anfotericina b, afirma Rodrigues (2019, p. 27) que:

Como consequência da sua natureza anfífilica, zwitteriônica e a distribuição assimétrica de grupos hidrófilos e hidrófobos a AFB é fracamente solúvel em água e em muitos solventes orgânicos. A sua solubilidade em água a pH fisiológico (pH 6-7) é menor do que 1,0 mg/mL, mas é solúvel em água a um pH abaixo de 2,0 ou superior a 11,0. No entanto, nestas condições de pH extremo AFB não é estável.

As consequências da baixa solubilidade da AFB na água são o comprometimento da administração mediante a via oral, recomendando-se então a administração lenta em modo de suspensão micelar via endovenosa (RODRIGUES, 2019). A anfotericina B clássica é efetiva na forma mucosa de leishmaniose, mas muito tóxica. Seu uso é limitado por suas reações adversas, incluindo anafilaxia, trombocitopenia, dor generalizada, convulsões, calafrio, febre, flebite, anemia, anorexia, diminuição da função tubular renal e hipocalcemia em um terço dos pacientes (Guimarães et al., 2021).

De acordo com o estudo de Rodrigues (2019, p. 28):

A AFB é a droga leishmanicida mais potente disponível comercialmente, tendo ação tanto na forma promastigota como amastigota, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. No entanto, a sua utilização clínica é dificultada pelos efeitos secundários relacionados com a dose, especialmente a nefrotoxicidade e pela baixa solubilidade em água. Inúmeras tentativas têm sido feitas para desenvolver melhores fármacos a base de AFB, tais como: AFB solubilizada com desoxicolato de sódio (Fungizone®) e formulação lipossomal (AmBisome®). O Fungizone® é muitas vezes ineficaz para pacientes imunocomprometidos.

2.2.9.4. Miltefosina

O miltefosina é um medicamento amplamente empregado no tratamento tanto da leishmaniose visceral quanto tegumentar, ocasionadas pelo parasita do gênero *Leishmania*. No entanto, assim como ocorre com a maioria dos fármacos, o Miltefosina pode gerar efeitos colaterais em indivíduos submetidos ao tratamento da doença. Dentre os efeitos adversos mais frequentes ligados à utilização do Miltefosina, encontram-se questões gastrointestinais, como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal. Ademais, reações dermatológicas podem se manifestar, incluindo irritação cutânea, coceira e rash cutâneo (erupção na pele). Mucosite, uma inflamação das mucosas, e ulcerações orais também podem ocorrer em determinados casos. No âmbito do sistema nervoso, pacientes podem experimentar tontura, sonolência, insônia e alterações de humor. A fraqueza muscular é outro efeito que pode ser observado em algumas pessoas sob o uso deste medicamento. É fundamental enfatizar que a maioria desses efeitos colaterais, em geral, é de natureza leve a moderada e tende a diminuir após o término do tratamento com Miltefosina. Contudo, em situações mais graves, é imperativo comunicar prontamente o médico responsável pelo tratamento para avaliação e orientações adequadas. Além disso, compartilhar todas as outras medicações em uso com o médico é essencial para prevenir possíveis interações medicamentosas. A decisão de utilizar o Miltefosina ou qualquer outro medicamento deve ser embasada em uma avaliação detalhada dos riscos e benefícios, conduzida por um profissional de saúde qualificado. Apenas o médico tem a capacidade de

determinar a pertinência do Miltefosina para o caso do paciente e de monitorar sua saúde ao longo do tratamento, garantindo, assim, o melhor cuidado possível (Sreedharan & Rao, 2023).

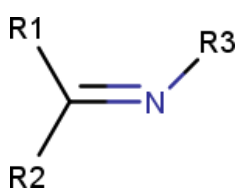
2.2.9.5. Necessidade de novas terapias

Desenvolver uma vacina ou medicamentos eficazes contra a leishmaniose para uso humano é um desafio complexo devido à necessidade de segurança, eficácia e acessibilidade. A alta incidência da doença em países em desenvolvimento dificulta a alocação de recursos para pesquisa e infraestrutura. Embora nenhuma vacina humana tenha sido oficialmente registrada, duas foram testadas em ensaios clínicos. Uma vacina de primeira geração, feita com leishmanias autoclavadas, mostrou-se promissora em um estudo de fase II no Sudão. A Química Medicinal, que desenvolve medicamentos, utiliza métodos computacionais como a Triagem Virtual para identificar compostos potenciais, otimizando recursos e considerando propriedades moleculares e toxicidade. Estratégias farmacêuticas específicas, como lipossomas, nanopartículas, síntese de compostos ou reaproveitamento de moléculas com outros fins, também são exploradas para direcionar tratamentos, reduzir efeitos adversos e melhorar a biodisponibilidade, incluindo a administração oral (Mattos, 2021; Santiago et al., 2021).

3. BASES DE SCHIFF

As bases de Schiff tratam-se de compostos com aplicabilidade em uma variedade de domínio de estudos multidisciplinares, são caracterizados por uma ligação dupla ligando átomos de carbono e nitrogênio, no qual está contido o grupo azometina ou imina ($C=N$) e pode ser obtido na combinação de uma variedade de substituintes de alquila ou arila. Segundo as recomendações da IUPAC bases Schiff são definidos como compostos químicos (iminas) contendo um grupo hidrocarbonila no átomo de nitrogênio $R_2C=NR'$, são considerados por muitos como sinônimos de azometínicos (Raczuk et al., 2022). Como as bases de Schiff são uma classe de compostos com fórmula geral $RR'CRN''$ obtidos mediante a condensação de aldeídos e cetonas com aminas primárias, com anilinas, com eliminação de água e que geralmente são produzidas por meio da utilização de aldeídos alifáticos usados como intermediários nas diversas reações de sínteses orgânicas, o radical R pode pertencer tanto a um grupo alquil ou aril, entretanto, as bases de Schiff que são substituintes aril possuem relativa estabilidade se comparadas com as bases de Schiff de aldeídos alifáticos (Andino, 2021; Barbosa, 2018; Azevedo, 2021).

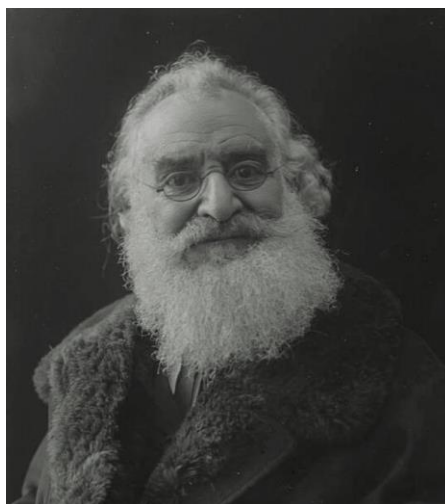
Figura 7. Representação da estrutura geral de uma base Schiff sendo R1, R2 e/ou R3 pode ser um alquil ou um Aril



Fonte: Autor (2023)

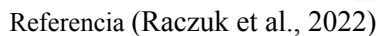
Recebem este nome por conta da homenagem prestada ao químico da Alemanha chamado de Ugo (Hugo) Schiff, cuja fotografia representa na Figura 8, e sua façanha se deu em ser o pioneiro a reportar sua síntese no ano de 1864, estas que são obtidas comumente através da reação de condensação de uma amina primária e um carbonil ativo (LIRA, 2022).

Figura 8. Ugo (Hugo) Joseph Schiff 1834 - 1915



Fonte: www.scentspiracy.com/blog/schiff-bases

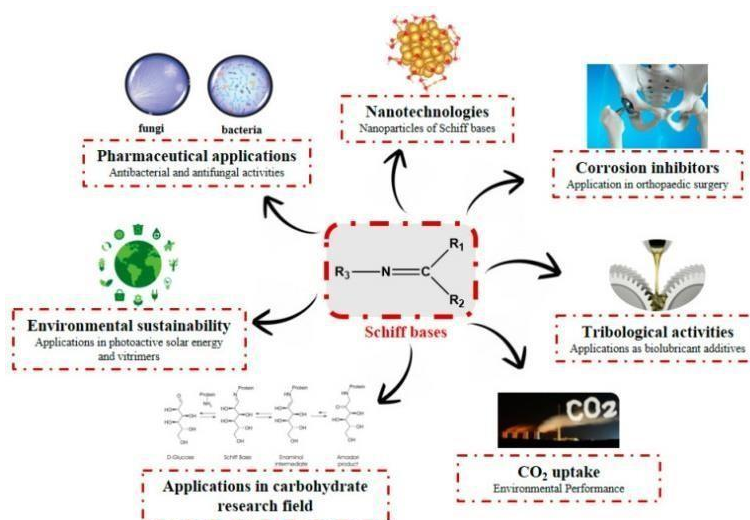
Figura 9: Reação de transformação Base Schiff



3.1. Aplicabilidades

As bases de Schiff (SBs) têm diversas aplicações em química analítica, inorgânica e orgânica, sendo utilizadas como corantes, catalisadores, estabilizadores de polímeros e quimiossensores de luminescência. Também são empregadas como catalisadores na captura de CO₂, adicionadas a biolubrificantes e propostas para usos em energia solar (Ceramella et al., 2022).

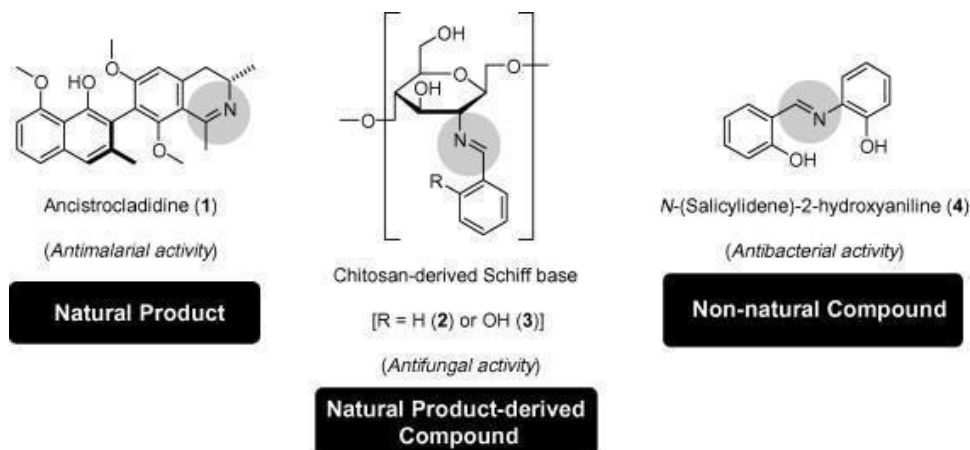
Figura 10. Aplicabilidades de base Schiff



Fonte: Ceramella et al., 2022

Além disso, possuem amplas aplicações farmacológicas e biológicas, incluindo atividades antimaláricas, antiproliferativas, analgésicas, anti-inflamatórias, antivirais, antipiréticas, antibacterianas e antifúngicas, destacando a importância desta classe de compostos. Este são presentes também em compostos naturais com atividades biológicas como representa (Santiago et al., 2021) a Figura 12 a seguir:

Figura 12. Exemplos de bases de Schiff bioativas (grupo imina ou azometina na forma sombreado)



Fonte: C. M. Da Silva et al., 2011

3.2. Potencial como medicamento

As bases Schiff têm sido alvo de pesquisas devido às suas propriedades químicas e interações com biomoléculas, despertando o interesse de cientistas em diversas áreas. No entanto, é crucial ressaltar que, embora tenham sido investigadas por suas possíveis aplicações terapêuticas, seu desenvolvimento e uso clínico são temas complexos que envolvem vários fatores, como eficácia, segurança e estudos clínicos rigorosos. Fonkui et al. (2018) também enfatizam o interesse que as bases Schiff têm gerado entre os cientistas devido às suas múltiplas aplicações, incluindo uso como corantes, agentes quelantes e protótipos para o desenvolvimento de antibióticos. Dentre as áreas em que as bases Schiff têm sido consideradas como potenciais medicamentos, destacam-se:

- Antimicrobianos: Algumas bases Schiff mostraram atividade antimicrobiana, podem ser exploradas como alternativas aos antibióticos tradicionais. A versatilidade estrutural e possibilidade de complexos estáveis, partindo dos catalisadores até fármacos antibactericidas, antifúngicas e antitumorais (LIRA, 2022)
- Anticancerígenos: Podem ser projetadas para se ligar seletivamente a células cancerosas ou inibir processos bioquímicos essenciais para o crescimento e sobrevivência das células tumorais. Segundo Azevedo (2021, p. 25) “a interação entre complexos metálicos com bases de Schiff e o DNA podem contribuir para o avanço no tratamento contra o câncer”, algo que é possível graças a possibilidade de ligação – por intercalação ou de forma eletrostática – entre os complexos e o DNA, promovendo a clivagem do mesmo, possibilitando a ocorrência mediante três mecanismos, ou seja: o hidrolítico, oxidativo e o (Azevedo, 2021).
- Antioxidantes: Algumas bases Schiff possuem propriedades antioxidantes, o que significa que podem ajudar a proteger as células contra os danos causados pelos radicais livres. Isso é importante para reduzir o estresse oxidativo, associado a várias doenças, incluindo doenças neurodegenerativas e envelhecimento (Teran *et al.*, 2019).
- Agentes Anti-inflamatórios: Alguns estudos exploraram o potencial das bases Schiff como agentes anti-inflamatórios. Elas podem ser projetadas para inibir enzimas e vias

inflamatórias envolvidas em doenças inflamatórias crônicas. (Andino, 2021; Barbosa, 2018; Azevedo, 2021).

- Agentes Neuroprotetores: Dadas suas propriedades antioxidantes e potencial de interação com biomoléculas, as bases Schiff também têm sido investigadas como possíveis agentes neuroprotetores, com o potencial de ajudar a prevenir ou atenuar danos cerebrais em condições como doenças neurodegenerativas (Yuldasheva et al., 2022).
- Agentes Antidiabéticos: Algumas bases Schiff foram avaliadas quanto à sua capacidade de influenciar os níveis de glicose no sangue e interagir com enzimas envolvidas no metabolismo da glicose, levando a possíveis aplicações no tratamento da diabetes (Afzal et al., 2021).

3.3.A base de schiff e a leishmania

A leishmaniose continua a ser uma preocupação significativa na área da saúde, devido às limitações dos tratamentos existentes, que envolvem altos custos, toxicidade elevada e a emergência de resistência aos medicamentos (BASTOS, 2012).

Nas últimas seis décadas, a pesquisa voltada para o tratamento da leishmaniose tem sido predominantemente centrada nos antimoniais pentavalentes, mas essa tendência está gradualmente mudando à medida que a necessidade de medicamentos de menor custo e com efeitos adversos menos agressivos se torna mais evidente (Taha et al., 2020).

A resistência crescente aos antimoniatos tem se tornado uma preocupação urgente, demandando a descoberta de novas drogas para o tratamento (Silva; Alves, 2014). O tratamento da leishmaniose enfrenta um cenário problemático, e é crucial buscar novos fármacos experimentais com efeitos colaterais mínimos e menor tendência à resistência (Soares e Leon, 2014).

Nesse contexto, as bases de Schiff desempenham um papel significativo nas novas pesquisas e descobertas relacionadas a componentes que podem auxiliar no desenvolvimento de formulações inovadoras para o tratamento da leishmaniose, graças às suas características farmacológicas (Taha et al., 2020) Elas representam uma alternativa promissora aos fármacos convencionais para a leishmaniose devido às adversidades associadas aos tratamentos convencionais e ao desenvolvimento de resistência. As bases de Schiff abrem caminho para exploração de aplicações variadas, desde nanomateriais até quimioterápicos e desenvolvimento

de novos medicamentos, devido à diversidade de estruturas que estão sendo investigadas (Teran et al., 2019).

No estudo realizado por Teran et al. (2019) as bases de Schiff avaliadas para a Leishmaniose Mexicana na forma promastigota apresentaram diferentes níveis de eficácia. Duas delas, a 5 e a 3f, mostraram ser mais eficazes, apresentando características como extensa conjugação imina e grupos funcionais específicos. No entanto, apesar dessa eficácia, sua alta citotoxicidade inviabilizou sua aplicação direta.

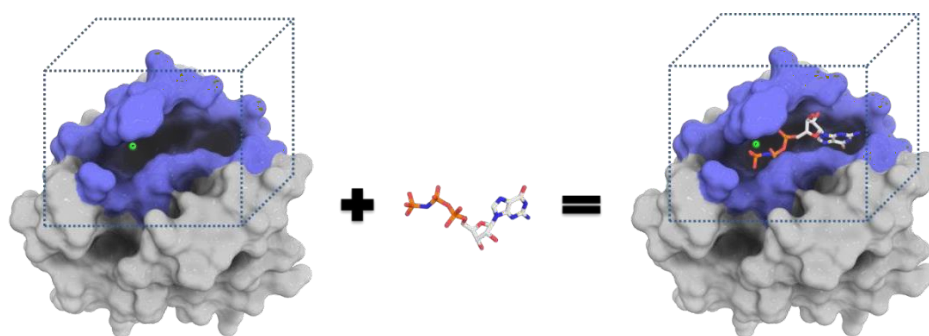
Em outro experimento, a base de Schiff N, N'-bis(salicilideno)-1,2-fenilenodiamina, conhecida como Salofen, foi estudada em promastigotas da *L. infantum chagasi* em diversas concentrações após 24 horas de incubação. Resultados mostraram que concentrações de 15 mg inibiram quase completamente o crescimento dos promastigotas, enquanto concentrações entre 2,5 e 10 mg causaram cerca de 80% de morte celular, demonstrando uma eficácia satisfatória (Soriano, 2017). Esses estudos refletem a importância contínua da investigação das bases de Schiff como potenciais candidatas para o desenvolvimento de tratamentos alternativos para a leishmaniose, com a necessidade de equilibrar eficácia, toxicidade e segurança em sua aplicação clínica.

4. FERRAMENTAS COMPUTACIONAIS PARA DESENVOLVIMENTO DE INIBIDORES

4.1. *Docking* molecular

O *Docking* molecular é uma técnica computacional utilizada na área da bioinformática e química computacional para prever como uma proteína interage com um ligante, que pode ser uma pequena molécula, íon ou outra molécula biológica. Essa técnica é especialmente útil para entender as interações entre proteínas e ligantes, como drogas potenciais, substratos enzimáticos, inibidores, entre outros (Meng et al., 2011). A metodologia utilizando proteína-ligando envolve a previsão da geometria e da energia de ligação entre uma proteína-alvo (como uma enzima ou receptor) e um ligante (uma molécula que se liga à proteína-alvo). O objetivo é encontrar a conformação mais provável na qual o ligante se liga à proteína, bem como avaliar a força dessa interação conforme a Figura 13 (Vieira et al., 2022).

Figura 13. Representação da proteína e potencial inibidor



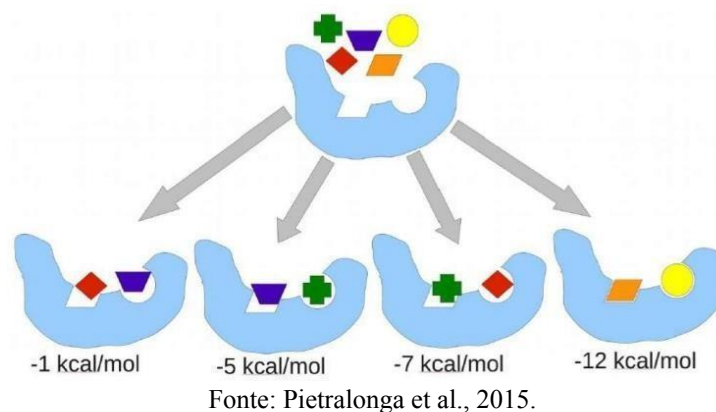
Fonte: <https://dockthor.lncc.br/v2/>

Isso é importante para entender como a proteína e o ligante se encaixam espacialmente e como suas interações químicas influenciam a atividade biológica. O processo de *docking* molecular geralmente envolve os seguintes passos: Preparação da proteína: A estrutura tridimensional da proteína-alvo é obtida por meio de técnicas experimentais, como cristalografia de raios X ou ressonância magnética nuclear (RMN), ou por modelagem computacional (Morris et al., 2009). Desta forma a metodologia utiliza os métodos de:

- a) Preparação do ligante: A estrutura tridimensional do ligante é obtida, muitas vezes por meio de bancos de dados ou de simulações computacionais. Geração de conformações: múltiplas conformações do ligante são geradas para considerar diferentes orientações possíveis em relação à proteína (Meng et al., 2011).

- b) *Docking* propriamente dito: Algoritmos de *docking* são usados para calcular as posições e orientações mais prováveis do ligante na cavidade da proteína. Esses algoritmos avaliam a energia de interação entre o ligante e a proteína para prever a conformação de maior afinidade (Vieira et al., 2022).
- c) Análise e seleção: As conformações resultantes são analisadas e classificadas com base na energia de ligação calculada. As conformações com menor energia são consideradas mais prováveis (Meng et al., 2011), conforme representa a Figura 14.
- d) Validação experimental: As melhores conformações previstas podem ser selecionadas para validação experimental, como ensaios de ligação ou testes de atividade biológica, para confirmar a eficácia da interação (Vieira et al., 2022).
- e) O *docking* molecular é uma ferramenta poderosa para auxiliar na descoberta de novos medicamentos, uma vez que permite a previsão de como determinada molécula pode interagir com uma proteína-alvo. No entanto, é importante notar que as previsões do *docking* podem conter incertezas e limitações, e os resultados devem ser interpretados com cautela e, idealmente, validados experimentalmente (Meng et al., 2011).

Figura 114. Ilustração do modelo simplificado de chave-fechadura da atividade de enzimas



5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GERAL

Investigar as potencialidades das bases de Schiff como uma abordagem inovadora na terapêutica da leishmaniose. Diante das limitações dos tratamentos convencionais, caracterizados por toxicidade, altos custos e resistência, busca-se identificar alternativas terapêuticas eficazes e acessíveis. A análise computacional dessas bases visa reforçar a identificação de compostos promissores, evidenciando a viabilidade dessa abordagem. Dessa forma, o estudo contribuirá para a exploração das bases de Schiff no tratamento da leishmaniose, estimulando pesquisas futuras em direção a soluções terapêuticas inovadoras e promissoras

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Descrever a incidência da leishmaniose no Brasil;
- ✓ Conhecer os principais tipos de leishmaniose;
- ✓ Simulações de *Docking* Molecular para Bases Schiff como inibidores da Tripanotiona redutase de *Leishmania infantum*

6. MATERIAIS E MÉTODOS

A abordagem da revisão é do tipo bibliográfico, integrativo e descritivo, com abordagem qualitativa. A identificação e a seleção dos estudos deram-se por meio de uma leitura exploratória das publicações científicas indexadas na base de dados disponíveis na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) indexadas nas seguintes bases de dados: MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, e SciELO - Scientific Electronic Library Online; PUBMED - National Library of Medicine ; Google acadêmico e Science Direct.

Os descritores controlados e não – controlados que foram utilizados na busca estão presentes na lista dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e MeSH: base de schiff /”schiff bases”; leishmania / “leishmania”. E em outras bases de dados complementou - se com palavras-chaves como: atividades biológicas; medicamentos; tratamentos.

Os critérios de inclusão para compor este estudo foi selecionar artigos segundo o tema abordado, artigos obtidos na íntegra, redigidos em português, inglês e espanhol, com perspectiva temporal nos últimos 10 anos. Neste viés, os artigos foram identificados e selecionados para compor a pesquisa de acordo com os critérios de inclusão. Foram excluídos do estudo publicações consideradas com artigos duplicados nas bases de dados e publicações que após lido o título e resumo não se adequam a temática proposta e o tempo delimitado.

A coleta de dados foi dividida em três momentos: o primeiro consiste na busca sobre leishmaniose (definição, epidemiologia, classificação e tratamento). O segundo momento é marcado pela busca de materiais acerca das bases de schiff (definição, síntese, atividades biológicas). E o terceiro momento é a relação entre leishmaniose e as descobertas da atividade biológica das bases de schiff anti-leishmania. Assim, foram excluídos os materiais científicos que não atenderam os objetivos do estudo, artigos incompletos e a delimitação do tempo.

Para a apresentação dos resultados deste estudo, optou -se por apresentar numericamente os dados dos artigos identificados nas diferentes bases de dados. Por meio de busca eletrônica foram encontradas 107.686 publicações no total. Após aplicação dos filtros listados nos critérios de inclusão (metodologia) identificou-se 13,339 artigos. Estes dados estão apresentados de forma detalhada na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos artigos encontrados segundo base de dados e estratégias de buscas realizadas

BASES DE DADOS	PALAVRAS-CHAVE	ARTIGOS ENCONTRADOS	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO
Medline, Lilacs – via BVS	“Bases Schiff” AND “Leishmaniosis”	4.167	2.881
Google Acadêmico	“Bases Schiff” AND “atividades biológicas”	9.209	4.984
Scielo	Bases Schiff” AND “Leishmaniosis	8.750	1.892
Science Direct	“Schiff bases” AND “Leishmaniosis”	39.036	1.986
Pubmed	“Schiff bases” AND “Leishmaniosis”	44.985	1.650
Ministério da Saúde	“Leishmaniose”	14	11
		107.700	13.350

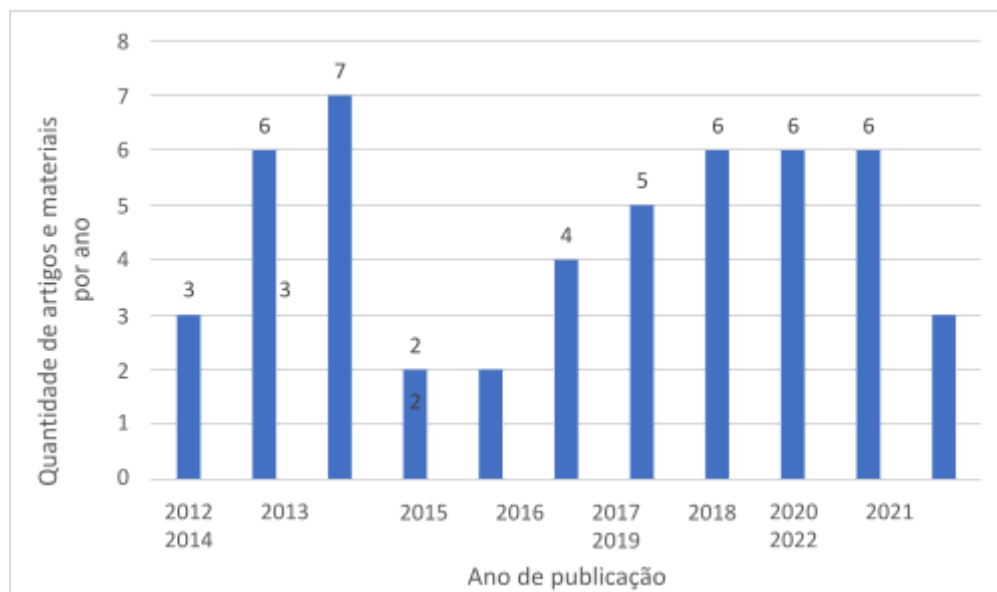
Fonte - Própria do Autor (Goiânia, 2022).

A amostra inicial foi composta por 13.350 estudos analisados através da leitura dos títulos, dos quais 84 foram selecionados para análise dos resumos. Dessa amostra selecionada, 41 artigos foram excluídos após leitura na íntegra, sendo 10 publicações duplicadas nas bases de dados, 12 indisponíveis na íntegra, 9 não atendia o objetivo do estudo e 10 não atendia o tempo. Finalizada a leitura dos títulos e resumos, 50 artigos foram selecionados para a análise.

Dentre os artigos e materiais que compõem o estudo apresenta uma diversidade de revistas atuantes com um total de 22, como virtual química; clinic.microbio; ciências químicas farmacêuticas; biomedicina e farmacoterapia; bras. Epidemiol.

Vale ressaltar que à princípio algumas publicações foram selecionadas para análise por conter as palavras-chave estabelecidas nos métodos, porém após a leitura dos resumos este não se tratava da temática central desta revisão. A seguir, a Figura 13 completará a descrição dos achados deste estudo conforme o ano e as bases de dados utilizadas nas buscas.

Figura 12. Gráfico de distribuição de quantidade de artigos referente aos anos de publicação



Fonte - Próprio autor (Goiânia, 2022).

Nessa perspectiva, percebe-se que os estudos acerca do tema no Brasil e no mundo tem sido limitado, pelo interesse principalmente das empresas farmacêuticas em desenvolver novas fórmulas, mesmo tendo em vista que o tratamento para leishmaniose é marcado por alta toxicidade, resistência e alto custo, sendo necessário e importante desenvolver novos medicamentos que garanta o tratamento e uma melhor qualidade de vida. Os anos com maiores publicações foram 2013, 2014, 2018, 2019, 2020 e 2021.

E observa que o interesse acerca da temática vem crescendo gradativamente devido a necessidade urgente de novas medicações para o tratamento da leishmaniose, visto que as resistências as medicações têm crescido de forma intensifica e os efeitos adversos impõe risco aos pacientes. Portanto, foram realizadas pesquisas exploratórias sobre as perspectivas da busca de novas substância, grupo funcionais com associação com outras medicações e as bases de Schiff com suas atividades biológicas.

6.1. Preparação de arquivos (input) para modelagem molecular

6.1.1. Obtenção e preparação das estruturas químicas 3D

As estruturas dos compostos de base Schiff foram obtidos no banco de dados PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), selecionando os 32 primeiros baixados em formato .sdf, inicialmente preparados com o software Biovia Discovery Studio (<https://3ds.com/products->

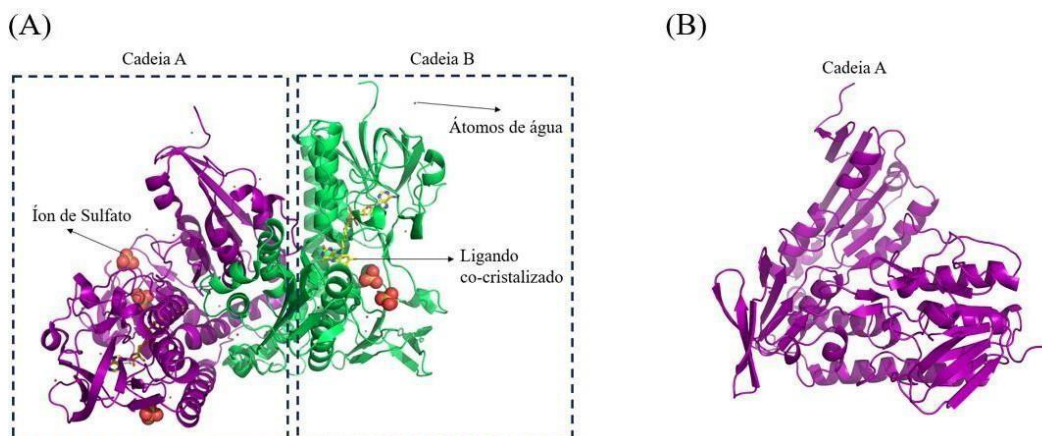
[services/biovia/products](https://services.biovia/products)) e utilizando o programa AutoDock 4.2.6 (<https://autodock.scripps.edu/download-autodock4/>) para obtenção em formato .pdbqt para as conformações do *docking* e visualização com programa Pymol 2.5.4. (<https://pymol.org/2/>).

6.1.2. Modelação da estrutura da proteína

A estrutura molecular da enzima foi obtida a partir do banco de dados PDB (Protein Data Bank), acessível por meio da base de dados Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). A estrutura em questão possui o código PDB 2JK6 e corresponde à Tripanotiona Redutase de *Leishmania infantum*, sem a presença de mutações. Além disso, foi também analisada a estrutura do complexo da Tripanotiona Redutase com NADPH e Sb (III), onde o Sb (III) exerce papel ativo e expressa a inibição. Esse estado de ativação do Sb (III) é notório por ser alcançado após a biorredução, o que o torna um componente eficaz no tratamento da leishmaniose visceral, usando antimoniais pentavalentes que inibem *in vivo* células intactas (Baiocco et al., 2009). O arquivo foi preparado segundo (Leimann et al., 2023), com a limpeza das linhas de não interesse da enzima:

- a) Deletar subunidades
- b) Ligandos co-cristalizados
- c) Moléculas de águas
- d) HETATM
- e) TER
- f) COONECT
- g) MASTER

Figura 13. Representação da cadeia sem preparo (A) e após os processos de limpeza da enzima (B).



As cargas de Kollman foram calculadas com adição de átomos de hidrogênio e salvo em formato .pdbqt utilizando o programa AutoDockTools 4.2.6 (Morris et al., 2009)

6.1.3. *Docking* Molecular

O AutoDock Vina (<https://vina.scripps.edu/>) é um software utilizado para simulações de *docking* molecular, que é uma técnica usada para prever como uma enzima interage com um ligante. O programa foi desenvolvido como uma evolução do AutoDock original, com melhorias significativas em termos de precisão e eficiência na predição das interações entre enzimas e ligantes (Trott & Olson, 2010), suas funcionalidades principais incluem:

1. *Precisão no Docking*: O AutoDock Vina emprega algoritmos avançados para explorar várias conformações possíveis do ligante dentro da enzima. Isso ajuda a encontrar as posições e orientações mais prováveis para a interação (Davis et al., 2010).
2. *Busca Global e Local*: O programa utiliza uma combinação de busca global e busca local para otimizar a posição e orientação do ligante na enzima. Isso aumenta a probabilidade de encontrar conformações de ligação de alta afinidade (Eberhardt et al., 2021).
3. *Modelagem de Energia*: O software calcula a energia de interação entre a enzima e o ligante, levando em consideração diferentes fatores, como energia intermolecular, eletrônica e estérica. Isso ajuda a estimar a força da interação entre as moléculas (Trott & Olson, 2010).

Seus dados de entrada são a enzima e ligante em formato .pdbqt e o ficheiro com as configurações de simulação, localização do sítio ativo e tamanho da caixa pode ser representada na Figura 16:

Figura 14. Representação do sítio ativo da estrutura PDB 2jk6, $x = 29.416$, $y = 50.325$ e $z = -2.014$ com uma caixa de dimensões $x = 30 \text{ \AA}$, $y = 30 \text{ \AA}$ e $z = 30 \text{ \AA}$.



Fonte: Autor (2023)

6.2. Análise de Resultados

O PLIP, ou "Protein-Ligand Interaction Profiler", é um serviço online (<https://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>) que foi desenvolvido para auxiliar na análise de interações entre enzimas e ligantes em estruturas tridimensionais. Especificamente, ele é usado para identificar e visualizar as interações não covalentes relevantes que ocorrem entre enzimas e seus ligantes associados. O objetivo do PLIP é facilitar a compreensão das complexas interações entre enzimas e ligantes, o que é essencial em áreas como bioinformática estrutural e pesquisa de descoberta de medicamentos. A ferramenta automatiza o processo de detecção de diferentes tipos de interações moleculares que podem ocorrer entre as duas moléculas, como ligações de hidrogênio, contatos hidrofóbicos, empilhamento pi, entre outras (Salentin et al., 2015) para posteriormente visualização no software Pymol 2.5.4.

Para obtenção das informações ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) utilizando modelos matemáticos previamente treinados e realizar correlação de informações entre esses compostos utilizou-se a ferramenta DataWarrior 5.5.0 (<https://openmolecules.org/datawarrior/>) para análise e visualização de dados químicos e biológicos (Sander et al., 2015), conforme representa a Figura 17:

Figura 15. Aplicabilidades DataWarrior



Fonte: Autor (2023)

7. RESULTADOS E DISCUSSÕES

7.1. Revisão Bibliográfica

No Quadro 1 apresentado, são abordadas as características essenciais dos artigos incorporados no estudo, contemplando os autores, o ano de publicação e as principais descobertas destes estudos. Por meio desta análise, busca-se uma compreensão mais completa do panorama de pesquisas investigadas, permitindo a identificação de tendências, avanços e conclusões significativas no campo de estudo da leishmaniose. O Quadro 1 fornece síntese eficiente das informações-chave presentes nos artigos selecionados, contribuindo para a organização e interpretação dos dados de maneira acessível e concisa.

Quadro 1. Características dos artigos incluídos no estudo, de acordo com os autores, ano de publicação e principais achados

Autores (ano)	Títulos	Principais Achados
(Claros et al., 2017)	Leishmaniose visceral no Brasil: artigo de revisão	A leishmaniose visceral é uma zoonose endêmica que readquiriu importância médica pelos efeitos adversos provocados pelo antomônios.
(Franklin et al., 2019)	Perfil epidemiológico dos casos de leishmaniose tegumentar americana no estado do maranhão no período de 2015 a 2017	O Brasil é considerado o terceiro país com a maior incidência em todo o mundo, com uma média de 21.000 casos anuais. A forma clínica da mais comum é a cutânea.
(Arruda, 2014)	Leishmanioses	Aborda sobre a leishmaniose, seu modo de transmissão e sua classificação.
(De Araújo Batista et al., 2021)	Perfil epidemiológico e tendência temporal da leishmaniose visceral: Piauí, Brasil, 2008 a 2018	A LV tem a maior carga de doença medida em anos de vida. Os dados apresentados evidenciam e confirmam o comportamento cíclico da doença no estado, mediante os picos epidêmicos ao longo de quatro décadas no Piauí.
(MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE	Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral	Aborda desde a situação epidemiológica até as medidas preventivas, tratamento, aspectos clínicos.

VIGILÂNCIA EM SAÚDE DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS, 2017)BRASIL (2017)	Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar	Conceitua a patologia, modo de transmissão e seu ciclo de transmissão que engloba outros seis subtipos importante para o estudo.
(Cláudia Denis De Souza Caetano et al., 2019)	Parâmetros clínicos, diagnóstico e tratamento da leishmaniose tegumentar e visceral	A leishmaniose cutânea (LC) e mucosa (LM) é endêmica em 18 países das Américas. A terapia existente para leishmaniose apresenta importantes limitações em termos de segurança, pois a maioria das drogas leishmanicidas apresenta efeitos colaterais graves.
(Cavalcante & Vale, 2014)	Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011	A LV é uma doença endêmica no Estado do Ceará, tendo sido notificados casos em aproximadamente 88% dos municípios, com uma média anual de 29,6 casos, incidência de 6,1 casos/100 mil habitantes e prevalência de 7,1casos/100 mil habitantes.
(Ceará, 2020)	Plano de ação para intensificação da vigilância e do controle leishmaniose visceral no estado de Ceará	A Leishmaniose Visceral (LV) caracterizada por febre de longa duração, perda de peso, astenia, adinamia, hepatoesplenomegalia, anemia, dentre outras; e, quando não tratada, pode evoluir para o óbito em mais de 90% dos casos.
(Tavares et al., 2018)	Bases de Schiff como potenciais agentes leishmanicidas contra Leishmania chagasi in vitro	Estudo com bases de schiff complexados com metais de transição em promastigota de Leishmania chagasi, onde o cobre teve maior taxa de inibição, contudo maior citotoxicidade. Logo o ferro teve maior eficácia para atividade antileishmania.
Coimbra et al. (2016)	Síntese, avaliação antitubercular e leishmanicida de análogos de resveratrol	As novas bases de Schiff como análogos do resveratrol mostraram atividade variada contra promastigotas de todas as espécies de Leishmania testadas (concentração levando à redução de 50% do crescimento do parasita - valores de IC50 variando de 1,60 a 15,53 µg mL(-1)).

Cruz et al. (2021)	Desenvolvimento de Novos Inibidores da Enzima Dihydroorotato Desidrogenase (DHODH) de Leishmania sp	Os novos inibidores da enzima Dihydroorotato desidrogenase (DHODH), é um alvo molecular contra a leishmaniose. O modelo enzimático obteve 96% de seus resíduos em regiões favoráveis durante seu processo de validação.
--------------------	---	---

Çelik et al. (2021)	1,2,3-triazole derivado: Síntese, caracterização, DFT, estudo de acoplamento molecular e atividades antibacterianas-antileishmanas	OSs composto mostraram ineficácia contra as duas espécies de leishmania (<i>L. major</i> e <i>L. infantum</i>) nas concentrações estudadas.
Dilekel et al. (2020)	Antileishmanial Activity of New Synthesized Schiff and Mannich (Morpholine) Base Compounds	Neste estudo, os compostos b, c e d (valores de MIC 156 µg/mL, 78 µg/mL e 156 µg/mL) foram eficazes contra <i>L. infantum</i> promastigotas.
Dutta; bhattacharyya; biswasb (2021)	Uma revisão sobre síntese e atividade biológica de Bases de Schiff	Dá ênfase na conceituação das bases de schiff, nas atividades biológicas,
Farias et al. (2019)	Perfil Epidemiológico de pacientes diagnosticados com leishmaniose visceral humana no Brasil	Os resultados encontrados mostraram um aumento de casos nas áreas urbanas e uma prevalência no sexo masculino. Através, desses resultados, observou-se que o perfil epidemiológico passou por alterações relacionadas ao seu aspecto geográfico e sociais, o que se reflete nas recorrentes ocorrências em áreas urbanas e periurbanas e em pessoas de baixa renda.
Fonkui et al. (2018)	Atividade microbiana de algumas bases de Schiff heterocíclicas e complexos metálicos: uma revisão	Apresenta sobre as bases de schiff e sua relação com as moléculas de enxofre, oxigênio e nitrogênio onde constata maior aplicabilidade.
Granato et a. (2018)	Novos derivados de esteróides: síntese, atividade antileishmania, mecanismo de ação em silicoestudos físico-químicos e farmacocinéticos	Os derivados de esteroides apresentam uma diversidade, o ácido desoxicólico foram eficazes contra promastigota.

Guimarães et al. (2021)	Síntese e atividade antileishmana de híbridos à base de naftoquinona	O alfa e beta – lapachones em conjunto com os grupos isonicotinoylhudrazone (ACIL) e phthalazinylhudrazone (HDZ) apresentam atividade antileishmania nas espécies <i>L. amazonensis</i> , <i>infantum</i> e <i>major</i> .
Khan et al. (2013)	Propriedades espectrais, XRD, SEM e biológicas de novos complexos mononucleares de metais de transição de base de schiff.	Os complexos são mais ativos que os ligantes utilizando o benzoico para as atividades de leishmania.

Lun et al. (2015)	Leishmaniose visceral na China: uma doença endêmica sob controle	O sucesso dos programas de controle é atribuído à mobilização maciça e eficaz dos trabalhadores públicos e de saúde em geral à causa. Nacionalmente, a incidência anual é agora muito baixa, ou seja, apenas 0,03/100.000 de acordo com o registro oficial disponível de 2011.
Maia-elkhoury et al. (2018)	Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas	Na região, 96% dos casos de leishmaniose visceral são reportados no Brasil e se destaca-se o aumento de mortes causadas por leishmaniose visceral desde 2012. No ano de 2016 uma taxa de letalidade de 7,9% nas Américas, considerada a mais elevada quando comparada a outros continentes.
Maia et al. (2022)	Complexo de base de cloreto de níquel (II): Síntese, caracterização, toxicidade, atividade antibacteriana e leishmanicida	Os resultados mostraram que o complexo [Ni(L2)] é uma molécula promissora para o desenvolvimento de novas terapias associadas a antibióticos aminoglicosídeos no controle de doenças relacionadas a bactérias resistentes e leishmaniose. exo de base de níquel (II) de cloreto de schiff ([Ni(L2)] contra o promastigote leishmania amazonensis.
Marcondes; Rossi (2013)	Leishmaniose Visceral no Brasil	O agente etiológico é <i>Leishmania infantum</i> (syn chagasi), e o principal vetor do Brasil é <i>Lutzomyia longipalpis</i> .
Martins; Lima (2013)	Leishmaniose: do diagnóstico ao tratamento	Os reservatórios e os vetores que apresentam diferentes padrões de transmissão, tendo sua propagação eminentemente ligada às interferências nos ecossistemas, afetando regiões com desvantagens socioeconômicas, nas quais estão incluídos o Norte e o Nordeste do país.

Okao- Olobo; Sagaki (2014)	Leishmaniasis in Uganda: Historical account and a review of the literature	Os resultados mostram que a UV em Uganda foi relatada pela primeira vez na década de 1950, seguida por quase quatro décadas de negligência. A partir do início de 2000, os relatos principalmente sobre o manejo da doença e fatores de risco, passaram a aparecer na literatura.
Opas (2020)	Leishmanioses: Informe epidemiológico nas Américas	De 2001 a 2019, 1.028.054 casos de leishmaniose cutânea (LC) e mucosa (LM) foram notificados à OPAS por 17 dos 18 países endêmicos das Américas. A ocorrência de casos de LC em mulheres e em crianças menores de 10 anos indica uma possível transmissão no intra ou peridomiciliar.

Taha et al. (2017)	Estudos de síntese e modelagem molecular de híbridos oxadiazol- phenylhydrazone ligados a fenilhidrazone como potentes agentes antileishmanos	A atividade antileishmana dos compostos à base de oxadiazol, como os híbridos oxadiazol-fenilhydrazone ligados ao fenildraz mostram eficácia para atividades leishmania.
Taha et al. (2020)	Síntese de híbridos simétricos de bis-Schiff base-dissulfeto como agentes antileishmania altamente eficazes	A participação de análogos halogenados com a presença de flúor e piridina que mostraram vários graus de potencial para o tratamento da leishmaniose.
Teran et al. (2019)	Caracterização das atividades antimicrobiana, antioxidante e leishmanicida de Schiff derivados de base de 4-aminoantipirina	Os estudos a base de 4 – aminoantipirina, alguns compostos foram inativo ou muito fraco, mas eles relataram dois compostos (5 e 3f) mostraram atividade leishmanicida em diferentes níveis.
Pacheco et al. (2013)	N-(4-((E)-3-arylacryloyl)fenil) derivados de acetamidas sua atividade antileishmano	O estudo heterociclos nitrogenados como o uso de N-(4-((E)- 3-arylacryloyl) fenil) acetamidas (3a-k) com possibilidade de modificações com substituição e adição no anel aromático, identificando dois componentes 3g e 3h contra promastigota, e nesse caso, quando substitui esses dois componentes por oxigênio aumenta mais a capacidade contra as leishmania.

Pinheiro (2013)	Leishmaniose, sintomas e tratamentos	A atividade antileishmana de uma série de derivados enônicos (chalcones) sugerem que uma substituição em um dos dois anéis de chalcone. O composto 3g deve ser mais investigado por sua atividade antileishmana, especialmente por ser fácil de obter em alto rendimento, possibilitando a produção de medicamentos para o tratamento da leishmaniose cutânea. Os promastigotes de leishmania (Viannia), uma espécie responsável por mais de 90% dos casos de Leishmania na Colômbia.
Rocha et al. (2015)	Aspectos epidemiológicos dos casos humanos confirmados de leishmaniose tegumentar americana no Estado de Alagoas, Brasil	Portanto, pode-se considerar que a LTA é uma doença que persiste em Alagoas, devido a vários fatores que contribuem para sua transmissão.
Santos et al. (2022)	Diversidade genética e estrutura populacional	A L. (V.) braziliensis é difundido na região da selva peruana. Brasileiros na Floresta Amazônica do Peru. Este achado revela a importante distribuição de

	da Leishmania (Viannia) braziliensis na selva peruana	populações de parasitas e sugere um possível evento de colonização entre as ecorregiões das terras altas e da selva peruana da planície independentemente da recente migração humana.
(Silveira, 2020)	Epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana no Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal de Tocantins	Na pesquisa observou maior contaminação dos trabalhos rurais, sexo masculino.
Souza et al. (2019)	Síntese, atividade antileishmania e citotóxica de hidrazonas derivadas de aldeídos naturais	Dentre as hidrazonas sintetizadas, os compostos HDZ-3 e HDZ-5 apresentaram atividade relevante contra formas promastigotas de L. amazonensis, enquanto a HDZ-4 apresentou melhor seletividade.
Shujah et al. (2013)	Bioactive hepta - and penta - coordinated supramolecular diaorganotin (IV) Schiff bases	A atividade antileishmana de 3 e 5 é comparável com a droga antileishmana padrão Amphotericina B.

Silva; Alves (2014)	Leishmanioses de continente americano	A Leishmaniose Visceral – LV, têm se expandido para regiões antes consideradas indenes; e casos de lesão tegumentar (Leishmaniose Tegumentar – LT) e doença visceral têm sido diagnosticados em viajantes que retornam a seus países de origem.
Silva et al. (2022)	Leishmania braziliensis causing human disease in Northeast Brazil presents loci with genotypes in long-term equilibrium.	A leishmania braziliensis afeta populações humanas pobres nos trópicos, pode causar lesões desfigurantes e também resistir ao tratamento. L. braziliensis pode manter populações geneticamente estáveis por vários anos em focos de leishmaniose humana.
Soares (2014)	Modelos de estudo para o desenvolvimento de drogas anti-leishmania	A descoberta de novos fármacos é um empreendimento de alto custo e longa duração. As formulações preparadas com nanopartículas biodegradáveis de Poly (D, L-lactídeo) têm sido propostas como um sistema de liberação de drogas (drug delivery) dentro de macrófagos e com aumento do índice terapêutico de compostos leishmanicidas. Além dessas nanopartículas, microesferas de fosfolípidos têm sido testadas em modelos experimentais e in vitro.
Soriano (2017)	Avaliação do potencial antimicrobiano e leishmanicida de materiais	Foram utilizadas as técnicas de difusão em ágar e ensaios de microdiluição e o método colorimétrico com Alamar Blue, observou-se o efeito leishmanicida

	orgânicos derivados da base de schiff n,n-bis'(salicilideno)- 1,2-fenilenodiamina	infantum chagasi, com IC50 em 1.06 mg.mL-1 em 24 horas e 0.66 mg.mL-1 em 48.
Vasconcelos (2018)	Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento	A LTA é uma doença dermatológica de grande relevância por sua dificuldade no tratamento e por apresentar sequelas, acarretando deformidades que interferem psicologicamente na vida das pessoas afetadas. Apesar das notificações de LT serem obrigatórias no Brasil, é uma doença ainda negligenciada.

Verma et al. (2019)	Visando a malária e a leishmaniose: Síntese e avaliação farmacológica de novos híbridos pirázio-1,3,4-oxadiazol	Os estudos a base de pirázio mostram eficácia para atividade antileishmana.
Vilela (2013)	Leishmaniose	A transmissão acontece quando uma fêmea infectada de flebotomíneo passa o protozoário a uma vítima sem a infecção, enquanto se alimenta de seu sangue.
Who (2012)	Leishmaniasis: epidemiology and access to medicines	Aborda sobre os fatores de risco que favorecem a leishmaniose como moradia, saneamento básico.
Who (2020)	Department of control of Neglected Tropical Diseases	A epidemiologia da leishmaniose cutânea nas Américas é muito complexa, com variações nos ciclos de transmissão. Em 2020, o Brasil representou mais de 97% dos casos de UV naquela região.

Esta revisão bibliográfica foi realizada nos bancos de dados selecionados utilizando os descritores controlados e não – controlados presentes na lista dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e MeSH: base de schiff /”schiff bases”; leishmania / “leishmania” quando possível para filtrar os resultados. No total foram encontrados 107.686 artigos abordando o tema, após realizar triagem respeitando os critérios de inclusão foram selecionados 50 artigos. Por se tratar de um assunto que trata de uma patologia negligenciada, recorrente e com alta incidência no Brasil optou-se por artigos publicados entre os anos de 2012 e 2022.

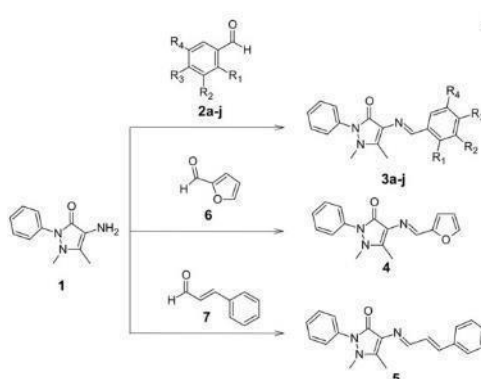
Através da pesquisa foi observado que é urgente o interesse em novas formulações para o tratamento da leishmaniose, segundo Çelik et al. (2019) a leishmaniose é considerada um grave problema de saúde público decorrente de altas taxas de mortalidade pela toxicidade das medicações. Frente essa problemática este estudo comprova que as bases de schiff são promissoras para essa questão por apresentar variedades atividades biológicas, especialmente

leishmaniasis contributing to innovative researches capable of offering medications with fewer adverse effects and thus, offering a better quality of life.

Leishmaniasis is a pathology considered neglected, it is a public health problem, even more, characterized by a scenario of expandability of the vector for urban centers and other Brazilian regions such as North, Center – west and Southeast. In Brazil, in the year of 2016 records show higher incidence and with high birth rate in the year of 2019 already supracited these data. In this context, it takes into consideration the epidemiological patterns of leishmaniasis and confirms in the study conducted by Silveira (2019) with the highest number of cases of male sex (76,44%), rural workers (22,96%) and students (20,85%). Brazil (2017) points to transmissibility in the occupational or leisure and rural and periurban pattern.

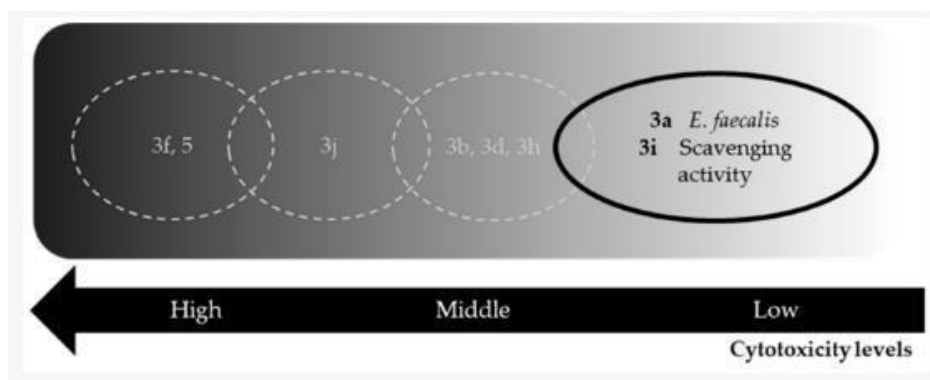
In front of this scenario, according to Teran et al. (2019) it is important to have new alternative researches, since, in the treatment of leishmaniasis the medications are losing effectiveness due to the development of resistance. Schiff bases are biologically interesting compounds that have a wide range of pharmacological properties, the Schiff base of 4-aminoantipyrine is analyzed in leishmaniasis, however, 12 Schiff bases were evaluated against promastigotes of *L. mexicana* by 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl). Some compounds were inactive or very weak, but they reported two compounds (5 and 3f) showed leishmanicidal activity at different levels. Thus, they provide a framework for the development of more effective compounds in the future, this filter is necessary to discriminate between potential drug candidates and chemical compounds that should be discarded.

Figura 16. Síntese de derivados básicos de Schiff de 4-aminoantipirina. A representação do esquema seguiu-se para sintetizar as bases de Schiff descritas neste estudo, designadas como 3a-j, 4 e 5.



Fonte: Teran et al (2019, p.6).

Figura 17. Diagrama destacando as bases de Schiff avaliadas. Compostos relevantes estão em faixa preta/arrojada, compostos não relevantes descartados devido à citotoxicidade associada estão em faixas cinza claro/trace. Uma escala cinzenta indica a intensidade da citotoxicidade.

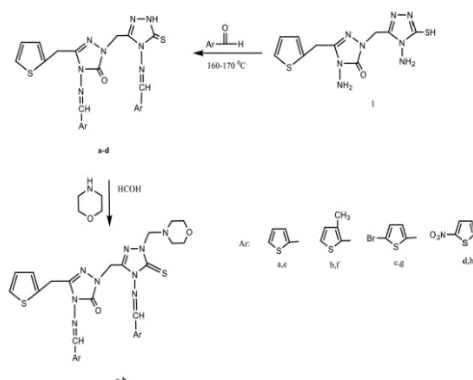


Fonte: Teran et al. (2019, p.8).

As bases de schiff segundo Maia et al. (2022) tem destaque para as estratégias da leishmania pela alta hidrofobia favorecendo a interação da membrana com o patógeno e a presença de íons de metais na molécula pode provocar danos ao microrganismo. Os complexos de base de níquel (II) de cloreto contra o promastigote Leishmania Amazonensis mostra-se promissor baseado nas análise elementar juntamente como adjuvante para o desenvolvimento de novas fórmulas relacionados a antibióticos aminoglycoside.

As bases de schiff e mannich contra os promastigotes leishmania infantum utilizando o método de microdiluição líquida do azul Alamar em oitos compostos de base de schiff, sendo que desses apenas os compostos *b*, *c* e *d* foram eficazes para patologia. Desse modo, os estudos com essa microdiluição mostraram atividade antileishmania in vitro, principalmente o composto *c* contra *L. infantum* entretanto, o composto *f* mostrou menor eficácia comparada aos demais. Sendo necessário o aprimoramento nesse estudo devido maior potencial para o tratamento da leishmania (Direkel; Unver; Akdemir, 2020).

Figura 18. Via sintética para a preparação de compostos (a-h)



Fonte: Direkel; Unver; Akdemir (2020, p.2).

Novas bases de Schiff como compostos análogos do resveratrol por Coimbra et al. (2016) foi avaliada contra espécies de Leishmania. Eles declararam que todos os compostos testados contra promastigotas de diferentes espécies de leishmania foram eficazes em diferentes concentrações (Valor de IC50 na faixa de 1,60 a 15,53 µg mL⁻¹).

A molécula 4-(1-(4-clorobenzyl)-1S-1,2,3-triazol-4-yl)-3-metoxibenzaldeído

(I) utilizando a microdiluição com azul Alamar foi usado para investigar as atividades antileishmanas do composto I e as concentrações mínimas inibidoras (MIC) foram determinadas. A atividade antileishmana *in vitro* do composto I foi determinada contra duas espécies padrão de Leishmania (*L. infantum*, *L. major*) e a anfotericina B foi utilizada como a droga de controle padrão. Para o composto I, a atividade antileishmana não poderia ser determinada mesmo em altas concentrações na faixa de concentração. A anfotericina B que foi usada como uma droga padrão para ambas as espécies de Leishmania foi considerada eficaz em todas as concentrações (MIC: <9 µg/mL).). No entanto, o composto I é ineficaz contra as duas espécies de leishmania (*L. major* e *L. infantum*) nas concentrações estudadas (Çelik et al, 2022). A base de composto de pirázio está presente sobre as atividades antileishmana tornando promissor o estudo em essas bases. O pirázio e 1,3,4-oxadiazol com acetofenonas e hidrazidas diferentemente substituídos (**5a-r**) foram estudados para as atividades contra promastigotes *L. donovani*. Sendo assim, identificou que os compostos **5r** apresentaram efeitos inibitórios significativos onde utilizou a pentamidina como controle positivo de drogas. E quanto a toxicidade oral os compostos **5f** e **5r** podem ser considerados seguros, pois não foram observados sinais de toxicidade em estudos histológicos e avaliação bioquímica (Verma et al., 2019).

Outros estudos a base de pirázio mostraram eficácia para atividade antileishmana. O composto **I** composto 5-amino-1-(3,5-diclorofenil)-4-(4,5-dihidro-1 H-imidazol-2-yl)-1H-pyrazole sintetizado demonstrou efeitos muito promissores contra *leishmania amazonensis* (*L. amazonensis*). O composto **II** de tetrazole de 3 clorofenil (**4a**) como potente contra *leishmania braziliensis* (*L. braziliensis*). Já o composto **III** 1-(3-fenil-5-(1-fenil-3-p-tolil-1H-pirazol-4-il)-4,5-di-hidropirazol-1-il)propan-1-ona fenilpi razolina, foi altamente ativo contra *L. donovani* e o composto **IV** 1,3-diaryl-1 H-pyrazole-4-carboxaldeídicos apresentou atividade máxima contra *Leishmania aethiopica* (*L. aethiopica*) (Verma et al., 2019).

A atividade antileishmana dos compostos à base de oxadiazol, como os híbridos oxadiazol-fenilhydrazone ligados ao fenildraz foram avaliados para o potencial antileishmano, sendo o composto **V** como o candidato mais potencial (Taha et al, 2017).

Os estudos relacionados ao complexos metais são de interesse para a atividade leishmania. Shujah et al. (2013) os ligantes complexados têm melhores resultados no tratamento da leishmaniose, como estanho. Além disso, outros metais como zinco, ferro, cobre possui melhor efeito leishmanicida. No estudo de Coelho (2016) foram avaliados 15 compostos utilizando bases de schiff complexados com metais de transição, para promastigota de *Leishmania chagasi* in vitro. O Methoxy, N e P foram os ligantes de escolha, já o cobre, zinco, ferro e níquel foram os metais de transição utilizados nos complexos. Destes compostos somente 11 apresentaram atividades com IC50 menores que 70 µg/mL, entretanto, levando em consideração a análise de toxicidade somente o composto C3 (P-nitrosalicilidenoanilina + Fe) foi o mais promissor para a Leishmaniose Visceral (*L. Chagasi*).

7.1.1 Justificativa do Trabalho

A importância deste trabalho é enraizada na relevância inquestionável da leishmaniose como um desafio global, particularmente prevalente em regiões tropicais do mundo, onde a terapêutica enfrenta obstáculos significativos devido aos efeitos adversos. Nesse cenário, as bases de Schiff emergem como uma abordagem terapêutica promissora, dadas suas propriedades biológicas versáteis. Com o intuito de avaliar e comparar a eficácia das bases de Schiff como potenciais agentes terapêuticos, este estudo adota metodologias de *Docking* molecular para identificação de possíveis inibidores baseados em Schiff, visando contribuir para o tratamento da leishmaniose. Essa análise não apenas se concentra na identificação dos compostos mais promissores, mas também almeja uma comparação com inibidores comerciais convencionais, a fim de avaliar tanto a eficácia potencial quanto o perfil de interação com a enzima alvo. Adicionalmente, a abordagem é complementada por análises ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) para avaliar as propriedades farmacocinéticas e toxicológicas das bases de Schiff selecionadas como candidatas promissoras pelo *docking* molecular e pela comparação com inibidores comerciais. Este trabalho adquire destaque considerável no contexto da pesquisa, uma vez que existe uma notória carência de estudos *in silico* voltados para a identificação de inibidores promissores direcionados à leishmaniose. Além disso, os resultados obtidos até o momento na literatura não têm apresentado o mesmo grau de promessa que os resultados desta pesquisa. Dessa maneira, os insights valiosos derivados deste estudo fornecem uma base sólida para o desenvolvimento de

terapias inovadoras que possam enfrentar os complexos desafios de saúde pública associados à leishmaniose.

7.2. Organização da Biblioteca e conversão de formatos

A biblioteca de bases Schiff consiste em 39 moléculas com seus respectivos SMILES para avaliar suas propriedades como inibidor da Leishmanionse, conforme representa a Tabela 3 a seguir:

Tabela 2. Bibioteca Schiff

Número	CID	Nome	SMILES
1	101555	Benzoic acid, 2-[[2-methyl-3-[4-(1-methylethyl)phenyl]propylidene]amino]-, methyl ester	<chem>CC(C)C1=CC=C(C(=C1)CC(C)C=NC2=CC=C C C=C2C(=O)OC</chem>
2	101668100	Anthranilic acid, N-heptylidene-	<chem>CCCCCCC=NC1=CC=CC=C1C(=O)OC</chem>
3	101753901	Aminobenthiazole schiff base	<chem>C=CCOC1=CC=C(C(=C1)C=NC2=NC3=CC=C C C=C3S2</chem>
4	105594	Methyl 2-((2-phenylethylidene)amino)benzoate	<chem>COC(=O)C1=CC=CC=C1N=C(C2=CC=CC=C2)C</chem>
5	105651	Methyl 2-(octylideneamino)benzoate	<chem>CCCCCCCC=NC1=CC=CC=C1C(=O)OC</chem>
6	105896	Methyl 2-(decylideneamino)benzoate	<chem>CCCCCCCCC=NC1=CC=CC=C1C(=O)OC</chem>
7	106740	Methyl 2-(((4-(4-hydroxy-4-methylpentyl)-3-cyclohexenyl)methylene)amino)benzoate	<chem>CC(C)(CCCC1=CCC(CC1)C=NC2=CC=CC=C C 2C(=O)OC)O</chem>
8	106826	1H-Indole-1-heptanol, eta-1H-indol-1-yl-alpha,alpha,epsilon-trimethyl-	<chem>CC(CCCC(C)(C)O)CC(N1C=CC2=CC=CC=C 21)N3C=CC4=CC=CC=C43</chem>
9	106829	Benzoic acid, 2-[(3,5,5-trimethylhexylidene)amino]-, methyl ester	<chem>CC(CC=NC1=CC=CC=C1C(=O)OC)CC(C)(C)C</chem>
10	106871	Citronellal methylanthranilate	<chem>CC(CCC=C(C)C)CC=NC1=CC=CC=C1C(=O)OC</chem>
11	109078	1-Propanamine, N-(2-ethylbutylidene)-2-methyl-	<chem>CCC(CC)C=NCC(C)C</chem>
12	109245	Ethyl 2-[[[2,4(or3,5)-dimethyl-3-cyclohexen-1-yl]methyl]amino]benzoate	<chem>CCOC(=O)C1=CC=CC=C1NCCC2CCC(=CC2C</chem>
13	111378	Benzoic acid, 2-(((2,4-dimethyl-3-cyclohexen-1-yl)methylene)amino)-, methyl ester	<chem>CC1C=C(CCC1C=NC2=CC=CC=C2C(=O)OC</chem>

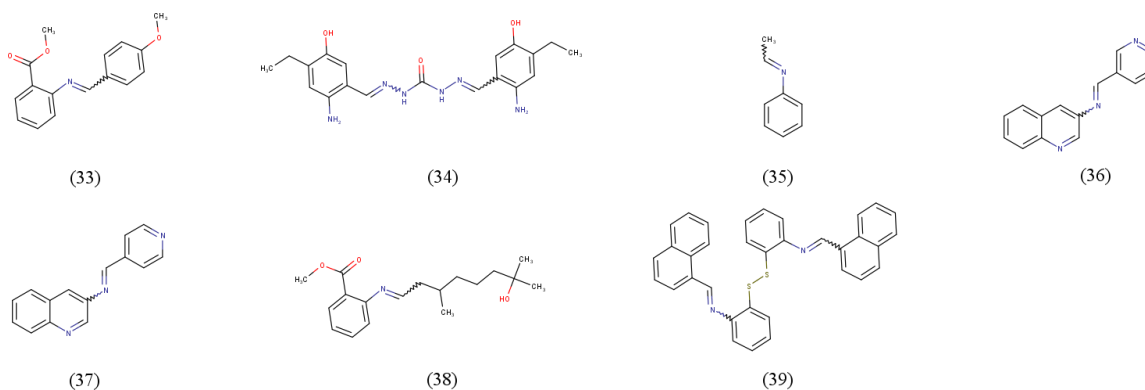
14	11791501	M-Trifluoromethylbenzaldehyde,schiff base,hydrox	<chem>C1=CC(=CC(=C1)C(F)(F)F)C=NNC(=O)NO</chem>
15	118856006	Methyl Anthranilate/Lyral Schiff Base	<chem>CC(C)(CCCC1=CC(=CC(=C1)OC)C1)OC(=O)C=C=C2C(=CC=C2)C</chem>
16	136754046	Schiff-base	<chem>COC1=CC2=C(C(=CN=C2C=C1)C(C3CC4C(C N3CC4C=C)N=CC5=CC=CC=C5O</chem>
17	15954192	(3Z)-3-[4-amino-5-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]pyrimidin-2-yl]imino-5-chloro-1-[(dibenzylamino)methyl]indolin-2-one	<chem>COC1=CC(=CC(=C1OC)OC)CC2=CN=C(N=C2N)N=C3C4=C(C(=CC(=C4)Cl)N(C3=O)CN(C(C5=CC=CC=C5)CC6=CC=CC=C6</chem>
18	15954194	(3Z)-3-[4-amino-5-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]pyrimidin-2-yl]imino-5-chloro-1-(diethylaminomethyl)indolin-2-one	<chem>CCN(CC)CN1C2=C(C=C(C=C2)Cl)C(=NC3=NC=C(C(=N3)N)CC4=CC(=C(C(=C4)OC)OC)OC)C1=O</chem>
19	162275	Methyl 2-[(phenylmethylene)amino]benzoate	<chem>COC(=O)C1=CC=CC=C1N=CC2=CC=CC=C2</chem>
20	162595	Methyl 2-[(2-methylpentylidene)amino]benzoate	<chem>CCCC(C)C=NC1=CC=CC=C1C(=O)OC</chem>
21	265479	3-Quinolinamine, N-(2-quinolinylmethylene)-	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C=CC(=N2)C=NC3=CC4=CC=CC=C4N=C3</chem>
22	3034267	Benzoic acid, 2-[[3-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropylidene]amino]-, methyl ester	<chem>CC(CC1=CC=C(C(=C1)OC)C=NC2=CC=CC=C2C(=O)OC</chem>
23	3034893	Methyl 2-(((2,4(or 3,5)-dimethyl-3-cyclohexen-1-yl)methylene)amino)benzoate	<chem>CC1C=C(CCC1=CNC2=CC=CC=C2C(=O)OC</chem>
24	4100752	2-((3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-methylpropylidene)amino)benzoic amethyl ester	<chem>CC(CC1=CC2=C(C(=C1)OCOC2)C=NC3=CC=CC=C3C(=O)OC</chem>
25	5238569	2-[2-(Diethylamino)ethyliminomethyl]phenol	<chem>CCN(CC)CCN=CC1=CC=CC=C1O</chem>
26	6435059	Benzoic acid, 2-((2-(phenylmethylene)heptylidene)amino)-, methyl ester	<chem>CCCCC(=CC1=CC=CC=C1)C=NC2=CC=CC=C2C(=O)OC</chem>
27	6435060	7-Octen-2-ol, 8-(1H-indol-1-yl)-2,6-dimethyl-	<chem>CC(CCCC(C)(C)O)C=CN1C=CC2=CC=CC=C2C1</chem>
28	6437138	Benzoic acid, 2-((3,7-dimethyl-2,6-octadien-1-ylidene)amino)-, methyl ester	<chem>CC(=CCCC(=CC=NC1=CC=CC=C1C(=O)OC)C)C</chem>

29	6437178	Benzoic acid, 2-((2-(phenylmethylene)octylidene)amino)-, methyl ester	<chem>CCCCCCC(=CC1=CC=CC=C1)C=NC2=CC=CC=C2C(=O)OC</chem>
30	6445555	Methyl 2-[cinnamylideneamino]benzoate	<chem>COC(=O)C1=CC=CC=C1N=CC=CC2=CC=CC=C2</chem>
31	64807	Verdantiol	<chem>CC(C(C1=CC=C(C=C1)C(C)(C)C)C=NC2=CC=CC=C2C(=O)OC</chem>
32	6912894	2-[[[(Z)-4-ethoxy-4-oxobut-2-en-2-yl]amino]-2-(4-hydroxyphenyl)acetic acid	<chem>CCOC(=O)C=C(C)NC(=O)C1=CC=C(C=C1)O)C(=O)O</chem>
33	84614	Methyl 2-[[[(4-methoxyphenyl)methylene]amino]benzoate	<chem>COC1=CC=C(C=C1)C=NC2=CC=CC=C2C(=O)OC</chem>
34	86573619	1,3-Bis[(E)-(2-Amino-4-Ethyl-5-Hydroxy-Phenyl)Methyleneamino]Urea	<chem>CCC1=CC(=C(C=C1O)C=NNC(=O)NN=CC2=C(C=C(C(=C2)O)CC)N)N</chem>
35	95796	Ethylideneaniline	<chem>CC=NC1=CC=CC=C1</chem>
36	97127	3-((3-Pyridylmethylene)amino)quinoline	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C=C(C(=N2)N=CC3=CN=CC=C3</chem>
37	97128	3-((4-Pyridylmethylene)amino)quinoline	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C=C(C(=N2)N=CC3=CC=NC=C3</chem>
38	98118	Aurantiol	<chem>CC(CCCC(C)(C)O)CC=NC1=CC=CC=C1C(=O)OC</chem>
39	168349431	Naphtaldehyde disulfide Schiff base	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C=C(C2=CC=CC3=CC=CC=C3C(=O)O)C(=O)O</chem>

Representadas na Figura 22 e 23:

Figura 19. Compostos presentes na biblioteca (01 a 32)

Figura 20. Compostos presentes na biblioteca (33 a 39)



Fonte: Autor (2023)

Posteriormente construção da biblioteca de bases Schiff, os compostos foram ajustado na conformação 3D, conforme a Figura 20

Figura 21. Representação do composto 3-((3-Pyridylmethylene)amino)quinoline (36) em diferentes formatos: (a) 2D realizado no Marvin Sketch e (b) 3D feito no Pymol (Cor laranja em formato *sticks*).

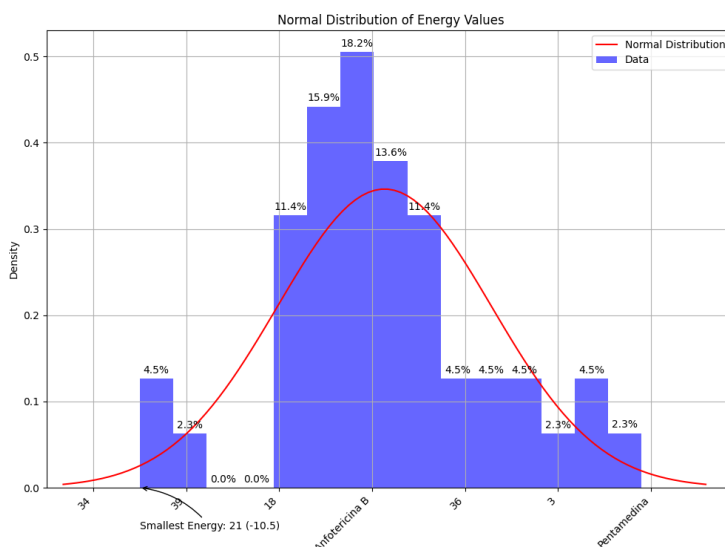


Fonte: Autor (2023)

7.3. Estudo de *Docking* Molecular e identificação de compostos promissores

Após a seleção da biblioteca de compostos e da estrutura proteica alvo (PDB: 2JK6), a pesquisa avançou para a fase de ensaios de *docking* molecular. Essa etapa teve como objetivo prever o potencial inibidor de cada composto, compreendendo a interação entre a enzima-ligante, refletidos abaixo na Figura 24:

Figura 22. Distribuição Normal de valores de energia

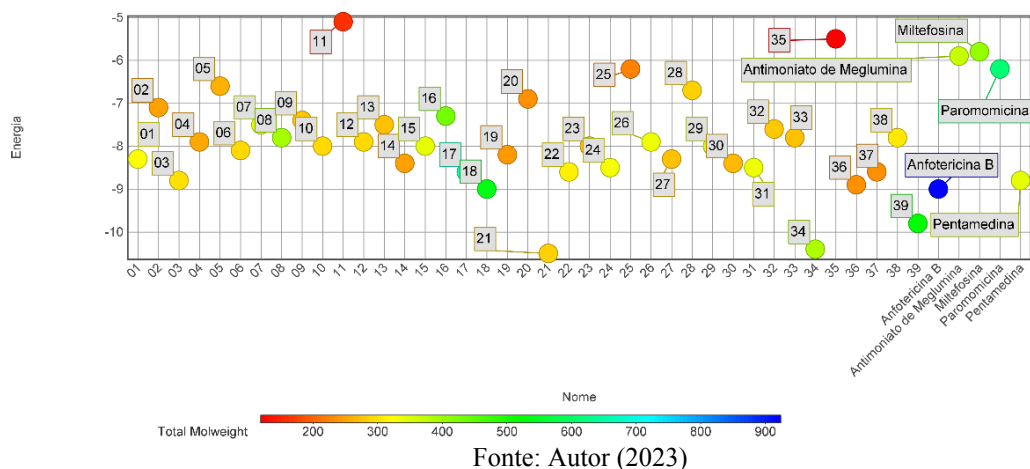


Fonte: Autor (2023)

Os valores de energia de ligação (ΔG) da análise revelaram uma gama de variação nos valores de energia, oscilando entre -10.5 kcal/mol e -5.5 kcal/mol. Notavelmente, os compostos de menor valor energético indicam um maior potencial de inibição. Diante dos resultados destacam-se as moléculas 21, 34 e 39, com valores correspondentes de -10.5 kcal/mol, -10.4 kcal/mol e -9.8 kcal/mol, respectivamente. Além da energia, é também pertinente observar a relação entre massa molecular e potencial inibitório, onde as massas variam de 283.3 a 524.7 g/mol, como demonstrado a seguir (Figura 26).

Para garantir a validação precisa das análises, foram considerados os inibidores comerciais como referência. Os inibidores presentes nas posições gerais de Top 5 e Top 8 demonstram uma previsão de inibição com valores energéticos de -9 kcal/mol e -8.8 kcal/mol, respectivamente. Esses resultados estão em consonância com massas moleculares de 924.09 g/mol e 340.18 g/mol. Através dessa abordagem, é possível discernir a relação entre energia de inibição, massa molecular e potencial terapêutico, proporcionando insights valiosos para a identificação de compostos promissores com efeito inibitório significativo.

Figura 23. Resultado *Docking* molecular da biblioteca de base Schiff e inibidores comerciais



O estudo de Verma et al. (2012) (Verma et al., 2012) estudo foi conduzido visando identificar possíveis alvos de inibição na enzima 2JK6, utilizando compostos da classe das cumarinas (2H-cromeno-2-onas). Os resultados demonstraram que esses compostos têm eficácia contra a forma promastigota do parasita *Leishmania*, com valores de IC_{50} variando entre 17 e 50 $\mu\text{g/mL}$, indicando o potencial desses compostos em limitar o crescimento do parasita. Especificamente, dois compostos se destacaram como potenciais inibidores: [6-bromo-3-(4-metoxibenzoil)-2 H -cromeno-2-tiona] e [3-(tien-2-oil)-benzo[f] 2H -cromeno-2-tiona]. A energia de ligação para esses compostos foi calculada em -8,09 kcal/mol e -8,61 kcal/mol. Além disso, foram avaliados os efeitos antileishmania em amastigotas axênicos, com os valores de IC_{50} registrados em 198 μM e 36 μM para esses compostos, em contraste com o valor de 0,0061 μM da anfotericina B. No que se refere às formas promastigotas, os resultados também foram significativos. Os valores de IC_{50} para os compostos indicaram atividade promastigota, com os valores de 450 μM e 97 μM , enquanto a anfotericina B apresentou um valor de 0,465 μM . Essas conclusões ressaltam a promissora atividade inibitória dos compostos baseados em cumarinas, destacando seus efeitos antileishmania quando comparados à anfotericina B e em diferentes formas do parasita.

Além disso, em outra pesquisa realizada por Gundampati and Jagannadham, 2012 (Gundampati & Jagannadham, 2012), a estrutura 2JK6 também foi empregada como base para examinar o potencial do composto Taxifolin como um novo alvo no combate à leishmaniose. Através de análises de *docking*, foram obtidos resultados que indicaram um notável potencial de inibição, com uma energia de -8,36 kcal/mol. Esses resultados sugerem fortemente a viabilidade de investigações laboratoriais mais aprofundadas visando explorar esse potencial inibidor.

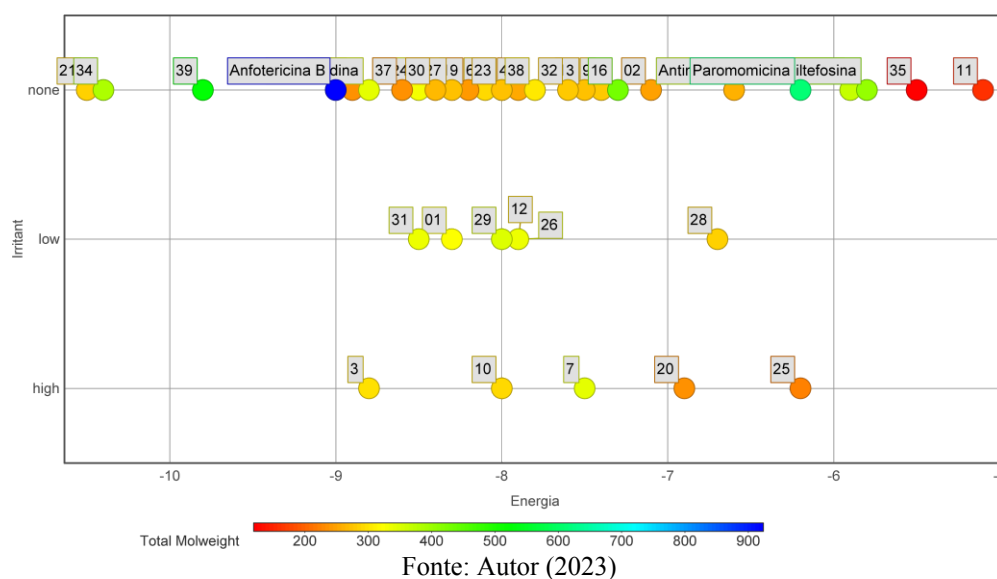
No contexto da pesquisa de Almeida et al (2011), foi realizada uma investigação sobre o potencial de compostos de espiroacridina em relação às formas promastigota e amastigota. Essa avaliação foi conduzida por meio do programa GOLD, que produziu um Score identificando os compostos mais promissores. Como resultado desse processo, os compostos AMTAC 01 e AMTAC 11 foram destacados devido aos seus altos scores em relação às enzimas de códigos PDB: 4APN, 3L4D e 2B9S. Além dessa seleção criteriosa, verificou-se que esses compostos apresentaram atividade antileishmaniose contra as formas amastigotas. Os valores

de Concentração Efetiva (CE_{50}) foram calculados em 4,9 $\mu\text{g/mL}$ e 0,9 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Isso é notável quando comparado com a Anfotericina B, cujo valor de CE_{50} foi de $1,597 \pm 0,26 \mu\text{g/mL}$, em relação à *Leishmania* (L.). Esses resultados sugerem que os compostos AMTAC 01 e AMTAC 11 possuem potencial terapêutico significativo contra *L. infantum*, tornando-os possíveis alvos terapêuticos promissores.

7.4. Estudo de *Docking* Molecular e identificação de compostos promissores

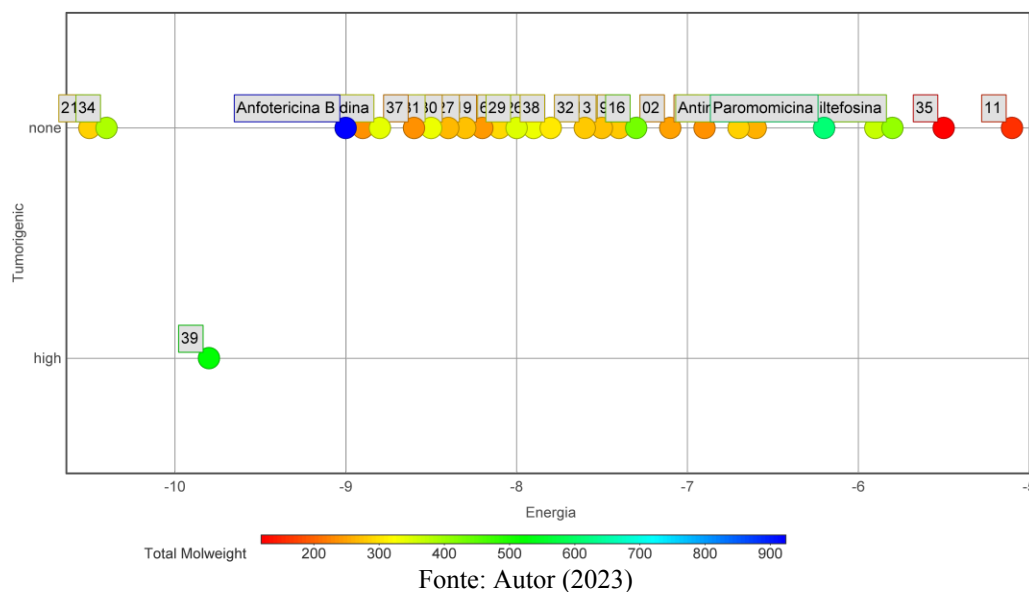
A análise ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) é uma etapa crucial na avaliação de novos compostos farmacêuticos antes que eles sejam desenvolvidos como medicamentos potenciais. Essa análise visa entender como um composto é absorvido, distribuído, metabolizado, excretado e se apresenta algum potencial de toxicidade no organismo (Sander et al., 2015). O objetivo principal dessa análise é compreender as propriedades fármaco-cinéticas dos compostos, bem como identificar qualquer potencial de toxicidade no organismo. Para alcançar esse propósito, propriedades como irritabilidade e potencial tumoral foram avaliadas utilizando um modelo treinado com dados da base Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS). Essas avaliações foram representadas nas Figuras 23 e 24, proporcionando informações cruciais sobre a viabilidade e segurança dos compostos em questão.

Figura 24. Avaliação das propriedades irritantes da biblioteca Schiff e medicamentos comercializados para o combate de leishmaniose



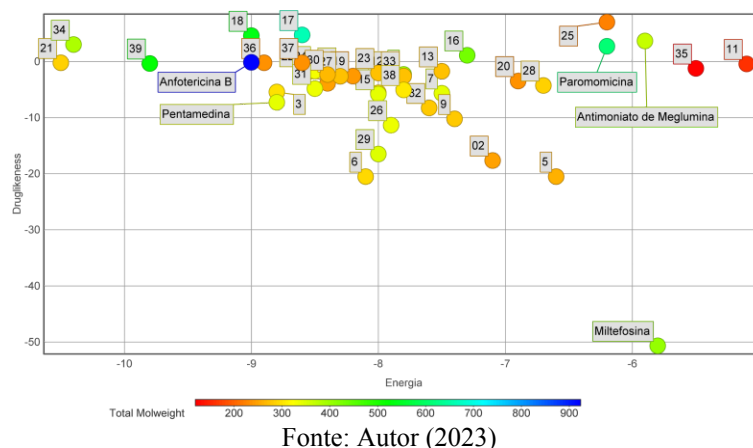
Nenhuma das moléculas comerciais exibiu potencial irritante. No entanto, entre as moléculas avaliadas, 6 apresentaram um potencial irritante baixo, enquanto 5 exibiram um potencial irritante elevado. No entanto, no que diz respeito às propriedades tumorais, apenas a molécula 39 demonstrou tais características físico-químicas. Dentre as moléculas avaliadas, as destacadas foram as de número 21, 34 e 39, sendo notável que nenhuma delas demonstrou potencial irritante ou propriedades tumorais.

Figura 25. Avaliação das propriedades Tumorais da biblioteca Schiff e medicamentos comercializados para o combate de leishmaniose



A avaliação da semelhança de um composto com drogas frequentemente se baseia em abordagens que utilizam descritores topológicos, impressões digitais de chaves de estrutura MDL e outras propriedades como cLogP e pesos moleculares. Nossa abordagem se fundamenta em uma lista de aproximadamente 5300 fragmentos de subestrutura distintos, cada um com uma pontuação associada à semelhança com drogas. A similaridade com medicamentos é calculada agregando as pontuações dos fragmentos presentes na molécula em análise (Sander et al., 2015). Desta forma o maior valor positivo indica que a molécula contém fragmentos frequentemente presente em medicamentos, com destaque a molécula 25, 17 e 18 com um perfil druglikness de 7,03; 4,7; e 4,6; No entanto moléculas comerciais como Antimoniato de Meglumina e Paromomicina também tem destaque com perfil 3,6 e 3,03; Moléculas presente no top3 (21, 24 e 39) tiveram um perfil satisfatório (-0,33; -1,67 e -0,35), conforme Figura 28.

Figura 26. Perfil Druglikeness da biblioteca Schiff e compostos comerciais



Fonte: Autor (2023)

A molécula com melhor energia de ligação, 21 demonstra interações hidrofóbicas com resíduos como Thr51, Lys60, Ile199, Phe203 e Ala338. Além disso, apresenta interações de hidrogênio com diversos resíduos, incluindo Ser14, Cys52, Ser178, Tyr198, Asp327 e Thr335. A presença dessas interações sugere que a molécula possui uma natureza de ligação complexa, incorporando tanto interações hidrofóbicas quanto de hidrogênio. Essa afinidade surge devido à tendência dessas regiões não polares de evitarem a interação com a água, preferindo se agrupar com outras regiões não polares (Sun, 2022). Por outro lado, as interações de hidrogênio envolvem ligações frágeis, porém significativas, entre átomos de hidrogênio ligados a átomos eletronegativos (como oxigênio, nitrogênio ou flúor) e átomos doadores de elétrons, como o nitrogênio ou o oxigênio presentes em resíduos específicos na enzima, essas interações de hidrogênio contribuem para a estabilidade da ligação entre a molécula e a enzima-alvo, influenciando diretamente a afinidade e a especificidade da interação molecular (van der Lubbe & Fonseca Guerra, 2019). Portanto, a combinação desses dois tipos de interações - hidrofóbicas e de hidrogênio - indica um arranjo complexo e altamente adaptado entre a molécula e a enzima, o que pode ser crucial para entender sua atividade e eficácia na ligação com enzimas-alvo específicas (Salentin et al., 2015). Posteriormente a molécula 34 (Código: 86573619): Similar à molécula 21, esta também apresenta interações hidrofóbicas e de hidrogênio. As interações específicas com resíduos particulares, como Thr51, Lys60, Ile199, Phe203 e Ala338, sugerem similaridade nas propriedades de ligação e afinidade com a molécula 21.

As interações π -Perpendicular referem-se a ligações frágeis, porém altamente específicas, entre sistemas de elétrons π (geralmente presentes em anéis aromáticos) que estão alinhados de forma perpendicular um ao outro, essa orientação permite a formação de interações de empilhamento que podem influenciar a estabilidade da ligação molecular (Headen et al.,

2010). Essas interações são frequentemente encontradas em compostos aromáticos, onde os anéis aromáticos se sobrepõem de maneira paralela ou perpendicular. Por outro lado, as interações π -Cátion envolvem a atração eletrostática entre um sistema de elétrons π (como um anel aromático) e um cátion (um íon carregado positivamente)(Mahadevi & Sastry, 2013). Essa interação ocorre quando o cátion é atraído para a nuvem eletrônica densa e deslocalizada do sistema π , resultando em uma ligação fraca, mas importante para a estrutura e estabilidade da ligação molecular. A presença dessas interações π -Perpendicular e π -Cátion na molécula 39 acrescenta um nível adicional de complexidade às suas propriedades de ligação. Além das interações hidrofóbicas e de hidrogênio, essas interações π podem conferir à molécula uma maior adaptabilidade e especificidade na ligação com suas enzimas-alvo, tornando-a uma candidata promissora para ações terapêuticas ou outros fins específicos. A presença de interações hidrofóbicas com resíduos como Thr51, Lys61, Tyr198, Ile199 e outros, juntamente com interações específicas, como π -Perpendicular e π -Cátion, pode indicar uma ligação mais intrincada e potencialmente maior especificidade de ligação.

Figura 27. Em (A) é possível observar a enzima (PDB: 2JK6) representada utilizando o formato *cartoon* sobreposto com a superfície e os inibidores base Schiff. Esses inibidores são mostrados no formato *sticks* e são coloridos de acordo com a legenda a seguir: (B) Composto 21 (3-Quinolinamine, N-(2-quinolinylmethylene)-), (C) Composto 24 (2-((3-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-methylpropylidene)amino)benzoic amethyl ester) e (D) Composto 29 (Benzoic acid, 2-((2-(phenylmethylene)octylidene)amino)-, methyl ester)

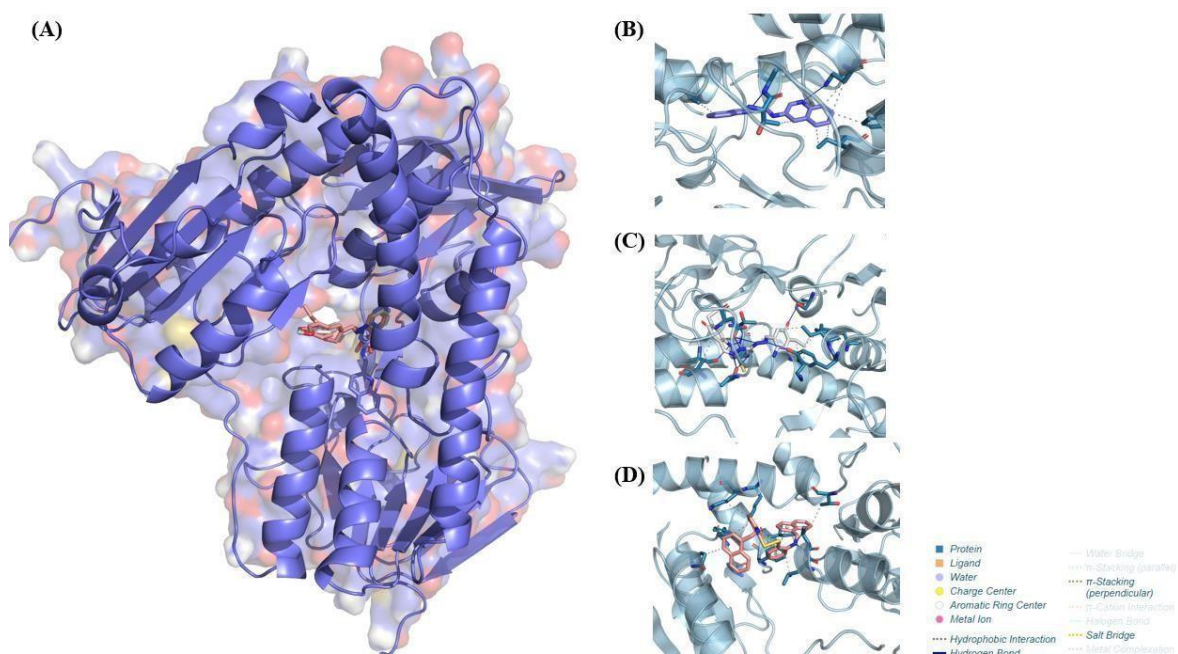


Figura 28. Em (A) é possível observar a enzima (PDB: 2JK6) representada utilizando o formato *cartoon* sobreposto com a superfície. Essa representação permite a identificação dos inibidores comerciais que estão localizados no sítio ativo da enzima. Esses inibidores são mostrados no formato *sticks* e são coloridos de acordo

com a legenda a seguir: (B) Anfotericida B (Verde), (C) Glucatine (Azul piscina), (D) Mitelfosina (Rosa), (E) Paramocina (Amarelo) e (F) Pentamedina (Laranja).

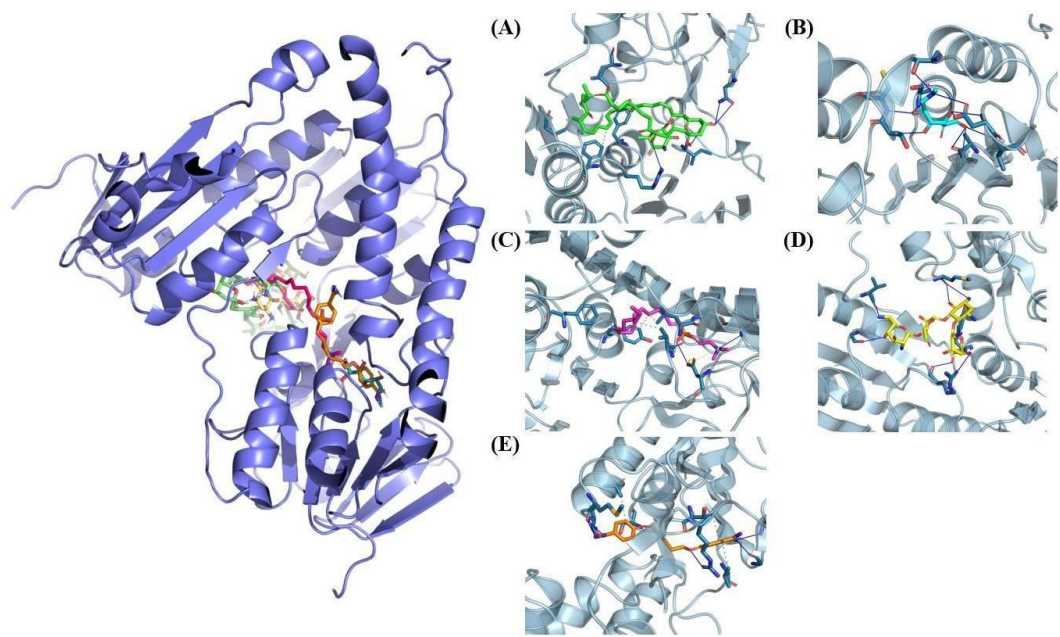


Tabela 3. Interação de compostos com resíduos presentes na estrutura da tripanotiona redutase de Leishmania infantum (2JK6).

Código	Molécul a CID	Afinida de (kcal/m ol)	Tipo de Interação	Resíduos
Compostos destaque				
21	265479	-10,5	Hidrofóbica	Thr51, Lys60, Ile199, Phe203 e Ala338
			Hidrogênio	Ser14, Cys52, Ser178, Tyr198, Asp327 e Thr335
34	86573619	-10,4	Hidrofóbica	Thr51, Lys60, Ile199, Phe203 e Ala338
			Hidrogênio	Ser14, Cys52, Ser178, Tyr198, Asp327 e Thr335
39	168349431	-9,8	Hidrofóbica	Thr51, Lys61, Tyr198, Ile199, Leu334, Ala365, Phe367 e Pro435
			Hidrogênio	Thr355
			π -Perpendicular	Tyr198
			π -Cátion	Lys60
Inibidores Comerciais				

A	Pentamedina	-8,8		
B	Antimoniato de Meglumina	-5,9	Hidrofóbica	Val36, Thr160 e Ala338
			Hidrogênio	Ser14, Gly125, Gly127, Arg290, Met333 e Thr335
			Hidrogênio	Ser14, Thr51, Cys52, Ala159, Gly161, Asp327, Val328 e Thr335
C	Anfotericina B	-9	Hidrofóbica	Tyr198, Phe230, Leu334 e Thr374
			Hidrogênio	Arg228, Ile285 e Asn306
D	Miltefosina	-5,8	Hidrofóbica	Tyr198, Phe230, Val332 e Leu334
			Hidrogênio	Ser14, Asp327 e Thr335
E	Paromomicina	-6,2	Pontes de Sal	Asp327
			Hidrogênio	Tyr198, Arg228, Met333, Val362 e Gly376

Ao analisar a Tabela 4 fornecida, é possível identificar resíduos que são compartilhados entre o "Composto 21" e os "Inibidores Comerciais". Esses resíduos desempenham um papel fundamental nas interações moleculares desses compostos com suas enzimas-alvo. Entre os resíduos em comum, destacam-se aqueles que estão envolvidos em interações hidrofóbicas e de hidrogênio. Um exemplo é o resíduo Thr51, que demonstra sua importância ao participar de interações hidrofóbicas com o "Composto 21" e, além disso, também interage com alguns dos "Inibidores Comerciais", como o Antimoniato de Meglumina e a Anfotericina B. A lisina no resíduo Lys60 é notável por participar em interações hidrofóbicas com o "Composto 21" e, ao mesmo tempo, atua em uma interação específica π -Cátion com o Inibidor C (Anfotericina B). Outros resíduos que são compartilhados entre esses compostos são a isoleucina (Ile199), que desempenha um papel em interações hidrofóbicas tanto com o "Composto 21" quanto com o Inibidor A

(Pentamedina), e a fenilalanina (Phe203) e alanina (Ala338), que estão envolvidas em interações hidrofóbicas tanto com o "Composto 21" quanto com os Inibidores A (Pentamedina) e B (Antimoniato de Meglumina).

É evidente que o "Composto 34" também compartilha alguns resíduos-chave com os "Inibidores Comerciais", o que pode indicar semelhanças em suas interações moleculares. Estes resíduos em comum desempenham um papel significativo nas propriedades de ligação desses compostos e em suas relações com as enzimas-alvo. Um exemplo notável é o resíduo Thr51, que é envolvido em interações hidrofóbicas tanto com o "Composto 34" quanto com os "Inibidores Comerciais". Esta presença repetida sugere que o resíduo Thr51 é uma região

importante para as interações com diversas moléculas, potencialmente sendo uma característica crucial da enzima-alvo. Além disso, o resíduo Lys60 também é compartilhado entre o "Composto 34" e o Inibidor C (Anfotericina B). Enquanto no "Composto 34" ele está envolvido em interações hidrofóbicas, no Inibidor C ocorre uma interação π -Cátion. Essa dualidade de interações ressalta a flexibilidade desses resíduos em se ligar de maneiras diferentes, dependendo da molécula envolvida. Outros resíduos compartilhados incluem a isoleucina (Ile199), a fenilalanina (Phe203) e a alanina (Ala338). Assim como no "Composto 21", eles também estão presentes no "Composto 34" e nos Inibidores A (Pentamedina) e B (Antimoniato de Meglumina). Esses resíduos podem ser pontos de ancoragem importantes para as interações, proporcionando uma base para a ligação estável dessas moléculas. Essas semelhanças nos resíduos entre o "Composto 34" e os "Inibidores Comerciais" sugerem que todas essas moléculas podem estar alvejando regiões específicas e estratégicas da enzima-alvo. No entanto, as nuances das interações individuais, os tipos de forças envolvidas e as conformações moleculares podem diferir, contribuindo para os perfis únicos de cada composto em termos de afinidade, potência e seletividade.

É perceptível que o "Composto 39" também compartilha resíduos-chave com os "Inibidores Comerciais", sugerindo a possibilidade de similaridades nas interações moleculares. Esses resíduos compartilhados desempenham um papel central nas características de ligação desses compostos e podem influenciar as relações com as enzimas-alvo. Um exemplo notável é o resíduo Thr51, que se destaca como um ponto de interação comum entre o "Composto 39" e alguns dos "Inibidores Comerciais". A participação desse resíduo em interações hidrofóbicas no "Composto 39" e em outros compostos sugere que o resíduo Thr51 pode desempenhar um papel crítico nas interações com várias moléculas. Além disso, o resíduo Ile199 é compartilhado entre o "Composto 39" e o Inibidor A (Pentamedina). A presença desse resíduo em ambas as moléculas indica um ponto de ancoragem importante, possivelmente contribuindo para as interações hidrofóbicas observadas em ambas. Outros resíduos comuns incluem a fenilalanina (Phe203) e a alanina (Ala338), que também estão presentes no "Composto 39" e nos Inibidores A (Pentamedina) e B (Antimoniato de Meglumina). A presença repetida desses resíduos sugere que eles desempenham um papel fundamental nas interações dessas moléculas com suas enzimas-alvo. Esses resíduos compartilhados entre o "Composto 39" e os "Inibidores Comerciais" indicam uma possível convergência nas regiões de ligação-alvo. No entanto, as sutilezas das interações individuais, como os tipos de forças envolvidas, a conformação

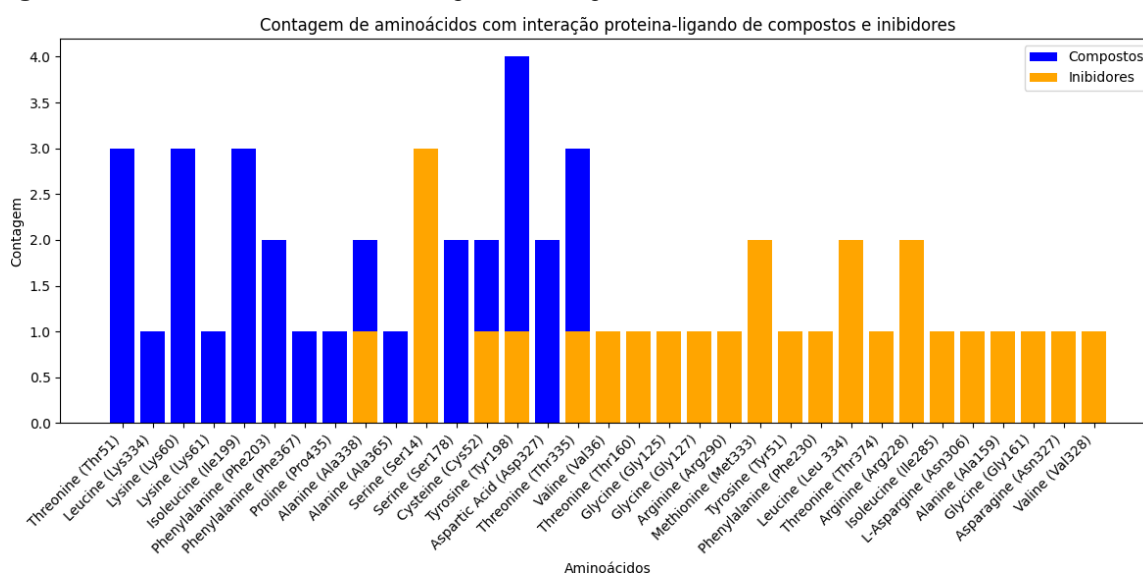
molecular e a afinidade específica, podem resultar em efeitos biológicos e farmacológicos distintos para cada composto.

Torna-se promissor este estudo em decorrência da comparação com a literatura, como por exemplo:

- Derivados de cromeno-2-tiona, 3i com energias de ligação -9,2 kcal/mol com os resíduos Val58, Lys61, Leu62, Thr65 from chain B; Phe396, Leu399, Met400, Thr463, Glu466 e Glu467 (Verma et al., 2012)
- Análise com o composto Taxifolin com energia de ligação de -8,82 Kcal/mol com forte interação com os resíduos Ser14, Ala47, Ser162, Thr336 e Arg286 (Gundampati & Jagannadham, 2012).
- Derivados de 2-metoxibezoyl hidrazona, com destaque ao composto M12 com energia de ligação de 9,4 Kcal/mol com interação com os resíduos Gly15, Ser14, Asp327, Ala338, Asp327, Cys57, Ile199, Lys60, Ser178, Val55 e Tyr198 (Khaldan et al., 2023)
- E inibidores comerciais: Pentamedina -8,8 Kcal/mol, Antimoniato de Meglumina -5,9 Kcal/mol, Anfotericina B -9 Kcal/mol, Miltefosina -5,8 Kcal/mol, Paromomicina -6,2 Kcal/mol.

Neste contexto observa-se que resíduos em comum de interação são observados de acordo com a Figura 31, estes que são observadas as interações tanto nos compostos de base Schiff quanto na literatura.

Figura 29. Resíduos em comum entre compostos destaque e inibidores comerciais



8. CONCLUSÕES

Este estudo destaca a complexidade e urgência associadas à leishmaniose como um desafio de grande impacto na saúde pública, especialmente no Brasil, com ênfase na região Nordeste. Os tratamentos atuais, marcados por questões de toxicidade, custos elevados e resistência, reforçam a necessidade crítica de buscar alternativas terapêuticas eficazes e acessíveis. A abordagem inovadora das Bases de Schiff, explorando compostos como pirazóis, oxadiazóis, complexos metálicos e resveratrol, emerge como uma perspectiva promissora para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir os ônus econômicos associados ao tratamento. A convergência entre terapias naturais e sintéticas se destaca como uma estratégia substancial para superar as limitações dos tratamentos convencionais, evitando a resistência antimicrobiana e impulsionando inovações terapêuticas, evidenciando a necessidade de uma abordagem global no enfrentamento da leishmaniose. Os resultados obtidos por meio de simulações de Docking Molecular, especificamente com os compostos 3-Quinolinamine (Composto 21) com ΔG de -10,5 kcal/mol, 1,3-Bis[(E)-(2-Amino-4-Ethyl-5-Hydroxy-Phenyl)Methyleneamino]Urea (Composto 34) com ΔG de -10,4 kcal/mol e Naphtaldehyde disulfide Schiff base (Composto 39) com ΔG de -9,8 kcal/mol, destacam a viabilidade desta abordagem, sugerindo uma possível eficácia contra a leishmaniose. No entanto, a ressalva quanto à necessidade de validação através de rigorosas análises laboratoriais é enfatizada como uma etapa essencial para consolidar essas descobertas. Caso esses compostos demonstrem eficácia nas análises subsequentes, o estudo vislumbra um avanço significativo no campo terapêutico da leishmaniose, oferecendo opções renovadas e esperançosas para o tratamento e controle desta doença debilitante. Portanto, esta pesquisa contribui substancialmente para a evolução das estratégias terapêuticas contra a leishmaniose, delineando um futuro promissor de avanços médicos e científicos, alinhado aos objetivos de compreender a incidência, explorar os tipos, realizar simulações e destacar as contribuições das Bases de Schiff no tratamento dessa enfermidade.

9. REFERÊNCIAS

- Andino, Grecia Lilibeth Solorzano et al. Síntese e avaliação antibacteriana de bases de Schiff. 2021. *Jornal Indiano de Química*, v.60, 2021. Disponível em:< NOPR: Uma revisão sobre síntese e atividade biológica das Bases Schiff (niscpr.res.in)>. Acesso em: 12 jun.2022.< Leishmanioses. Informe Epidemiológico das Américas, dezembro 2020 (paho.org)Acesso em: 11 abr.2022
- Abadiás-Granado, I., Diago, A., Cerro, P. A., Palma-Ruiz, A. M., & Gilaberte, Y. (2021). Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 112(7), 601–618. <https://doi.org/10.1016/J.ADENGL.2021.05.011>
- Afzal, H. R., Khan, N. U. H., Sultana, K., Mobashar, A., Lareb, A., Khan, A., Gull, A., Afzaal, H., Khan, M. T., Rizwan, M., & Imran, M. (2021). Schiff Bases of Pioglitazone Provide Better Antidiabetic and Potent Antioxidant Effect in a Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Diabetic Rodent Model. *ACS Omega*, 6(6), 4470–4479. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c06064>
- Aguiar, Paulo Fernando; RODRIGUES, Raíssa Katherine. Leishmaniose visceral no Brasil: artigo de revisão. *Revistas Unimontes Científica*, v.19, n.1, 2017. Disponível em:< LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL: ARTIGO DE REVISÃO | Revista Unimontes Científica>. Acesso em: 20 maio 2022.
- Almeida, Olga Laura Sena; SANTOS, Jussamara Brito. Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 86, p. 497-506, 2011.
- Arruda, M. M. (2014). *Descrição: Acurácia e reprodutibilidade de testes imunoenzimáticos com antígenos de Leishmania major e Leishmania infantum para o diagnóstico de leishmaniose visceral canina no Brasil*. https://bdtd.ibict.br/vufind/Record/UNB_ec40519af06960a310ab93f016dbfb1e
- Azevedo, Amanda Medeiros de. Complexos de zinco (II) com bases de Schiff derivadas da quitosana: um levantamento bibliográfico. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- Baiocco, P., Colotti, G., Franceschini, S., & Ilari, A. (2009). Molecular basis of antimony treatment in Leishmaniasis. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(8), 2603–2612. https://doi.org/10.1021/JM900185Q/ASSET/IMAGES/JM-2009-00185Q_M001.GIF
- Barbosa, Hellen Franciane Gonçalves. Síntese, caracterização e estudo da atividade biológica de bases de Schiff biopoliméricas, preparadas a partir de quitosanas e salicilaldeídos e seus complexos de Zn (II), Pd (II) e Pt (II). Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- Bastos, Thiago Souza Azeredo. Aspectos gerais da leishmaniose visceral. 38f. 2012. Universidade Federal de Goiás (Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal), Goiânia, 2012. Disponível em:< THIAGO_SAB.pdf (ufg.br)>. Acesso em: 19 abr.2022.
- Batista, Francisca Miriane de Araújo; SOUSA, Roniele Araújo; AGUIAR, Bruno Guedes Alcoforado; IBIAPINA, Andressa Barros; ALBUQUERQUE, Layana Pachêco de Araújo;

- Brasil, Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico: doenças tropicais negligenciadas. Secretária de Vigilância em Saúde, 2021. Disponível em:< boletim_especial_doencas_negligenciadas.pdf (www.gov.br)>. Acesso em: 10 abr.2022.
- Caetano, Déborah Cláudia Denis Souza; OKUYAMA, Cristina Eunice; SANTOS, Márcia Regina Machado; PEREIRA, Regina Mara Silva. Parâmetros clínicos, diagnóstico e tratamento da leishmaniose tegumentar e visceral. Centro Científico Conhecer, Goiânia, v.16, n.29, 2019. Disponível em:< <https://www.conhecer.org.br/enciclop/2019a/sau/parametros.pdf>>. Acesso em: 12 jun.2022.
- Cavalcante, Í. J. M., & Vale, M. R. (2014). Epidemiological aspects of visceral leishmaniasis (kala-azar) in Ceará in the period 2007 to 2011. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 17(4), 911–924. <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040010>
- Cavalcante, Ítalo José Mesquita; Vale, Marcus Raimundo. Aspectos epidemiológicos da leishmaniose visceral (calazar) no Ceará no período de 2007 a 2011. *Rev Bras Epidemiol*, v.17.
- Ceará, Secretária de Saúde. Plano de ação para intensificação da vigilância e do controle leishmaniose visceral no estado de Ceará. Fortaleza – Ceará, 2020.
- Çelik; Fatih; Ustabas, Restat; Süleymanoğlu, Nevin; Direkel, Sahin;Guler, Ibrahim; Unver, Yasemin. 1,2,3-triazole derivado: Síntese, caracterização, DFT, estudo de acoplamento molecular e atividades antibacterianas-antileishmanas. *Revista da Sociedade Química Indiana*, v.98,2021.
- Ceramella, J., Iacopetta, D., Catalano, A., Cirillo, F., Lappano, R., & Sinicropi, M. S. (2022). A Review on the Antimicrobial Activity of Schiff Bases: Data Collection and Recent Studies. *Antibiotics* 2022, Vol. 11, Page 191, 11(2), 191. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS11020191>
- Claros, M., Fernando Aguiar, P., & Rodrigues, R. K. (2017). LEISHMANIOSE VISCERAL NO BRASIL: ARTIGO DE REVISÃO. *Revista Unimontes Científica*, 19(1), 192–204. <https://www.periodicos.unimontes.br/index.php/unicientifica/article/view/2119>
- Cláudia Denis De Souza Caetano, D., Eunice Okuyama, C., Regina Machado dos Santos, M., & Mara Silva Pereira, R. (2019b). *PARÂMETROS CLÍNICOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR E VISCERAL*. https://doi.org/10.18677/EnciBio_2019A161
- Coelho, Laiza Gabriela Gavioli. Bases de Schiff como potenciais agentes leishmanicidas contra *Leishmania chagasi* in vitro. 2016. 116f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal de São Carlos. São Carlos: UFSCar, 2016.
- Coêlho, Zirlane Castelo Branco. Avaliação in vitro dos mecanismos imunossupressores induzidos por *leishmania amazonensis* na resposta imune de indivíduos sadios. 2004.
- Coimbra, Elaine S; Santos, Juliana A; Lima, Larissa L; Machado, Patrícia A; Campos, Débora L; Pavan, Fernando R; Silva, Adilson D. Síntese, avaliação antitubercular e leishmanicida de análogos de resveratrol. *J.Braz Química Soc*, v.27, n.12, 2016.

- Cruz, Jorddy Neves; Silva; Lucas Barbosa; Filho, João Soares de Sousa; Vale, Joyce Karen Lima. Desenvolvimento de Novos Inibidores da Enzima Diidroorotato Desidrogenase (DHODH) de *Leishmania* sp. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 16, 2021.
- Davis, J., Singh, S., Sethi, S., Roy, S., Mittra, S., Rayasam, G., Bansal, V., Sattigeri, J., & Ray, A. (2010). Nature of action of Sitagliptin, the dipeptidyl peptidase-IV inhibitor in diabetic animals. *Indian Journal of Pharmacology*, 42(4), 229. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.68425>
- Da Silva, C. M., da Silva, D. L., Modolo, L. V., Alves, R. B., de Resende, M. A., Martins, C. V., & de Fátima, Â. (2011). Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities. *Journal of Advanced research*, 2(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2010.05.004>
- De Araújo Batista, F. M., De Sousa, R. A., Aguiar, B. G. A., Ibiapina, A. B., De Araújo Albuquerque, L. P., Mendonça, V. J., & Costa, C. H. N. (2021). Epidemiological profile and time trend in visceral leishmaniasis: Piauí, Brazil, 2008-2018. *Cadernos de Saude Publica*, 37(11). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00340320>
- de Vries, H. J. C., & Schallig, H. D. (2022). Cutaneous Leishmaniasis: A 2022 Updated Narrative Review into Diagnosis and Management Developments. *American Journal of Clinical Dermatology*, 23(6), 823. <https://doi.org/10.1007/S40257-022-00726-8>
- Diamantino, Taiza de Castro Costa. Leishmaniose visceral: avaliação das repercussões cardiovasculares secundárias à doença e ao tratamento em crianças e adolescentes tratadas com três esquemas terapêuticos. 2010.
- Dias, Beatriz Rocha Simões. Efeito da sobre-expressão da proteína translocadora (tspo) na infecção por *Leishmania amazonensis*. 2013.
- Direkel, Sahin; Unver, Yasemim; Akdemir, Cihangir. Antileishmanial Activity of New Synthesized Schiff and Mannich (Morpholine) Base Compounds. *Turkiye Parazit Derg*, v.44, n.4 2020.
- Dutta, Deepjyoti; Bhattacharyya, Nayan Kamal; Biswasb, Joydeep. A review on the synthesis and biological activity of Schiff bases
- Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(8), 3891–3898. https://doi.org/10.1021/ACS.JCIM.1C00203/SUPPL_FILE/CI1C00203_SI_002.ZIP
- Esfandiarpour, I., Farajzadeh, S., Rahn timer, Z., Fathabadi, E. A., & Heshmatkhah, A. (2012). Adverse effects of intralesional meglumine antimoniate and its influence on clinical laboratory parameters in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *International journal of dermatology*, 51(10), 1221–1225. <https://doi.org/10.1111/J.1365-4632.2012.05460.X>
- Farias, Flavia Thalia Quedes; JUNIOR, Francisco Ebiosclebio Furtado; ALVES, Alicia Suzana Cavalcanti; PEREIRA, Lucas Esmeraldo; CARVALHO, Danilo Nogueira; SOUSA; Milena Nunes Alves. Perfil Epidemiológico de pacientes diagnosticados com leishmaniose visceral humana no Brasil. *C&D- Revista Eletrônica da FAINOR, Vitória da Conquista*, v.12, n.3, 2019.

- Fonkui, Thierry Y; Ikhile, Monisola I; Ndinteh, Derek T; Njobeh, Patrick B. Microbial activity of some heterocyclic Schiff bases and metal complexes: a review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, v.17, n.12, 2018.
- Franklin, B., Alencar, P., & Figueiredo, I. A. (2019). Perfil epidemiológico dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana no estado do Maranhão no período de 2015 a 2017. *Revista de Investigação Biomédica*, 10(3), 243–250. <https://doi.org/10.24863/RIB.V10I3.340>
- Gabriela, L., & Coelho, G. (2015). *UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA*.
- Goa, K. L., & Campoli-Richards, D. M. (1987). Pentamidine Isethionate: A Review of its Antiprotozoal Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use in Pneumocystis carinii Pneumonia. *Drugs*, 33(3), 242–258. <https://doi.org/10.2165/00003495-198733030-00002/METRICS>
- Gontijo, B., & De Carvalho, M. de L. R. (2003). Leishmaniose tegumentar americana. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 36(1), 71–80. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822003000100011>
- Granato, Juliana da Trindade; Santos, Juliana Alves; Calixto, Stephane Lima; Silva, Natália Prado da Silva; Martins, Jeferson Da Silva; Silva, Adilson David; Coimbra, Elaine Soares. Novos derivados de esteróides: síntese, atividade antileishmania, mecanismo de ação em silicoestudos físico-químicos e farmacocinéticos. *Biomedicina e Farmacoterapia*, v.106, 2018.
- Guimarães, D. G., Simplício, S. S., De Sousa, V. C., Rodrigues, K. A. D. F., Carvalho, F. A. A., Carneiro, S. M. P., da Costa, M. P., Gonsalves, A. D. A., & Araújo, C. R. M. (2021). Síntese e atividade antileishmania de híbridos naftoquinônicos. *Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas*, 50(2), 505–521. <https://doi.org/10.15446/RCCIQUIFA.V50N2.92861>
- Gundampati, R. K., & Jagannadham, M. V. (2012). Molecular docking based inhibition of Trypanothione reductase activity by Taxifolin novel target for antileishmanial activity. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(10), 133–136. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2012.21026>
- Headen, T. F., Howard, C. A., Skipper, N. T., Wilkinson, M. A., Bowron, D. T., & Soper, A. K. (2010). Structure of π - π Interactions in aromatic liquids. *Journal of the American Chemical Society*, 132(16), 5735–5742. https://doi.org/10.1021/JA909084E/ASSET/IMAGES/MEDIUM/JA-2009-09084E_0008.GIF
- Khaldan, A., Bouamrane, S., El-Mernissi, R., Maghat, H., Sbai, A., Bouachrine, M., & Lakhlifi, T. (2023). *Molecular Docking, ADMET Prediction, and Quantum Computational on 2-Methoxy Benzoyl Hydrazone Compounds as Potential Antileishmanial Inhibitors*. 13(4), 302. <https://doi.org/10.33263/BRIAC134.302>
- Khan, Mi; Khan, Ayub; Hussain, Iqbal; Khan, Murad Ali; Gul, Saima; Iqbal, Mohammad; Rahman, Inayat -UR; Khuda, Fazli. Spectral, XRD, SEM and biological properties of new mononuclear schiff base transition metal complexes. *Comunicações de Química Inorgânica. Elsevier*, v.35, 2013.

- Leimann, F. V., de Souza, L. B., de Oliveira, B. P. M., Rossi, B. F., da Silva, P. S., Shiraishi, C. S. H., Kaplum, V., Abreu, R. M., Pereira, C., Barros, L., Peron, A. P., Ineu, R. P., Oechsler, B. F., Sayer, C., de Araújo, P. H. H., & Gonçalves, O. H. (2023). Evaluation of berberine nanoparticles as a strategy to modulate acetylcholinesterase activity. *Food Research International*, 173, 113295. <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2023.113295>
- Lidani, K. C. F., Andrade, F. A., R.P.A. Tizzot, M., Costa-Ribeiro, M. C. V., Beltrame, M. H., J. Messias-Reason, I., Lidani, K. C. F., Andrade, F. A., R.P.A. Tizzot, M., Costa-Ribeiro, M. C. V., Beltrame, M. H., & J. Messias-Reason, I. (2017). Visceral Leishmaniasis and Natural Infection Rates of *Leishmania* in *Lutzomyia longipalpis* in Latin America. *The Epidemiology and Ecology of Leishmaniasis*. <https://doi.org/10.5772/65787>
- Lira, Kathia Hennes. OMRP Fotocontrolada por complexos de Mn (II) coordenados a bases de Schiff não-simétricas e simétricas. 2022.
- Lun, Z. R., Wu, M. S., Chen, Y. F., Wang, J. Y., Zhou, X. N., Liao, L. F., Chen, J. P., Chow, L. M. C., & Chang, K. P. (2015). Visceral Leishmaniasis in China: an Endemic Disease under Control. *Clinical microbiology reviews*, 28(4), 987–1004. <https://doi.org/10.1128/CMR.00080-14>
- Lyra, M. R., Passos, S. R. L., Pimentel, M. I. F., Bedoya-Pacheco, S. J., Valette-Rosalino, C. M., Vasconcellos, E. C. F., Antonio, L. F., Saheki, M. N., Salgueiro, M. M., Santos, G. P. L., Ribeiro, M. N., Conceição-Silva, F., Madeira, M. F., Silva, J. L. N., Fagundes, A., & Schubach, A. O. (2016). PANCREATIC TOXICITY AS AN ADVERSE EFFECT INDUCED BY MEGLUMINE ANTIMONIATE THERAPY IN A CLINICAL TRIAL FOR CUTANEOUS LEISHMANIASIS. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 58(1), 68. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201658068>
- Mahadevi, A. S., & Sastry, G. N. (2013). Cation- π interaction: Its role and relevance in chemistry, biology, and material science. *Chemical Reviews*, 113(3), 2100–2138. https://doi.org/10.1021/CR300222D/ASSET/IMAGES/CR300222D.SOCIAL.JPEG_V03
- Maia, Danielle O; Santos, Valdenice F.; Barbosa, Cristina R.S.; Fróes, Yuri N.; Muniz, Debora F.; Santos,^aAna L.E.; Santos,^dMaria H.C.; Silva,R.S. Romério; Silva, ^eCláudio G.L. Souza, Racquel O.S.; Souza, Joicy C.S.; Coutinho, ^eHenrique D.M. Coutinho; Texeira. Claudener S. Complexo de base de cloreto de níquel (II): Síntese, caracterização, toxicidade, atividade antibacteriana e leishmanicida. Elsevier, v.351, 2022.
- Maia-elkhoury, Ana Nilce Silveira;Valadas, Samantha Yuri Oshiro Branco; Nicholls, Santiago; Buzanovsky, Lia Puppim; Vazquez, Manuel Jose Sanchez; Salazar, Alejandro Mauricio Rivera. Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas. Washington: Organização Pan- Americana da Saúde; 2018.
- Mann, S., Frasca, K., Scherrer, S., Henao-Martínez, A. F., Newman, S., Ramanan, P., & Suarez, J. A. (2021). A Review of Leishmaniasis: Current Knowledge and Future Directions. *Current Tropical Medicine Reports*, 8(2), 121. <https://doi.org/10.1007/S40475-021-00232-7>
- Marcondes, Mary; Rossi, Claudio Nazaretian. Leishmaniose Visceral no Brasil. Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci., São Paulo, v. 50, n. 5, p. 341-352, 2013.

- Martins, Glêndara Aparecida de Sousa; Lima, Maria Dilma. Leishmaniose: do diagnóstico ao tratamento. ENCICLOPÉDIA BIOSFERA, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v.9, N.16; 2013. Disponível em:< leishmaniose (conhecer.org.br)>.
- Mattos, I. R. de. (2021). *Estudo por docagem molecular da atividade da 2'-hidroxiflavanona na quinase NDK do organismo humano e do protozoário Leishmania amazonensis*. <https://repositorio.ifes.edu.br/handle/123456789/1303>
- Mattos, Iago Rodrigues de. Estudo por docagem molecular da atividade da 2'-hidroxiflavanona na quinase NDK do organismo humano e do protozoário Leishmania amazonensis. 2021.
- Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Current computer-aided drug design*, 7(2), 146. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, B. (2017). *Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar [recurso eletrônico]*. Acesso em: 20 abr.2022.http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_
- Morris, G. M., Ruth, H., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *Journal of computational chemistry*, 30(16), 2785. <https://doi.org/10.1002/JCC.21256>
- Olobo-Okao, J., & Sagaki, P. (2014). Leishmaniasis in Uganda: Historical account and a review of the literature. *The Pan African Medical Journal*, 18, 1937–8688. <https://doi.org/10.11604/PAMJ.2014.18.16.1661>
- Opas, & Oms. (2018). *Leishmanioses. Informe Epidemiológico das Américas 2018*. www.paho.org
- Opas, Organização Pan - Americana de Saúde. Leishmanioses: Informe epidemiológico nas Américas. 2020.
- Pacheco, Dency J; Trilleras, Jorge; Quiroga, Jairo; Gutiérrez; , Jennifer; Prent, Luis; Coavas, Tobinson; MARÍN, Juan C; Delgado, Gabriela. N-(4-((E)- 3- Arylacryloyl)fenil) derivados de acetamidaes sua atividade antileishmano. J.Braz Chen Soc, v.24, n.10, 2013.
- Paula, C. D. R. de, Sampaio, J. H. D., Cardoso, D. R., & Sampaio, R. N. R. (2003). PAULA, Carmen Déa Ribeiro de, et al., 2003. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 209–211.
- Pinheiro, Pedro. Leishmaniose, sintomas e tratamentos. MD.Saúde, 2013.
- Raczuk, E., Dmochowska, B., Samaszko-Fiertek, J., & Madaj, J. (2022). Different Schiff Bases—Structure, Importance and Classification. Em *Molecules* (Vol. 27, Número 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27030787>
- Rêgo, F. D. (2013). *Ministério da Saúde*. https://www.cpqrr.fiocruz.br/texto-completo/D_89.pdf
- Renata O. de A. Soares, & Leon, L. (2014). Parte VIII-Tratamento e diagnóstico das leishmanioses 23. Modelos de Estudo para o Desenvolvimento de Drogas Anti-Leishmania. *Editora FIOCRUZ*,

413–428. <https://doi.org/10.7476/9788575415689.0024>

- Rocha; Thiago José Matos Rocha; Barbosa, Ana Clara André Barbosa; Santana, Elizabete Priscila Costa Santana; Calheiros, Cláudia Maria Lins. Aspectos epidemiológicos dos casos humanos confirmados de leishmaniose tegumentar americana no Estado de Alagoas, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*, v.6, n.4, Ananindeua, 2015
- Rodrigues, A. M., Hueb, M., Rodrigues Dos Santos, T. A. R., & Fernandes Fontes, C. J. (2006). Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 39(2), 139–145. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822006000200001>
- Pietralonga, T. C., Gonçalves, S. Q. B., França, T. C. C., & da Silva Gonçalves, A. (2015). ESTUDO COMPUTACIONAL DE REATIVADORES DA ACETILCOLINESTERASE INIBIDA PELO PESTICIDA AGRÍCOLA FENAMIFÓS. *Revista Ifes Ciência*, 1(2), 51-64. <https://doi.org/10.36524/ric.v1i2.306>
- Salentin, S., Schreiber, S., Haupt, V. J., Adasme, M. F., & Schroeder, M. (2015). PLIP: fully automated protein–ligand interaction profiler. *Nucleic Acids Research*, 43(Web Server issue), W443. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKV315>
- Sander, T., Freyss, J., Von Korff, M., & Rufener, C. (2015). DataWarrior: An open-source program for chemistry aware data visualization and analysis. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55(2), 460–473. https://doi.org/10.1021/CI500588J/ASSET/IMAGES/LARGE/CI-2014-00588J_0015.JPEG
- Sands, M., Kron, M. A., & Brown, R. B. (1985). Pentamidine: A Review. *Reviews of Infectious Diseases*, 7(5), 625–6344. <https://doi.org/10.1093/CLINIDS/7.5.625>
- Santiago, A. S., Pita, S. S. da R., & Guimarães, E. T. (2021). Tratamento da leishmaniose, limitações da terapêutica atual e a necessidade de novas alternativas: Uma revisão narrativa. *Research, Society and Development*, 10(7), e29510716543. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i7.16543>
- Santos, G. R. de A. C., Santos, J. J. dos, Silva, B. dos A. T. da, Santos, A. de S. dos, Nogueira, R. de S., & Nascimento, V. A. S. (2021). PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS CASOS DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO BRASIL. *Enfermagem em Foco*, 12(5). <https://doi.org/10.21675/2357-707X.2021.V12.N5.4705>
- Santos, Hilda Caroline do Nascimento et al. Avaliação da atividade leishmanicida de derivados tiossemicarbazônicos. 2020.
- Santos, Maxy B; Ramírez, Ivonne Melissa; Rodríguez, Jorge E; Beerli, Peter; Valdivia, Hugo O. Diversidade genética e estrutura populacional da *Leishmania* (Viannia) brasiliensis na selva peruana. *PLoS Negl Trop Dis* ; v.16, n.5, 2022.
- Saúde, O. P.-A. da. (2020). Leishmanioses. Informe Epidemiológico das Américas, dezembro 2020. *Informe de Leishmanioses*;9. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53091>
- Scarpini, S., Dondi, A., Totaro, C., Biagi, C., Melchionda, F., Zama, D., Pierantoni, L., Gennari, M., Campagna, C., Prete, A., & Lanari, M. (2022). Visceral Leishmaniasis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment Regimens in Different Geographical Areas with a Focus on Pediatrics. *Microorganisms*, 10(10). <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS10101887>

- Shujah, Shaukat; Rehman, Zia-seu; Muhammad, Niaz; Afzal, Xá-de; Ali, Saqib; Khalid, Nasir; Meetsma, Auke. Bioactive hepta - and penta - coordinated supramolecular diaorganotin (IV) Schiff bases. *Journal of Organometallic Chemistry*, v.741-742, p. 59-66, 2013.
- Silva, Fátima Conceição; Alves, Carlos Roberto. *Leishmanioses de continente americano*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014.
- Silva, J. A., Pinheiro, A. I., Dourado, M. L., Medina, L., Queiroz, A., Guimarães, L. H., Lessa, M. M., Lago, E. L., Machado, P. R. L., Wilson, M. E., Carvalho, E. M., & Schriefer, A. (2022). *Leishmania braziliensis* causing human disease in Northeast Brazil presents loci with genotypes in long-term equilibrium. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 16(6), e0010390. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PNTD.0010390>
- Silva; Juliana A; Pinheiro, Ana Isabelle; Dourado, Maria Luiza; Medina, Lilian; Queiroz, Adriano; Guimarães, Luiz Henrique; Lessa, Marcus Miranda; Lago, Ednaldo L; MACHADO, Paulo Roberto L; Wilson, Mary E; Carvalho, Edgar M; Schriefer, Albert. *Leishmania braziliensis* causing human disease in Northeast Brazil presents loci with genotypes in long- term equilibrium. *PLoS Negl Trop Dis* ; v,16, n.6, 2022.
- Silveira, S. J. S. da. (2020). *Perfil clínico e epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana no Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal do Tocantins*. <https://doi.org/10.11606/D.85.2020.TDE-21092020-145701>
- Silveira, Silvestre Júlio Souza; Spencer, Patrick Jack. Perfil Clínico e Epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar Americana no Hospital de Doenças Tropicais da Universidade Federal de Tocantins. *Braz. J. of Develop.*, Curitiba, v. 5, n. 11, 2019.
- Siviero Do Vale, E. C., & Furtado, T. (2005). Leishmaniose tegumentar no Brasil: revisão histórica da origem, expansão e etiologia. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 80(4), 421–428. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962005000400015>
- Soares, Renata O. A; Leon, Leonor. Modelos de estudo para o desenvolvimento de drogas anti-leishmania. In: Silva, Fátima Conceição; Alves, Carlos Roberto. *leishmanioses do continente americano* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2014.
- Soriano, B. (2017). *Avaliação do potencial antimicrobiano e leishmanicida de materiais orgânicos derivados da base de Schiff N,N-bis'(Salicilideno)-1,2-fenilenodiamina*. <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/9507>
- Sreedharan, V., & Rao, K. V. B. (2023). Protease inhibitors as a potential agent against visceral Leishmaniasis: A review to inspire future study. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 27(1), 102739. <https://doi.org/10.1016/J.BJID.2022.102739>
- Sun, Q. (2022). The Hydrophobic Effects: Our Current Understanding. Em *Molecules* (Vol. 27, Número 20). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27207009>
- Sundar, S., & Olliaro, P. L. (2007). Miltefosina in the treatment of leishmaniasis: Clinical evidence for informed clinical risk management. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 3(5), 733– 740.
- Taha, Muhammad; Hadiani Ismail, Nem; Imran, Syahrul; Anouar, Hassane; Selvaraj, Manikandan; Jamil, Waqas; ALI, Muhammad; Rahim, Fazal; Khan, Khalid Mohammed; Adenan, Mohd

Ilham. Estudos de síntese e modelagem molecular de híbridos oxadiazol-phenylhydrazone ligados a fenilhidrazone como potentes agentes antileishmanos. *Revista Europeia de Química Medicinal*, v.126, 2017.

Taha, Muhammmad; Sain, Amyra Amat; Ali, Muhammad; Anouar, El Hassane; Rahim, Fazal; Ismail, Nem Hadiani; Adenan, Mohd Ilham; Imran, Syahrul; Harrasi, Ahmed Al; Nawaz, Fasial; Iqbal, Naveed; Khan, Khalid Mohammed. Synthesis of symmetric bis-Schiff base-disulfide hybrids as highly effective antileishmanial agents. *Química Bioorgânica*, v.99, 2020.

Tavares, G. de S. V., Mendonça, D. V. C., Lage, D. P., Granato, J. da T., Ottoni, F. M., Ludolf, F., Chávez-Fumagalli, M. A., Duarte, M. C., Tavares, C. A. P., Alves, R. J., Coimbra, E. S., & Coelho, E. A. F. (2018). Antileishmanial Activity, Cytotoxicity and Mechanism of Action of Clioquinol Against *Leishmania infantum* and *Leishmania amazonensis* Species. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 123(3), 236–246. <https://doi.org/10.1111/BCPT.12990>

Teran, R., Guevara, R., Mora, J., Dobronski, L., Barreiro-Costa, O., Beske, T., Pérez-Barrera, J., Araya-Maturana, R., Rojas-Silva, P., Poveda, A., & Heredia-Moya, J. (2019). Characterization of antimicrobial, antioxidant, and leishmanicidal activities of Schiff base derivatives of 4-aminoantipyrine. *Molecules*, 24(15). <https://doi.org/10.3390/molecules24152696>

Trott, O., & Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31(2), 455–461. <https://doi.org/10.1002/JCC.21334>

van der Lubbe, S. C. C., & Fonseca Guerra, C. (2019). The Nature of Hydrogen Bonds: A Delineation of the Role of Different Energy Components on Hydrogen Bond Strengths and Lengths. *Chemistry – An Asian Journal*, 14(16), 2760–2769. <https://doi.org/10.1002/ASIA.201900717>

Vasconcelos, J. M., Gomes, C. G., Sousa, A., Teixeira, A. B., & Lima, J. M. (2018). American integumentary leishmaniasis: epidemiological profile, diagnosis and treatment. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 50(3). <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201800722>

Verma, Garima; Kham, Mohemmed Faraz; Nainwal, Lalit Mohan; Ishaq, Mohd ; Akhter, Mymoona; Bakht, Afroz; Anwer, Tariq; Afrin, Farhat; Islamuddin, Mohammad; Husain Ibraheem; ALAM, Mohammad Mumtaz; Shaquiquzzaman, Mohammad. Visando a malária e a leishmaniose: Síntese e avaliação farmacológica de novos híbridos pirázio-1,3,4-oxadiazol. *Química Bioorgânica*, v.89, 2019.

Verma, R. K., Prajapati, V. K., Verma, G. K., Chakraborty, D., Sundar, S., Rai, M., Dubey, V. K., & Singh, M. S. (2012). Molecular Docking and in Vitro Antileishmanial Evaluation of Chromene-2-thione Analogues. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 3(3), 243. <https://doi.org/10.1021/ML200280R>

Vieira, T. F., Magalhães, R. P., Simões, M., & Sousa, S. F. (2022). Drug Repurposing Targeting *Pseudomonas aeruginosa* MvfR Using Docking, Virtual Screening, Molecular Dynamics, and Free-Energy Calculations. *Antibiotics*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020185>

Vilela, Maurício. Leishmaniose. Agência Fiocruz de Notícias. Rio de Janeiro- RJ, 2013.

Who, World Health Organization. Department of control of Neglected Tropical Diseases. Weekly epidemiological record, n.40, p.521-540, 2018.

Wortmann, G., Zapor, M., Ressler, R., Fraser, S., Hartzell, J., Pierson, J., Weintrob, A., & Magill, A. (2010). Liposomal Amphotericin B for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 83(5), 1028. <https://doi.org/10.4269/AJTMH.2010.10-0171>

Yuldasheva, N., Acikyildiz, N., Akyuz, M., Yabo-Dambagi, L., Aydin, T., Cakir, A., & Kazaz, C. (2022). The Synthesis of Schiff bases and new secondary amine derivatives of p-vanillin and evaluation of their neuroprotective, antidiabetic, antidepressant and antioxidant potentials. *Journal of Molecular Structure*, 1270. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133883>