



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

DENILSON JOSÉ NOGUEIRA CORREIA FILHO

**TIOSSEMICARBAZONAS E TIAZÓIS, UMA BREVE REVISÃO SOBRE A
ATIVIDADE LEISHMANICIDA**

**RECIFE
2025**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

DENILSON JOSÉ NOGUEIRA CORREIA FILHO

**TIOSSEMICARBAZONAS E TIAZÓIS, UMA BREVE REVISÃO SOBRE A
ATIVIDADE LEISHMANICIDA**

TCC apresentado ao Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, Campos Recife, como requisito para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Dra. Maria do Carmo
Alves de Lima

Coorientador(a): Iranildo José da Cruz
Filho

**RECIFE
2025**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Filho, Denilson José Nogueira Correia .

TIOSSEMICARBAZONA E TIAZÓIS, UMA BREVE REVISÃO SOBRE A
ATIVIDADE LEISHMANICIDA / Denilson José Nogueira Correia Filho. -
Recife, 2025.

50 : il., tab.

Orientador(a): Maria do Carmo Alves de Lima

Coorientador(a): Iranildo José da Cruz Filho

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2025.

Inclui referências, anexos.

1. Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN's). 2. Tiossemicarbazonas. 3.
Tiazóis. 4. Leishmaniose. I. Lima, Maria do Carmo Alves de . (Orientação). II.
Filho, Iranildo José da Cruz. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

DENILSON JOSÉ NOGUEIRA CORREIA FILHO

**TIOSSEMCARBAZONAS E TIAZÓIS, UMA BREVE REVISÃO SOBRE A
ATIVIDADE LEISHMANICIDA**

TCC apresentado ao Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, Campos Recife, como requisito para a obtenção do título de bacharel em Farmácia

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

Aprovado em: 25/08/2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **MARIA DO CARMO ALVES DE LIMA**
Data: 24/09/2025 11:23:49-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Profº. Dr. Maria do Carmo Alves de Lima (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dr. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo (Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 **DIEGO SANTA CLARA MARQUES**
Data: 18/09/2025 09:28:04-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Profº. Dr. Diego Santa Clara Marques (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, que foi meu amparo e fortaleza em todos os momentos desta caminhada acadêmica. Foi ele quem me deu forças para enfrentar os desafios, superar as barreiras e transformar as pedras do caminho em degraus para o meu crescimento. Sem a presença dele em minha vida, nada disso teria sido possível. Agradeço profundamente à minha família, que foi meu porto seguro em todos esses anos. À minha mãe, meu pai e minha irmã, que me apoiaram incondicionalmente, me incentivaram a persistir e nunca me deixaram desistir dos meus sonhos. Cada palavra de incentivo e cada gesto de carinho foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. Ao meu noivo, Henrique, registro minha gratidão pelo amor, paciência e apoio inabalável. Nos momentos mais difíceis, você me lembrou do meu valor e me encorajou a acreditar em mim mesmo. Sua presença ao meu lado foi essencial para que eu tivesse força para continuar e concluir esta etapa tão importante. Agradeço também à família que construí dentro da universidade ao longo desses cinco anos. À minha orientadora e professora, Maria do Carmo, pela dedicação, orientação e exemplo de profissionalismo. Ao professor Iranildo e ao professor Diego, e a todos os membros do Laboratório de Química e Inovação Terapêutica, pela colaboração, pelo aprendizado, pelo carinho e pelo ambiente acolhedor que fizeram parte da minha formação. Às amigas Manu, Camila e Eduarda, que foram meu trio desde o início do curso, agradeço pela parceria, pelas risadas e pelas horas de estudo que se tornaram mais leves por termos estado juntos. Agradeço também aos amigos que a universidade me presenteou ao longo do caminho e que levarei comigo para a vida. A cada um que esteve ao meu lado, que compartilhou vitórias, derrotas e sonhos, meu mais sincero reconhecimento. Vocês me fizeram acreditar que nada é impossível quando existe apoio e amizade verdadeira. Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que este trabalho se tornasse realidade. Cada palavra, gesto e ensinamento foi essencial para meu amadurecimento como pessoa, como futuro profissional e como ser humano. A todos vocês, minha eterna gratidão.

RESUMO

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN's) são caracterizadas por um conjunto de doenças causadas por diversos tipos de patógenos, desde micróbios à parasitas. Com isso, a leishmaniose, considerada uma (DTN's), causada pelo protozoário do gênero *leishmania sp.*, é um grave problema de saúde pública, sobretudo em regiões endêmicas de baixa renda, devido à alta morbidade e à limitação das terapias atuais, marcadas por toxicidade, custo elevado, tratamento prolongado e resistência crescente. Nesse contexto, tiosemicarbazonas (TSCs) e tiazóis têm despertado interesse por sua versatilidade estrutural, estabilidade, alto rendimento sintético e amplo espectro de atividades, incluindo ação microbicida, antiparasitária, antineoplásica e antifúngica. Estudos recentes mostram que esses compostos apresentam atividade leishmanicida relevante frente às formas promastigota e amastigota, associada a baixa citotoxicidade em macrófagos. A relação estrutura-atividade (SAR) confirma que modificações químicas sutis podem aumentar a eficácia e a seletividade. Apesar dos resultados promissores, a maioria das pesquisas ainda é pré-clínica, carecendo de dados farmacocinéticos, biodisponibilidade, metabolismo e toxicidade *in vivo*. Também faltam estudos farmacodinâmicos para elucidar mecanismos de ação e validar alvos moleculares. A incorporação de síntese verde e racionalização molecular pode acelerar a translação para a prática clínica. Em síntese, TSCs e tiazóis se mostram alternativas inovadoras contra a leishmaniose e outras doenças negligenciadas, mas exigem investigações mais aprofundadas para se consolidarem como terapias seguras e eficazes.

Palavras-chave: doenças tropicais negligenciadas (DTNs), leishmaniose, tiosemicarbazonas, tiazóis.

ABSTRACT

Neglected Tropical Diseases (NTDs) are characterized by a group of illnesses caused by various types of pathogens, ranging from microbes to parasites. In this context, leishmaniasis, considered an NTD and caused by protozoa of the genus *Leishmania* sp., represents a serious public health problem, especially in low-income endemic regions, due to its high morbidity and the limitations of current therapies, which are marked by toxicity, high cost, prolonged treatment, and increasing resistance. Within this scenario, thiosemicarbazones (TSCs) and thiazoles have attracted attention for their structural versatility, stability, high synthetic yield, and broad spectrum of biological activities, including microbicidal, antiparasitic, antineoplastic, and antifungal action. Recent studies demonstrate that these compounds exhibit significant leishmanicidal activity against promastigote and amastigote forms, often associated with low cytotoxicity in macrophages. Structure–activity relationship (SAR) analysis confirms that subtle chemical modifications can enhance both efficacy and selectivity. Despite these promising results, most studies remain at the preclinical stage, lacking robust data on pharmacokinetics, bioavailability, metabolism, and *in vivo* toxicity. Furthermore, pharmacodynamic studies are still needed to elucidate mechanisms of action and validate proposed molecular targets. The integration of green synthesis and molecular rationalization approaches may accelerate the translation of laboratory findings into clinical practice. In summary, TSCs and thiazoles emerge as innovative alternatives against leishmaniasis and other neglected diseases, but further investigations are essential to establish them as safe and effective therapeutic options.

Keywords: Neglected tropical diseases (NTDs), leishmaniasis, thiosemicarbazones, thiazoles.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Ciclo de vida completo da <i>leishmania</i> spp.....	18
Figura 2 – A-C: Presença de pápula ou nódulo eritimoso com tendência à ulcerar em áreas expostas, como rosto e extremidades; D: Lesão verrucosa; E: Lesão dermoscópica; F: Ulceração central.	20
Figura 3 – A: Destruição avançada do septo nasal e o palato mole; B: Lesão na mucosa nasal.	21
Figura 4 – Distensão abdominal decorrente de hepatoesplenomegalia, emagrecimento e palidez cutânea.....	22
Figura 5 – Manifestação clínica da leishmaniose pós-calazar em paciente indiano apresentando nódulos, pápulas e máculas.	23
Figura 6 – A: Múltiplas lesões nodulares presentes com localização nos membros inferiores; B: Múltiplas lesões nodulares presentes na parte anterior do pescoço.	24
Figura 7 – Representação estrutural dos fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose.	25
Figura 8 – Obtenção direta de Tiossemicarbazonas.	27
Figura 9 – Obtenção de tiazóis.	27
Figura 10 – Representação esquemática de possíveis alvos moleculares encontrados na <i>Leishmania</i> sp.	28
Figura 11 – Estruturas químicas dos derivados de tiossemicarbazonas (JW-16.2 e JW-37.2) e tiazóis (GT-12 e GT-14), obtidos por bioisosterismo não clássico. As regiões em vermelho indicam os grupos farmacofóricos relacionados à atividade leishmanicida.	32
Figura 12 – Síntese dos derivados indol-tiossemicarbazonas (2a-j). Reagentes e condições: (a) CHCl ₂ , temperatura ambiente; (b) ácido clorídrico (algumas gotas), EtOH, temperatura ambiente. R1, R2 e R3 grupos radicais	34
Figura 13 – Estrutura química dos derivados 4-(4-clorofenil)tiazol.	37
Figura 14 – Rota de síntese dos derivados tiazólicos; Estrutura das séries tiazóis TP's e TAP's.	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Atividade leishmanicida sobre promastigos da <i>L. infantum</i> , Análise de potencial citotóxico e Índice de Seletividade.	30
Tabela 2 – Atividade leishmanicida, efeito citotóxico contra macrófagos peritoneais e Índice de Seletividade dos compostos JW-16.2 e GT-14.	31
Tabela 3 – Análise do potencial citotóxico, atividade leishmanicida in vitro sobre promastigotas de <i>L. infantum</i> e <i>L. amazonensis</i> e índice de seletividade de derivados de indol-tiosemicarbazona.	33
Tabela 4 – percentual de inibição do crescimento na maior concentração testada(200 μ M) e CC ₅₀ (concentração capaz de reduzir em 50% a viabilidade celular).	35
Tabela 5 – Resultados da atividade antipromastigota e antiamastigota obtidos pelos compostos expressos como porcentagem de inibição a uma concentração de 200 μ M, além dos valores de IC ₅₀ e índice de seletividade.	36
Tabela 6 – Compostos 1a-1h derivados tiazóis, diferenciados pelos substituintes ligados à porção tiazólica no anel aromático ou em cadeias laterais.....	38
Tabela 7 – Efeito dos compostos derivados tiazólicos sobre as formas promastigota e amastigota da <i>L. amazonensis</i>	39

LISTA DE ABREVIATÖES

AmB	Anfotericina B
CC50	Concentração que causa perda de viabilidade em 50%
DTNs	Doenças tropicais negligenciadas
IC50	Concentração inibitória 50%
LC	Leishmaniose cutânea
<i>Leishmania sp.</i>	Espécies do gênero Leishmania
LMC	Leishmaniose mucocutânea
LV	Leishmaniose visceral
LDPK	Leishmaniose dérmica p�s-calazar
LCD	Leishmaniose cutânea difusa
Mtf	Miltefosina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C reativa
SAR	Relação estrutura atividade
SbV	Antimoniais pentavalentes
SI	�ndice de seletividade
TSCs	Tiossemicarbazonas
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo Geral.....	16
2.2 Objetivos Específicos	16
3 METODOLOGIA.....	17
4 REFERENCIAL TEÓRICO	18
4.1 Leishmania spp.....	18
4.2 Ciclo de vida.....	18
4.3 Formas clínicas da doença.....	19
4.3.1 Leishmaniose Cutânea (LC).....	19
4.3.2 Leishmaniose mucocutânea (LMC)	21
4.3.3 Leishmaniose visceral (LV)	22
4.3.4 Leishmaniose dérmica pós-calazar (LDPK).....	23
4.3.5 Leishmaniose cutânea difusa (LCD).....	23
4.4 Tratamento	24
4.5 Tiosemicarbazonas e Tiazóis	26
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
6 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	46

1 INTRODUÇÃO

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) constituem um grupo diversificado de enfermidades causadas por diferentes patógenos adaptados às condições climáticas de regiões tropicais e subtropicais. Essas doenças são predominantes em países em desenvolvimento da África Subsaariana, Ásia e América Latina, embora algumas possuam distribuição geográfica mais ampla (Hotez *et al.*, 2006; Hotez *et al.*, 2009). Estima-se que mais de 1 bilhão de pessoas sejam afetadas por DTNs, e aproximadamente 1,6 bilhão necessitam de intervenções para prevenção e tratamento (WHO, 2025).

Essas infecções podem ser causadas por uma ampla gama de agentes etiológicos, incluindo protozoários, helmintos, bactérias, fungos, vírus e ectoparasitas. Entre as DTNs, destaca-se a leishmaniose, doença causada por protozoários do gênero *Leishmania*, cuja importância clínica é reconhecida mundialmente. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 12 milhões de pessoas convivem com alguma das formas da doença (tegumentar ou visceral) e aproximadamente 2 milhões de novos casos são registrados anualmente. Além disso, estima-se que 350 milhões de pessoas estejam sob risco de infecção em 88 países (Dos Santos Silva *et al.*, 2021).

A leishmaniose é considerada uma zoonose complexa, causada por mais de 20 espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, com manifestações clínicas distintas. Trata-se de um grave problema de saúde pública, especialmente em populações vulneráveis expostas a condições de risco. A transmissão ocorre por meio da picada de flebotomíneos infectados: no Velho Mundo, os vetores pertencem ao gênero *Phlebotomus*, enquanto nas Américas, predominam os do gênero *Lutzomyia* (Burza; Croft; Boelaert, 2018).

A doença pode se manifestar de formas clínicas variadas, que respondem de maneira diferente às terapias disponíveis. A escolha do tratamento adequado é frequentemente dificultada pela diversidade de apresentações clínicas, pela complexidade do diagnóstico e pela ausência de ferramentas terapêuticas universais. Esses fatores contribuem para o atraso no início do tratamento e,

consequentemente, para prognósticos mais reservados e maior morbimortalidade (Bern, 2021).

Apesar de sua alta incidência e impacto, a leishmaniose permanece como uma doença negligenciada, fortemente associada à pobreza e à exclusão social (Lindoso e Lindoso, 2009). Encontra-se incluída no subgrupo das DTNs de "gestão inovadora e intensificada" (IDM, na sigla em inglês), junto a enfermidades como a doença de Chagas e a tripanossomíase africana, caracterizadas pela ausência de métodos eficazes de prevenção e controle em larga escala (WHO, 2017; Mitra e Mawson, 2017; Rosenberg *et al.*, 2016).

Os tratamentos atualmente disponíveis apresentam limitações significativas, como toxicidade elevada, necessidade de administração parenteral, longa duração e relatos crescentes de resistência parasitária (Machado *et al.*, 2019). Os antimoniatos pentavalentes ainda são considerados a primeira linha de tratamento. Em casos de falha ou contraindicação, recorrem-se a medicamentos de segunda escolha, como a anfotericina B (convencional e lipossomal), pentamidina, paromomicina e miltefosina (Santos *et al.*, 2023). Uma limitação crítica é que o mecanismo de ação da maioria desses fármacos ainda não está completamente elucidado, dificultando o desenvolvimento racional de novas moléculas (Sangshetti *et al.*, 2015; Müller e Hemphill, 2016).

Nesse cenário, destaca-se a importância de investir na prospecção de novas substâncias com potencial leishmanicida. De Oliveira Rios *et al.* (2025) reforçam em sua revisão a necessidade de ampliar os esforços na busca por agentes terapêuticos inovadores e eficazes.

A literatura científica já descreve diversas classes de compostos com amplo potencial biológico, entre os quais se destacam as tiosemicarbazonas (TSCs) e os tiazóis. Esses compostos não apenas apresentam reconhecida atividade microbida, como também demonstram propriedades antiparasitárias, antineoplásicas e antifúngicas, o que reforça sua relevância no contexto do desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Além disso, caracterizam-se por sua elevada versatilidade sintética, estabilidade em diferentes condições experimentais e alto rendimento, atuando ainda como precursores importantes na

síntese de estruturas heterocíclicas bioativas. (Du *et al.*, 2002; Tenório *et al.*, 2005). Essas características tornam-nos promissores candidatos para o desenvolvimento de novos fármacos contra a leishmaniose.

Diante disso, o presente estudo teve como objetivo revisar os avanços recentes na atividade leishmanicida das tiosemicarbazonas e dos tiazóis, abordando seus mecanismos de ação, eficácia e possíveis aplicações terapêuticas. Objetivou-se, assim, identificar compostos com potencial de superar as limitações dos tratamentos atualmente disponíveis, promovendo alternativas mais eficazes, seguras e acessíveis no enfrentamento da leishmaniose, com ênfase na melhoria da qualidade de vida das populações mais vulneráveis às doenças tropicais negligenciadas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Revisar possível atividade leishmanicida, tal como citotoxicidade em células macrofágicas de compostos Tiosemicarbazonas e dos Tiazóis.

2.2 Objetivos Específicos

- Buscar compostos com potencial aplicação no desenvolvimento de novas terapias leishmanicidas;
- Descrever os aspectos estruturais e sintéticos das tiosemicarbazonas e dos tiazóis, destacando modificações químicas relevantes para a atividade leishmanicida
- Reunir e discutir as principais evidências experimentais da atividade leishmanicida e ensaios de citotoxicidade dessas classes de compostos,
- Discutir perspectivas futuras para o uso de tiosemicarbazonas e tiazóis no tratamento da leishmaniose, incluindo abordagens de síntese verde, otimização farmacocinética e aplicações em doenças negligenciadas.

3 METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura narrativa, de caráter exploratório, com o propósito de destacar os avanços na atividade leishmanicida de compostos tiosemicarbazona e tiazóis, bem como reunir trabalhos recentes, comparar seus achados e discutir as tendências sobre o potencial terapêutico desses compostos. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PubMed, SciELO, ScienceDirect e Scopus, com um escopo temporal de 20 anos, abrangendo publicações realizadas entre 2002 e 2022.

Foram utilizados descritores em inglês, tais como: “*thiosemicarbazone*”, “*thiazole*”, “*leishmaniasis*”, “*leishmanicidal activity*” e “*antileishmanial*”, combinados por operadores booleanos (AND/OR) de acordo com cada base de dados.

Foram incluídos artigos originais e revisões que apresentassem: (i) estudos de síntese ou caracterização de tiosemicarbazonas e/ou tiazóis com avaliação de atividade contra *Leishmania spp.*; (ii) discussões sobre mecanismos de ação, relações estrutura-atividade (SAR) ou potenciais alvos moleculares; (iii) abordagens inovadoras, como uso de síntese verde, modelagem *in silico* ou ensaios *in vivo* relevantes.

Foram excluídos trabalhos sobre outras classes químicas sem relação direta com tiosemicarbazonas ou tiazóis, resumos de congressos sem informações completas e publicações duplicadas.

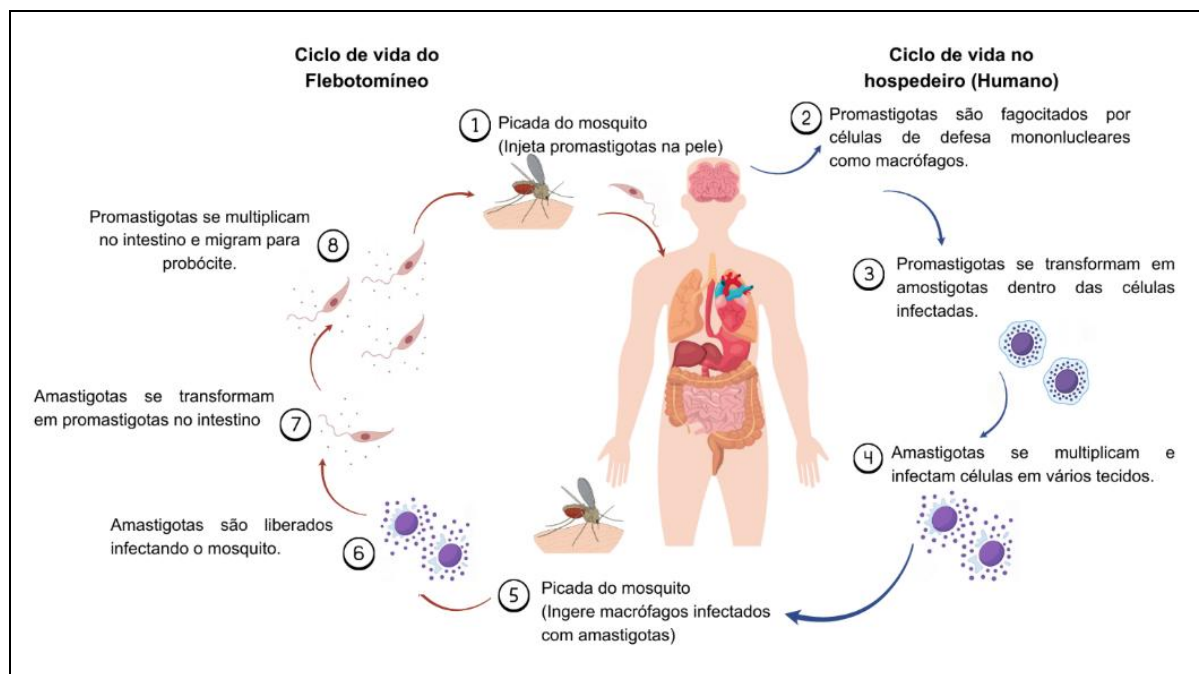
Os artigos selecionados foram lidos na íntegra e seus resultados foram discutidos, incluindo aspectos estruturais e sintéticos, evidências biológicas, relações SAR, mecanismos de ação e perspectivas terapêuticas, permitindo uma discussão narrativa integrada.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 *Leishmania* spp.

Leishmania é um gênero de protozoários flagelados pertencentes ao filo *Euglenozoa*, ordem *Trypanosomatida* e família *Trypanosomatidae*. Trata-se de um parasita intracelular obrigatório, que depende das células de um hospedeiro vertebrado para sobreviver e se multiplicar. Apresenta um ciclo de vida heteroxênico (Figura 1), no qual uma fase ocorre no vetor invertebrado — geralmente uma fêmea de flebotomíneo — onde se desenvolve a forma promastigota flagelada, e outra fase ocorre no hospedeiro vertebrado, como seres humanos e outros mamíferos, onde se estabelece a forma amastigota, principalmente em macrófagos (Akhoundi *et al.*, 2017).

Figura 1 – Ciclo de vida completo da *leishmania* spp.



Fonte: Autor.

4.2 Ciclo de vida

O ciclo de vida de *Leishmania* spp. é caracterizado por duas formas principais: a promastigota, flagelada e móvel, e a amastigota, intracelular e

aflagelada. A infecção inicia-se quando flebotomíneos infectados inoculam promastigotas metacíclicas na pele do hospedeiro durante o repasto sanguíneo (Ueno & Wilson, 2012). Após penetrarem nos tecidos, os parasitas invadem células do sistema imunológico, como macrófagos e células dendríticas, ligando-se a seus receptores.

No interior das células, os promastigotas são internalizados em vacúolos parasitóforos, que se fundem com lisossomos para formar fagolisossomos. Nesse ambiente ácido e enzimático, diferenciam-se em amastigotas, que se replicam até romper as células hospedeiras, liberando novos parasitas que infectam macrófagos adjacentes, favorecendo a disseminação para a pele ou órgãos internos (Chang *et al.*, 2003; Liese, Schleicher & Bogdan, 2008).

4.3 Formas clínicas da doença

A leishmaniose é uma doença infecciosa de elevada complexidade clínica, apresentando múltiplas formas de manifestação. Para melhor compreensão e manejo, é subdividida em: Leishmaniose cutânea (LC), Leishmaniose mucocutânea (LMC), Leishmaniose disseminada (LD), Leishmaniose visceral (LV), Leishmaniose dérmica pós-calazar (LDPK) e Leishmaniose cutânea difusa (LCD).

Cada forma apresenta manifestações clínicas específicas, impactando diretamente nas estratégias de diagnóstico e tratamento (Croft & Coombs, 2003; Singh & Sivakumar, 2004). A expressão clínica depende de fatores como a espécie do parasita, vetor envolvido, tropismo tecidual, estado imunológico do hospedeiro e interação parasita-hospedeiro (Silva *et al.*, 2021).

4.3.1 Leishmaniose Cutânea (LC)

A leishmaniose cutânea, também denominada leishmaniose tegumentar, caracteriza-se por lesões em áreas expostas do corpo, como face e extremidades. Inicia-se com pápulas que evoluem para nódulos ulcerados (Figura 2). Pode ser causada por diversas espécies, como *Leishmania amazonensis*, *L. braziliensis*, *L.*

infantum e *L. panamensis*, predominando em países em desenvolvimento (Abadías-Granado *et al.*, 2021).

Figura 2 – A-C: Presença de pápula ou nódulo eritematoso com tendência à ulcerar em áreas expostas, como rosto e extremidades; **D:** Lesão verrucosa; **E:** Lesão dermoscópica; **F:** Ulceração central.



Fonte: (Abadías-Granado *et al.*, 2021).

A diversidade clínica é ampla, com possíveis formas atípicas — eczematosas, verrucosas ou erisipelóides — dependendo da resposta imunológica do hospedeiro e da espécie infectante. Embora possa ocorrer cura espontânea, as cicatrizes podem causar impactos estéticos e psicossociais significativos (Goto; Lindoso, 2010).

4.3.2 Leishmaniose mucocutânea (LMC)

A LMC é uma forma menos frequente, porém clinicamente mais severa, devido ao seu caráter mutilante. Ocorre pela disseminação do parasita da pele para mucosas das vias aéreas superiores, acometendo nariz, boca e faringe, podendo provocar destruição tecidual significativa (Figura 3) (Garrido-Jareño *et al.*, 2020).

Predominante na América do Sul, caracteriza-se por nódulos ulcerativos, especialmente em membros inferiores, frequentemente acompanhados de linfangite. Cerca de 40% dos pacientes desenvolvem lesões no complexo nasofaríngeo, com obstrução nasal, perfuração do septo e comprometimento da cartilagem nasal (Gomes; Neto; Bezerra, 2004).

Entre 2011 e 2023, mais de 1,1 milhão de casos foram notificados nas Américas, com média anual de 52.645 casos. Os maiores índices concentram-se no Paraguai, Bolívia e Peru, com redução recente observada na Argentina e no Brasil (PAHO, 2024)

Figura 3 – A: Destruição avançada do septo nasal e o palato mole; B: Lesão na mucosa nasal.



Fonte: (Fischer *et al.*, 2024).

4.3.3 Leishmaniose visceral (LV)

A LV é a forma mais grave da doença, sendo endêmica em diversos países americanos. Segundo a OPAS, entre 2001 e 2023, foram notificados 73.092 novos casos, com redução expressiva a partir de 2017. Brasil, Colômbia e Venezuela apresentaram decréscimos, enquanto Argentina e Paraguai mostraram crescimento recente de 65% e 68%, respectivamente (PAHO, 2024).

Considerada uma zoonose, transforma-se em antroponose quando o ser humano integra seu ciclo. Clinicamente, caracteriza-se por febre prolongada, hepatoesplenomegalia (Figura 4), perda de peso, fraqueza e redução da força muscular. No Brasil, *L. infantum* é o principal agente etiológico (Brasil, MS).

É uma doença de notificação compulsória, com taxa de letalidade entre 5 a 10%, geralmente em decorrência de coinfeções bacterianas ou hemorragias. Por isso, diagnóstico e tratamento precoces são cruciais (Braga *et al.*, 2023).

Figura 4 – Distensão abdominal decorrente de hepatoesplenomegalia, emagrecimento e palidez cutânea.



Fonte: (Silveira *et al.*, 2015).

4.3.4 Leishmaniose dérmica pós-calazar (LDPK)

A LDPK, descrita em 1922, é uma dermatose que ocorre após tratamento aparente de LV. Pode ser causada por *L. donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi* e *L. amazonensis*, sendo *L. donovani* a mais frequentemente associada (Khalil *et al.*, 2013).

Clinicamente, manifesta-se por lesões papulares ou nodulares na face (Figura 5). A mortalidade é baixa, mas a condição pode ser confundida com hanseníase, sífilis secundária ou sarcoidose. Edema de mucosas (nasal, palato, faringe, laringe ou córnea) pode ocorrer, levando a complicações como cegueira (Ganguly *et al.*, 2010).

Figura 5 – Manifestação clínica da leishmaniose pós-calazar em paciente indiano apresentando nódulos, pápulas e máculas.



Fonte: (Ganguly *et al.*, 2010).

4.3.5 Leishmaniose cutânea difusa (LCD)

A LCD é uma forma rara, apesar da ampla endemicidade da leishmaniose cutânea em mais de 70 países. Predomina em regiões pobres, com condições sanitárias precárias. As principais espécies envolvidas são *L. braziliensis*, *L. major*, *L. mexicana amazonensis* e *L. aethiopica* (Mokni, 2019).

Clinicamente, a LCD apresenta lesões nodulares múltiplas, disseminadas pela pele, com coloração eritematosa a acastanhada, localizadas na face, pescoço, tórax

e membros superiores (Figura 6). A evolução é progressiva e recidiva, exigindo abordagem terapêutica prolongada (Yadav; Madke, 2023).

Figura 6 – A: Múltiplas lesões nodulares presentes com localização nos membros inferiores; B: Múltiplas lesões nodulares presentes na parte anterior do pescoço.



Fonte: (Yadav *et al.*, 2023); (Mokni, 2019).

4.4 Tratamento

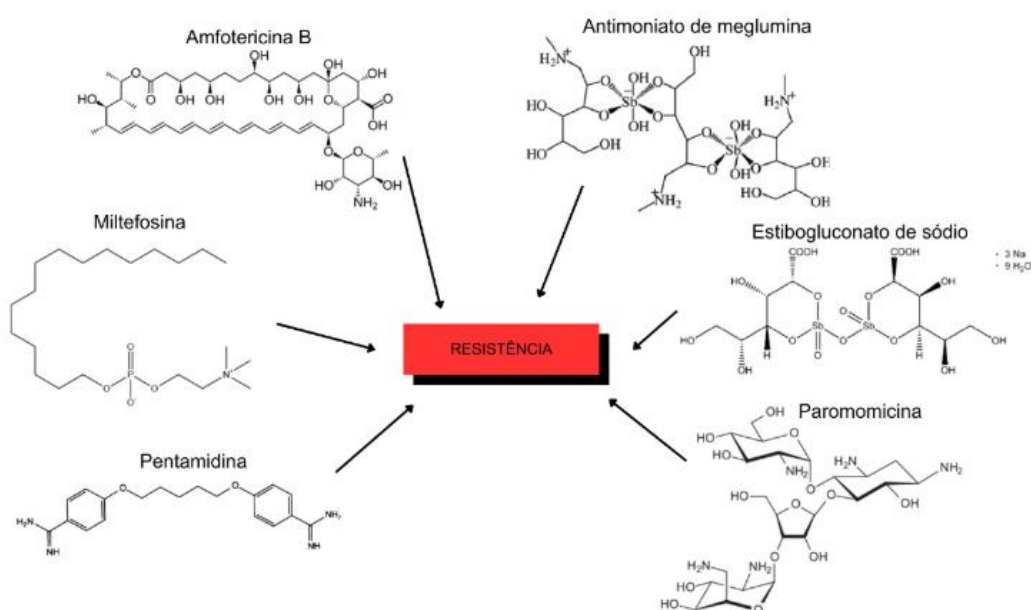
Desde o início do século XX, o tratamento para a leishmaniose tem se baseado na monoterapia com antimoniais pentavalentes, como o antimoniato de meglumina, administrados por via intramuscular; no entanto, sua cardiotoxicidade tem motivado a busca por alternativas menos lesivas (Oliveira-Ribeiro *et al.*, 2021; Olías-Molero *et al.*, 2021). Além desses antimoniais, outros fármacos têm sido amplamente utilizados ou considerados como opções terapêuticas alternativas, mas muitos deles também enfrentam crescentes casos de resistência.

A paromomicina, um aminoglicosídeo, atua inibindo a síntese proteica de *Leishmania*, afetando também a membrana e a função mitocondrial. A resistência ocorre por menor acúmulo intracelular e aumento do efluxo do fármaco mediado por transportadores ABC, como MDR1 e MRPA (Jhingran *et al.*, 2008). Outro fármaco

comumente utilizado é a pentamidina, que interfere no metabolismo mitocondrial, no transporte de poliaminas e na ligação ao DNA, sendo a resistência relacionada à ação de proteínas como PRP1, que reduzem a retenção do fármaco (Coelho *et al.*, 2007). Já a anfotericina B liga-se ao ergosterol da membrana parasitária, formando poros que comprometem sua integridade, mas a resistência pode surgir por alterações na composição de esteróis, redução da captação do fármaco e ativação de mecanismos antioxidantes (Mukherjee *et al.*, 2011; Alpizar-Sosa *et al.*, 2022).

A resistência aos fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose tem aumentado devido a múltiplos fatores. Entre eles destacam-se o uso prolongado e repetido de monoterapia, falhas no cumprimento dos regimes terapêuticos, além da variabilidade genética entre espécies e populações de *Leishmania*. Alterações moleculares, como mutações que modificam os alvos dos fármacos ou proteínas de transporte, também contribuem para a perda de eficácia. Além disso, modificações na composição lipídica da membrana, aumento da expressão de transportadores de efluxo e ativação de vias antioxidantes que neutralizam o estresse oxidativo induzido pelo tratamento têm sido descritos como mecanismos-chave de resistência (Croft *et al.*, 2007; Mukherjee *et al.*, 2011; Jhingran *et al.*, 2014).

Figura 7 – Representação estrutural dos fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose.



Fonte: Autor.

Contudo, o surgimento de cepas resistentes de *Leishmania sp.* apresenta um sério problema, enfraquecendo os tratamentos atuais. A resistência está ligada à fatores genéticos, ambientais e clínicos, envolvendo mecanismos inatos e adquiridos. Esses parasitas têm grande plasticidade genômica, permitindo rápida adaptação às pressões dos medicamentos, o que pode levar a alterações na absorção, efluxo, inativação enzimática e resposta celular aos tratamentos (WIJNANT *et al.*, 2022).

4.5 Tiossemicarbazonas e Tiazóis

Diante das limitações dos tratamentos convencionais contra *Leishmania spp.*, especialmente em virtude da elevada toxicidade e do surgimento de cepas resistentes, torna-se imprescindível o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas com diferentes mecanismos de ação leishmanicida. Nesse cenário, as tiossemicarbazonas (TSCs) e os tiazóis têm ganhado destaque devido à sua ampla gama de atividades biológicas.

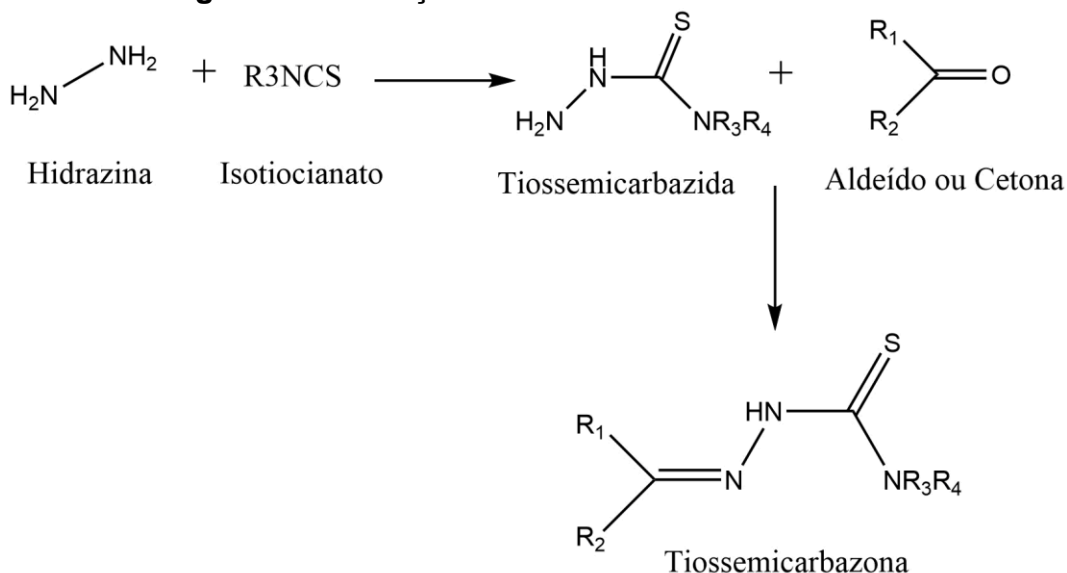
As tiossemicarbazonas (TSCs) constituem uma classe de compostos organometálicos aromáticos, formados por meio da coordenação entre ligantes quelantes e íons de metais de transição. As ligações ocorrem, predominantemente, através dos átomos de enxofre e/ou nitrogênio hidrazínico, originando estruturas químicas complexas e biologicamente ativas (Lobana *et al.*, 2009). Os tiazóis, por sua vez, são derivados obtidos a partir da ciclização das tiossemicarbazonas e pertencem a uma classe de compostos heterocíclicos reconhecidos por apresentarem um amplo espectro de atividades farmacológicas (Popsavin *et al.*, 2012).

As TSCs apresentam heteroátomos de nitrogênio e enxofre em sua cadeia estrutural, com destaque para os grupamentos hidrazônicos ($-\text{HC}=\text{N}-\text{NH}-$) e tioamídicos ($-\text{S}=\text{C}-\text{NH}-$). Essas características conferem aos compostos uma elevada atividade biológica, além de facilidade de síntese, versatilidade como intermediários sintéticos e bom rendimento na obtenção de produtos finais. As TSCs podem ser sintetizadas por dois métodos principais (Figura 8):

1. **Método direto** – reação quimiosseletiva entre aldeídos e/ou cetonas com tiossemicarbazidas.

2. **Método indireto** – envolve a preparação prévia das tiossemicarbazidas a partir da hidrazina (NH_2NH_2), seguida de condensação com compostos carbonilados (Tenório *et al.*, 2005).

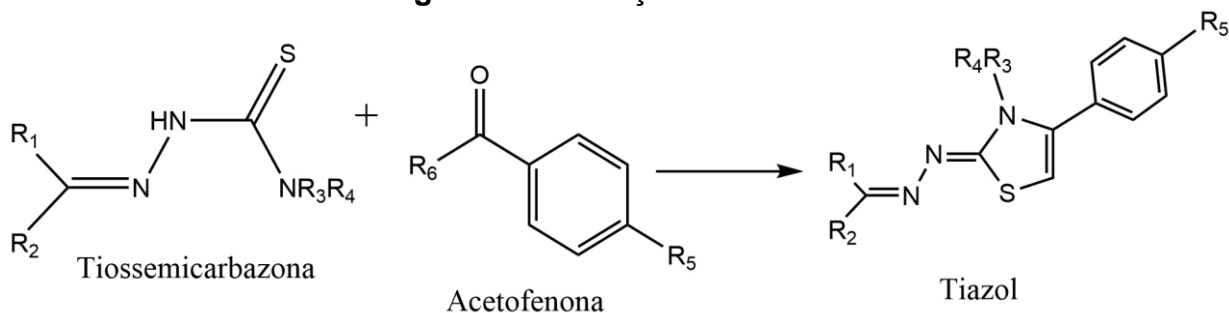
Figura 8 – Obtenção direta de Tiossemicarbazonas.



Fonte: Adaptado de Tenório *et al.*, 2005.

O grupo tiazol, por sua vez, é caracterizado por uma estrutura heterocíclica de cinco membros, com fórmula molecular $\text{C}_3\text{H}_3\text{NS}$ (Figura 9). As TSCs podem atuar como intermediários na síntese de tiazóis por meio de uma reação de ciclização entre derivados de tiossemicarbazonas e acetofenonas substituídas, utilizando carbonato de cálcio como catalisador em meio etanólico. Essa reação envolve grupos funcionais doadores de elétrons ($-\text{S}-$) e aceptores de elétrons ($-\text{CN}$), possibilitando a formação do anel tiazólico (Mishra, Kumari & Tiwari, 2015).

Figura 9 – Obtenção de tiazóis.



Fonte: Autor

4.6 Alvos Moleculares

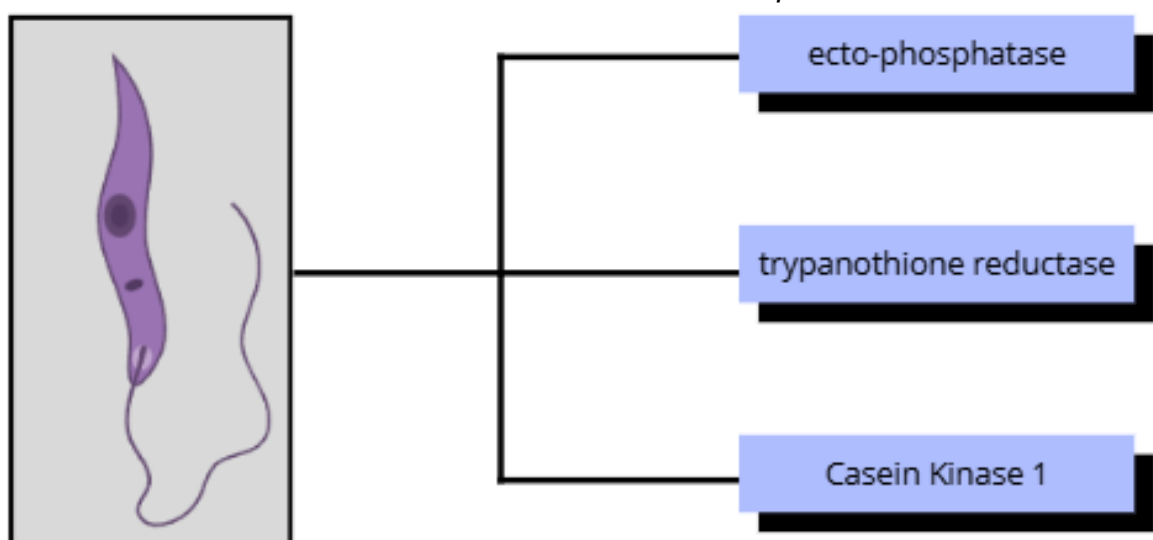
Considerando os desafios enfrentados no tratamento das diversas formas de leishmaniose, especialmente aqueles relacionados à resistência parasitária e toxicidade dos fármacos, torna-se essencial identificar **novos alvos moleculares** para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e seguras.

Entre os alvos promissores atualmente estudados, destacam-se:

- **Ecto-fosfatases de membrana** (Jyotisha; Qureshi; Qureshi, 2025)
- **Tripanotiona redutases** (Beniwal *et al.*, 2025)
- **Quinase de caseína 1, isoforma 2** (*Casein Kinase 1 isoform 2*) (Rachidi *et al.*, 2014)

Esses alvos estão envolvidos em processos essenciais à sobrevivência do parasita, como sinalização celular, metabolismo redox e regulação enzimática. Assim, o desenvolvimento de compostos com ação específica sobre essas biomoléculas representa uma estratégia inovadora e promissora para o controle da infecção leishmaniana (Figura 10).

Figura 10 – Representação esquemática de possíveis alvos moleculares encontrados na *Leishmania sp.*



Fonte: Autor

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados experimentais demonstraram uma atividade significativa dos derivados de TSCs e tiazóis contra as formas promastigota e amastigota de *Leishmania spp.*, superando algumas das limitações observadas nos fármacos atualmente utilizados, como resistência parasitária e toxicidade elevada. Esses achados reforçam a relevância desses compostos como potenciais agentes terapêuticos para o tratamento da leishmaniose.

Os artigos selecionados mostram que ambos os grupos químicos vêm se destacando como promissores candidatos terapêuticos, apresentando baixo potencial citotóxico quando comparados aos fármacos tradicionais utilizados no tratamento da leishmaniose. Enquanto os medicamentos convencionais frequentemente apresentam efeitos adversos severos e toxicidade elevada, os derivados de TSCs e tiazóis têm demonstrado potencial para combinar eficácia terapêutica com redução dos efeitos colaterais, tornando-os alternativas promissoras (Da Silva *et al.*, 2020; De Oliveira *et al.*, 2020).

Os derivados de TSCs e tiazóis têm demonstrado um papel significativo na atividade leishmanicida, destacando-se pela capacidade de inibir cisteíno proteases do parasita. Essas enzimas desempenham funções essenciais para a sobrevivência e patogenicidade do protozoário, incluindo a facilitação da nutrição, a invasão de células do hospedeiro e a diferenciação das formas promastigota em amastigota (Schröder *et al.*, 2013). Essa atividade inibitória ressalta o potencial terapêutico desses compostos no combate às diversas formas clínicas da leishmaniose.

A partir da análise do estudo de (Queiroz *et al.*, 2020), observou-se que diferentes derivados tiossemicarbazonas e tiazóis apresentaram atividade significativa frente às formas promastigota e amastigota de *Leishmania infantum*, além de diferentes níveis de citotoxicidade em macrófagos peritoneais, caracterizados como células hospedeiras que abrigam o parasita na sua forma amastigota.

A análise dos dados da tabela 1 demonstra que todos os compostos avaliados apresentaram atividade leishmanicida contra a forma promastigota de

Leishmania infantum, com valores de IC₅₀ variando entre 8,62 e 34,36 µM. Dentre eles, os derivados JW-37.2 e JW-16.2 foram os mais promissores, com IC₅₀ de 8,62 e 9,66 µM, respectivamente, indicando maior potência inibitória em comparação com GT-12 (34,36 µM) e GT-14 (13,50 µM). O fármaco de referência Anfotericina B apresentou maior eficácia, com IC₅₀ de 0,047 µM, confirmando sua atividade já consolidada contra espécies de *Leishmania sp.* Porém, percebe-se que a atividade de citotoxicidade em macrófagos peritoneais (CC₅₀) mostra diferenças significantes quanto à segurança dos compostos testados. Nesse sentido, GT-14 (196,38 µM) e JW-16.2 (184,58 µM) apresentaram baixa citotoxicidade, sugerindo um perfil mais seguro. No entanto, JW-37.2 (31,80 µM) demonstrou alta toxicidade celular, o que pode comprometer seu potencial terapêutico, sendo próximo até da Anfotericina B (37,61 µM). Entre os compostos testados se destacaram JW-16.2 e GT-14, que inibiram o crescimento do parasita ao passo que exibiram menor toxicidade celular, exemplificado nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 – Atividade leishmanicida sobre promastigotos da *L. infantum*, Análise de potencial citotóxico e Índice de Seletividade.

Composto	IC ₅₀ µM	CC ₅₀ µM	SI
	(Promastigotas)	(Macrófagosperitoneais)	
JW-16.2	9.66 ± 0.10	184.58 ± 0.41	19.0
JW-37.2	8.62 ± 0.00	31.80 ± 6.82	3.7
GT-12	34.36 ± 1.80	85.24 ± 11.89	2.9
GT-14	13.50 ± 0.90	196.38 ± 0.35	15.0
AmB	0.047 ± 0.03	37.61 ± 1.40	808.1

Onde: IC₅₀(a) - concentração que inibe 50% do crescimento das formas promastigotas de *L. infantum*; CC₅₀ - concentração capaz de causar perda de viabilidade em 50% dos macrófagos peritoneais; SI (Índice de Seletividade) CC₅₀ macrófago peritoneal/IC₅₀ *L. infantum*, AmB (Anfotericina B).

Fonte: (Queiroz *et al.*, 2020).

A tabela 2 apresenta os valores de IC₅₀, CC₅₀ e índice de seletividade (SI) obtidos frente às formas amastigotas de *L. infantum*, comparando a atividade dos compostos JW-16.2 e GT-14 com a Anfotericina B (AmB). Diferente do que foi observado contra a forma promastigota na tabela 1, os valores de IC₅₀ aqui foram

mais elevados, sendo de 24,39 μM para JW-16.2 e 16,51 μM para GT-14. Isso é esperado, dado que a forma amastigota se encontra no interior dos macrófagos, apresentando maior proteção e demandando concentrações mais altas dos compostos e fármaco testados para uma inibição eficiente. Ainda sim, os dois compostos mantiveram atividade leishmanicida, com destaque para GT-14, que apresentou maior potência em comparação a JW-16.2.

Tabela 2 – Atividade leishmanicida, efeito citotóxico contra macrófagos peritoneais e Índice de Seletividade dos compostos JW-16.2 e GT-14.

Composto	IC ₅₀ μM	CC ₅₀ μM	SI
	(Amastigotas)	(Macrófagos peritoneais)	
JW-16.2	24.39 $\pm$ 0.17	362.65 $\pm$ 90	15.0
GT-14	16.51 $\pm$ 3.0	635.33 $\pm$ 83	38.5
AmB	2.1 $\pm$ 0.1	74.86 $\pm$ 9.5	35.6

Onde: IC₅₀(a) - concentração que inibe 50% do crescimento das formas amastigotas de *L. infantum*; CC₅₀ - concentração capaz de causar perda de viabilidade em 50% dos macrófagos peritoneais; SI (Índice de Seletividade) CC₅₀/IC₅₀, AmB Anfotericina B.

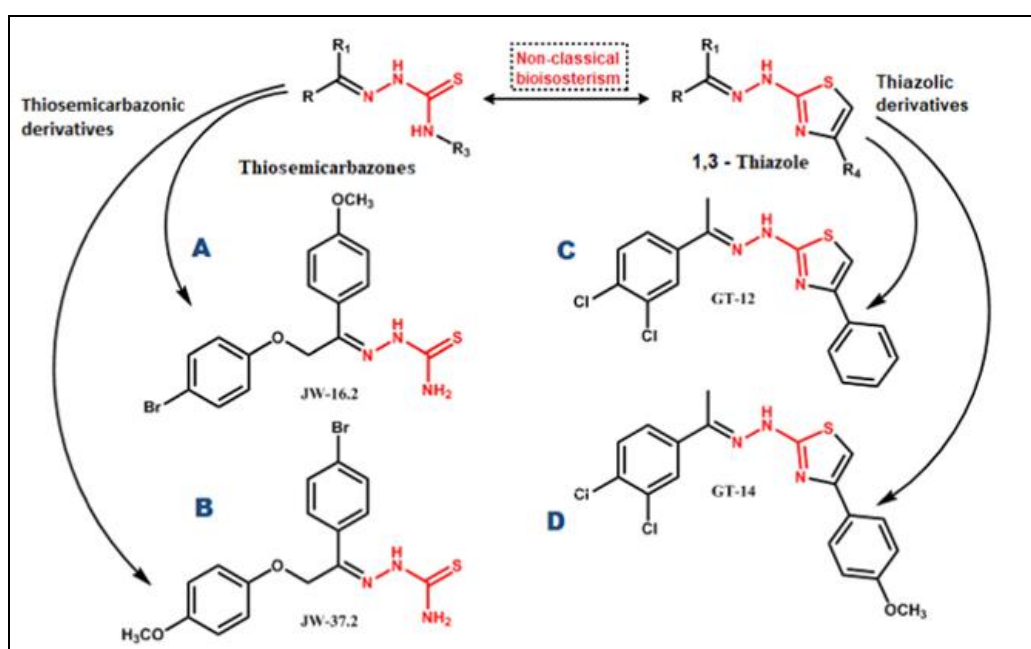
Fonte: (Queiroz *et al.*, 2020).

Também foi evidenciado por meio de uma relação estrutura atividade (Figura 11), que a modificação estrutural nos derivados tiossemicarbazonas e tiazóis tiveram um impacto sobre a atividade leishmanicida, tal como no perfil de seletividade citotóxica em macrófagos. Entre os derivados, o composto JW-16.2, que apresenta um átomo de bromo na posição para do anel fenóxi e um grupo metoxi na posição para do anel fenila, demonstrou expressiva atividade contra formas promastigotas e amastigotas de *L. infantum*, além de um índice de seletividade elevado em relação aos macrófagos peritoneais. No caso dos derivados tiazóis, o composto GT-14 apresentou o melhor perfil de seletividade, com valores de índice de seletividade superiores aos observados para JW-16.2, e desempenho semelhante à anfotericina B.

A diferença estrutural dos compostos tiazóis GT-12 e GT-14 se dá na presença do grupo metoxi no anel aromático, o que sugere que esse substituinte, possivelmente, foi importante para aumentar a afinidade do composto pelo parasita

e reduzir sua citotoxicidade em macrófagos. Já nos derivados tiossemicarbazonas, JW-16.2 e JW-37.2, observa-se que pequenas variações no posicionamento dos substituintes puderam ter impactado diretamente no perfil biológico. Outro ponto relevante é que tanto JW-16.2 quanto GT-14 se destacaram frente aos demais compostos por apresentarem atividade significativa contra formas amastigotas, que são a forma clinicamente mais relevante do parasita.

Figura 11 – Estruturas químicas dos derivados de tiossemicarbazonas (JW-16.2 e JW-37.2) e tiazóis (GT-12 e GT-14), obtidos por bioisosterismo não clássico. As regiões em vermelho indicam os grupos farmacofóricos relacionados à atividade leishmanicida.



Fonte: (Queiroz *et al.*, 2020).

No estudo, conduzido por Silva *et al.*, (2020), foram avaliados derivados indol-tiossemicarbazonas frente às formas promastigotas de *Leishmania Infantum* e *Leishmania amazonenses*, com resultados promissores no que se refere a atividade e seletividade. Com isso, entre os compostos analisados, destacou-se a molécula (2i), que apresentou valores de IC₅₀ de 4,36 µM contra *L. infantum* e 12,31 µM contra *L. amazonensis*, associados a um índice de seletividade (SI) de 12,21 e 4,32, respectivamente, como demonstrado na tabela 3.

Tabela 3 – Análise do potencial citotóxico, atividade leishmanicida in vitro sobre promastigotas de *L. infantum* e *L. amazonensis* e índice de seletividade de derivados de indol-tiossemicarbazona.

Composto	IC50(a)	IC50(b)	CC50	SI(a)	SI(b)
	μM	μM	μM		
2a	16.70	87.76	237.76	14.24	2.71
2b	13.51	23.92	357.97	26.50	14.97
2c	6.12	13.61	63.54	10.38	4.67
2d	5.60	46.63	100.65	17.97	2.16
2e	8.43	33.16	88.18	10.46	2.66
2f	8.93	75.24	120.08	13.45	1.60
2g	23.35	134.38	118.31	5.07	0.88
2h	11.46	19.58	135.25	11.80	6.91
2i	4.36	12.31	53.23	12.21	4.32
2j	11.97	>481.52	93.17	7.78	0.19
AmB	0.05	-	37.6	7.52	-
Mtf	-	56.67	219.05	-	3.87

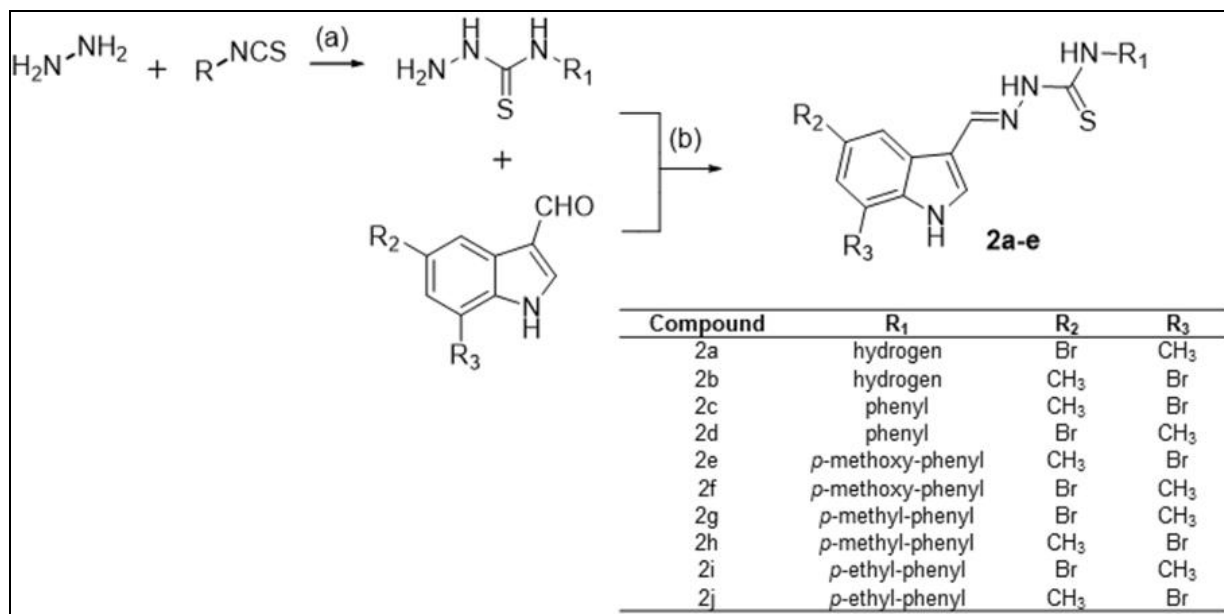
Onde: IC50(a) - concentração que inibe 50% do crescimento das formas promastigotas de *L. infantum*; IC50(b) - concentração que inibe 50% do crescimento das formas promastigotas de *L. amazonensis*. CC50 - concentração capaz de causar perda de viabilidade em 50% dos macrófagos (J774); SI(a) - Índice de Seletividade - CC50 Macrófago/IC50(a); SI(b) Índice de Seletividade - CC50 Macrófago/IC50(b); AmB - Anfotericina B; Mtf - Miltefosina.

Fonte: Adaptado de Silva *et al.*, 2020.

Da mesma forma, o composto 2c demonstrou boa atividade frente à ambas às espécies, *L. infantum* e *L. amazonenses*, com IC₅₀ de 6,12 μM e 13,61 μM, ainda com valores de SI inferiores aos do composto 2i. Já no que diz respeito os composots 2a, 2b e 2h também apresentaram IC₅₀ dentro da faixa micromolar, mais ainda com uma seletividade variável, tendo em vista a influência dos substituintes nas porções R1, R2 e R3, como na Figura12. Por outro lado, algumas moléculas, como 2g e 2j, apesar de exibir certa atividade frente o parasito, apresentaram ainda índices de seletividades (SI ≤ 1), o que pode limitar seu potencial terapêutico devido a uma maior toxicidade em macrófagos J774. Por isso a necessidade quanto a importância da escolha dos substituintes aromático e halogenados para melhorar a aividade leishmanicida e quando comparados aos fármacos de referência, como AmB e miltefosina (Mtf), percebe-se que os derivados indol-tiossemicarbazonas não

tiveram a mesma potência da AmB, mas apresentaram valores de seletividade mais compatível em alguns casos.

Figura 12 – Síntese dos derivados indol-tiossemicarbazonas (2a-j). Reagentes e condições: (a) CHCl₃, temperatura ambiente; (b) ácido clorídrico (algumas gotas), EtOH, temperatura ambiente. R₁, R₂ e R₃ grupos radicais



Fonte: (Silva *et al.*, 2020).

A análise da relação estrutura atividade dos derivados de tiossemicarbazonas mostra que as modificações no grupo N-4 (R₁) e no padrão de substituição do anel indólico, demonstra influência direta tanto na atividade leishmanicida quanto na citotoxicidade em macrófagos. De modo geral, os compostos não substituídos no N-4, como 2a e 2b, mantiveram valores moderados de IC₅₀ frente a *L. infantum*, como valores de 16,70 e 13,51 µM, respectivamente, e apresentaram maior viabilidade celular em macrófagos J774, com CC₅₀ de 237,76 e 357,97 µM, resultando em um índice de seletividade (SI) adequado.

A presença de substituintes aromáticos, como fenil (2d) e *p*-etil-fenil (2i), promoveu aumento de atividade, com IC₅₀ de 5,60 µM e 4,36 µM contra a forma promastigota da *L. infantum*, apresentando, também, valores de CC₅₀ superiores a 50 µM, indicando que, embora tóxicos, mantiveram seletividade contra o parasito. Isso mostra que substituintes aromáticos na porção N-4 (R₁) dos derivados indol-

tiossemicarnazonas, junto à presença de bromo (Br) e metil (CH₃) no núcleo indólico (R₂ e R₃), demonstra um papel crucial no aumento da atividade contra as formas promastigotas da *L. infantum* e *L. Amazonenses*.

Em outra análise, categorizada por (Cruz Filho *et al.*, 2023), foi avaliado as atividades de derivados 4-(4-clorofenil)tiazol, como em ensaios de citotoxicidade frente a macrófagos RAW 264.7, demonstrado na Tabela 4, tal como atividade citotóxica contra as formas promastigota e amastigora da *L. amazonensis* Tabela 5.

Tabela 4 – percentual de inibição do crescimento na maior concentração testada (200 µM) e CC₅₀ (concentração capaz de reduzir em 50% a viabilidade celular).

Compostos	Macrófagos RAW 264.7 % de Inibição a 200 µM	Macrófagos RAW 264.7 (CC ₅₀ µM)
1a	34.6 ± 0.1	> 200
1b	100.0 ± 10.0	45.12 ± 0.12
1c	40.22 ± 1.1	>200
1d	94.21 ± 4.0	95.86 ± 2.1
1e	45.30 ± 0.1	> 200
1f	38.60 ± 2.0	> 200
1g	26.46 ± 1.1	> 200
1h	26.33 ± 1.0	> 200
AmB	99.8 ± 0.0	15.57± 0.03
Mtf	99.5 ± 0.1	7.1± 0.2

Onde: Percentual de inibição do crescimento celular a 200 µM de macrófagos RAW 264.7; CC₅₀ concentração capaz de reduzir em 50% a viabilidade celular dos macrófagos RAW 264.7; AmB - Anfotericina B; Mtf - Miltefosina.

Fonte: Adaptado de Cuz Filho *et al.*, 2020.

Na tabela 4, observa-se que a maioria dos compostos avaliados apresentaram baixa citotoxicidade sobre as células macrofágicas RAW 264.7, com valores de CC₅₀ superiores a 200 µM (compostos 1a, 1c, 1e, 1g e 1h), indicando que, mesmo em altas concentrações, essas moléculas não causaram um dano significativo à viabilidade celular, demonstrando maior segurança frente às células hospedeiras. Contudo, os compostos 1b e 1d apresentaram citotoxicidade mais acentuada, com inibição que se aproximaram de 100% a 200 µM e valores de CC₅₀ de 45,12 µM e 95,86 µM, respectivamente.

Comparados aos fármacos de referência, nota-se que a AmB e a MTF apresentaram CC₅₀ muito inferiores, com 5,57 µM e 7,1 µM, respectivamente, evidenciando alta citotoxicidade para os macrófagos RAW 264.7. Nesse contexto, a maior parte dos derivados tiazóis mostraram-se menos tóxicos que as drogas de escolha para o tratamento da leishmaniose, reforçando seu potencial como uma alternativa segura.

Estes compostos, derivados 4-(4-clorofenil)tiazol, apresentaram atividade significativa frente às formas amastigota e promastigota da *L. amazonenses* Tabela 5. Os derivados, representados pelos códigos 1a, 1c, 1f e 1h, destacaram-se pela alta inibição à 200 µM, que variou de 88.42 a 98.76 para promastigotas, com valores de IC₅₀ entre 19,86 e 50,01, o que demonstrou uma eficiência frente ao parasito.

Tabela 5 – Resultados da atividade antipromastigota e anti-amastigota obtidos pelos compostos expressos como porcentagem de inibição a uma concentração de 200 µM, além dos valores de IC₅₀ e índice de seletividade.

Compostos	Promastigot a % de inibição a 200 µM	Amastigota % de Inibição a 200 µM	¹ Promastigot a (IC ₅₀ µM)	² Amastigot a (IC ₅₀ µM)	SI ¹ (CC ₅₀ 0/IC ₅₀ 0)	SI ² (CC ₅₀ /IC ₅₀)
1 ^a	88.42 ± 1.0	55.3 ± 1.0	50.01	101 ± 0.2	4.00	1.98
1b	19.77 ± 0.8	35.3 ± 0.8	>200	>200	0.23	0.23
1c	88.43 ± 1.1	57.8 ± 0.01	19.86	103 ± 1.0	10.07	1.94
1d	79.17 ± 1.2	60.2 ± 0.02	38.28	102 ± 0.01	2.50	0.94
1e	37.89 ± 0.1	55.7 ± 0.1	>200	102 ± 3.0	1.00	1.96
1f	92.40 ± 1.0	53.3 ± 1.0	24.33	101 ± 2.1	8.22	1.98
1g	95.14 ± 1.1	59.8 ± 0.1	25.95	101 ± 1.7	7.71	1.98
1h	98.76 ± 0.9	69.9 ± 0.02	32.58	102 ± 1.1	6.14	1.96
AmB	100	100	0.83	1.97 ± 0.02	54.62	7.90
Mtf	100	100	0.13	0.75 ± 0.01	18.76	9.47

Percentual de inibição na maior concentração testada (200 µM) nas formas prosmatigota e amastigota da *L. Amazonenses*; IC₅₀ concentração que inibe 50% do crescimento das formas amastigota e promastigota da *L. Amazonenses*; SI – índice de Seletividade (CC₅₀ Macrófagos RAW 264.7/IC₅₀ Promastigota)¹ - (CC₅₀ Macrófagos RAW 264.7/IC₅₀ Amastigota)²; AmB – Amfotericina B; Mtf – Miltefosina.

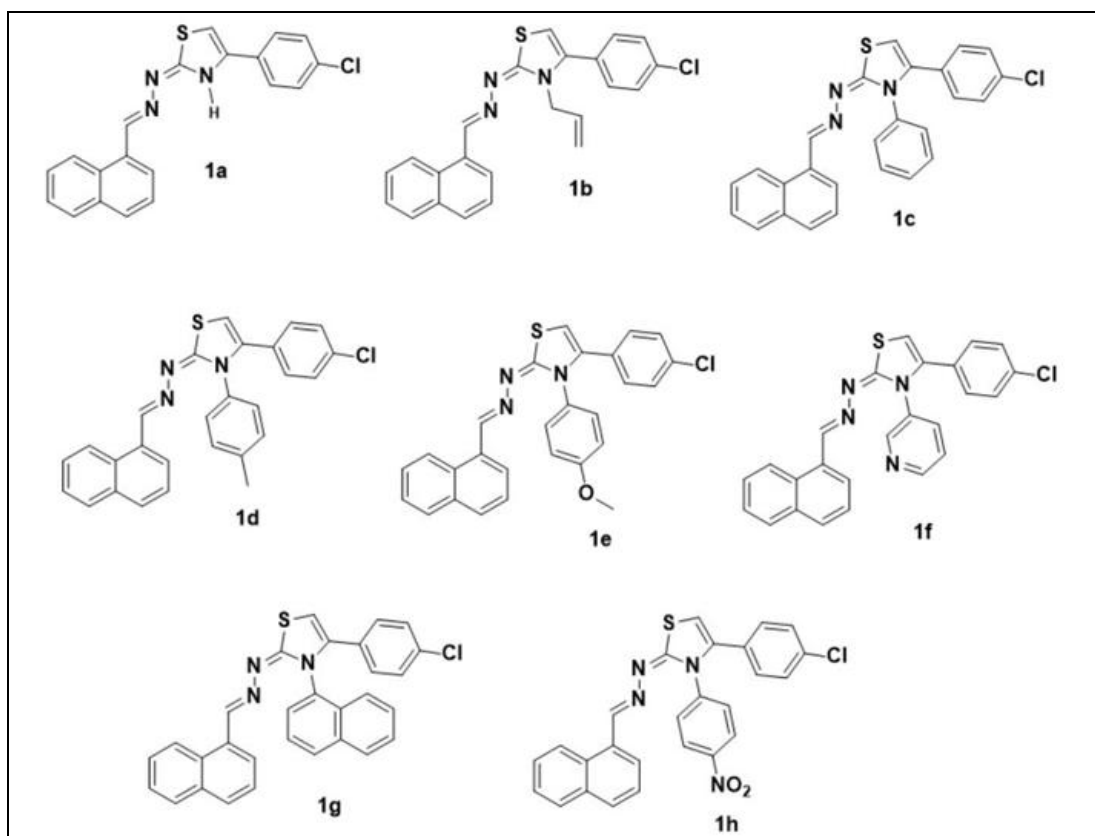
Fonte: Adaptado de Cruz Filho *et al.*, 2020.

O composto 1c, mostrou-se o melhor em desempenho contra promastigotas, apresentando IC₅₀ de 19,86 µM e SI superior a 10, indicando que ele tem maior capacidade de inibir o parasito sem afetar, de forma expressiva, os macrófagos RAW 264.7. No caso das formas amastigotas, sendo esta forma a invasiva, os compostos apresentaram atividade moderada, com percentual de inibição entre 35.3 e 69.9 na maior concentração testada (200 µM). Nesse sentido, o composto 1h se destacou novamente, alcançando a maior taxa de inibição de 69.9%, embora o IC₅₀ de 102 µM, necessitando de uma concentração mais elevada para uma melhor eficiência frente a essa forma do parasito.

Em comparação com os fármacos de referência, observa-se que tanto a AmB, quanto a MTF tiveram IC₅₀ muito baixos para ambas as formas do parasito, sendo 0,13 a 0,83 µM para promastigotas e 0,75 a 1,97 µM para amastigotas, confirmando sua elevada eficiência. Contudo, por mais que esses compostos apresentem tal atividade, ainda possuem um certo grau de citotoxicidade em células macrofágicas bastante perceptível.

A avaliação da relação estrutura atividade mostrou que os derivados 4-(4-clorofenil)tiazol apresentaram perfis diferentes de citotoxicidade e atividade leishmanicida, com destaque para os resultados frente aos macrófagos RAW 264.7 e às formas promastigota e amastigota de *L. amazonenses* Figura 13.

Figura 13 – Estrutura química dos derivados 4-(4-clorofenil)tiazol.



Fonte: Cruz Filho *et al.*, 2020

Nos ensaios de citotoxicidade, a maioria dos compostos 1a, 1c, 1e, 1f, 1g e 1h, apresentaram valores de CC_{50} superiores a 200 μ M pra macrófagos, indicando baixa toxicidade nessas células. Apenas 1b, com CC_{50} de 45, 12 μ M, e 1d, com CC_{50} de 95,86 μ M, apresentaram atividade moderada, o que sugere que a presença de determinados substituintes no anel tiazólico estão diretamente associados ao aumento da toxicidade (Tabela 6).

Tabela 6 – Compostos 1a-1h derivados tiazóis, diferenciados pelos substituintes ligados à porção tiazólica no anel aromático ou em cadeias laterais

Compostos	Substituintes
1a	Possui um átomo de cloro (Cl) no anel aromático.
1b	Apresenta uma cadeia vinílica ($-\text{CH}=\text{CH}_2$) ligada ao anel.
1c	Substituinte fenila (anel aromático simples), sem grupos adicionais.
1d	Contém um grupo etil ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$) ligado ao anel aromático.
1e	Tem um grupo metoxi ($-\text{OCH}_3$) ligado ao anel aromático.
1f	Apresenta um anel triazólico ligado à estrutura do núcleo tiazol.
1g	Possui uma fusão bicíclica aromática, substituindo o anel simples.

1h

Substituído por um grupo nitro (-NO₂) no anel aromático.

Onde: Compostos derivados 4-(4-clorofenil)tiazol 1a-1h; Substituintes ligados ao núcleo tiazólico (C3HNS).

Fonte: Autor.

Cada substuinte, representada pelas modificações, realizadas, sobretudo, em cadeias laterais ligadas ao núcleo tiazólico, demonstra que diferentes características eletrônicas podem influenciar diretamente à interação desses compostos com o alvo biológico. De acordo com (Gupta *et al.*, 2021), dependendo do local desses substituintes, estes podem retratar farmacocinéticas distintas.

O composto 1a possui um átomo de cloro, um substituinte aceptor de elétrons que tende a aumentar a lipofilicidade e a estabilidade da molécula; O 1b, que apresenta uma cadeia vinílica (-CH=CH₂) na sua estrutura, confere maior possibilidade de reatividade devido à insaturação; O 1c, que mantém apenas um anel fenólico, serve como uma espécie de referência estrutural sem grupos adicionais; No 1d, a introdução de um grupo etil (-CH₂CH₃), adiciona caráter hidrofóbico e pode favorecer interações de van der Waals; Já o 1e contém um grupo metoxi (-OCH₃), que é doador de elétrons e pode aumentar a densidade eletrônica no anel, influenciando a atividade biológica; O 1f, que caracteriza-se pela presença do anel triazólico, podendo favorecer ligações de hidrogênio adicionais; O 1g apresenta um sistema aromático (naftil), representando um potencial de interação (pi-pi); Por fim, o 1h, que é substituído por um grupo nitro (-NO₂), altamente aceptor de elétrons, podendo alterar, de modo significativo, as propriedades eletrônicas da molécula.

Em outro estudo, de acordo com (Oliveira *et al.*, 2020), novos grupos derivados tiazólicos vêm carregando propriedades relevantes quanto à capacidade leishmanicida frente às formas promastigota e amastigota de *L. amazonensis*, apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 – Efeito dos compostos derivados tiazólicos sobre as formas promastigota e amastigota da *L. amazonensis*.

Compostos	μM				
	Promastigota	Macrófagos	SI ¹	Amastigota	SI ²

	IC50	CC50		IC50	
TAP-01	3.57 ± 0.95	45.46 ± 11.66	12.73	0.99 ± 0.03	46.10
TAP-04	3.12 ± 0.86	59.09 ± 15.19	18.94	0.43 ± 0.11	137.37
TAP-05	0.42 ± 0.03	2.95 ± 0.29	7.07	-	-
TAP-06	4.44 ± 1.27	34.62 ± 13.21	7.79	0.59 ± 0.09	59.05
TAP-09	2.73 ± 0.61	4.31 ± 0.86	1.57	-	-
TP-01	<2.78	11.71 ± 1.21	-	-	-
TP-04	7.01 ± 3.72	41.51 ± 1.70	5.92	-	-
TP-05	22.55 ± 0.97	109.67 ± 39.15	4.86	-	-
TP-06	<2.78	1.35 ± 0.19	-	-	-
TP-09	5.52 ± 0.29	4.68 ± 1.87	0.84	-	-

Onde: IC50(a) - concentração que inibe 50% do crescimento das formas promastigotas e amastigotas da *L. amazonenses*; CC50 - concentração capaz de causar perda de viabilidade em 50% dos macrófagos peritoneais; SI¹ - índice de Seletividade (CC50 Macrófagos peritoneais/IC50 Promastigota); SI² - índice de Seletividade (CC50 Macrófagos peritoneais/IC50 amastigota).

Fonte: Adaptado de Oliveira *et al.*, 2020.

De modo geral, observou-se que a maioria dos derivados mostraram atividade significativa contra a forma promastigota, com destaque para TAP-05, que apresentou o menor valor de IC50 0.42 µM. Contudo, esse composto demonstrou alta citotoxicidade em macrófagos peritoneais, com CC50 de 2.95 µM, resultando em um baixo índice de seletividade SI de 7.07. O composto TAP-01 e, principalmente, TAP-04 demonstraram melhor perfil de seletividade, alcançando 12.73 e 18.94 respectivamente, indicando um efeito mais direcionado ao parasita em relação às células hospedeiras.

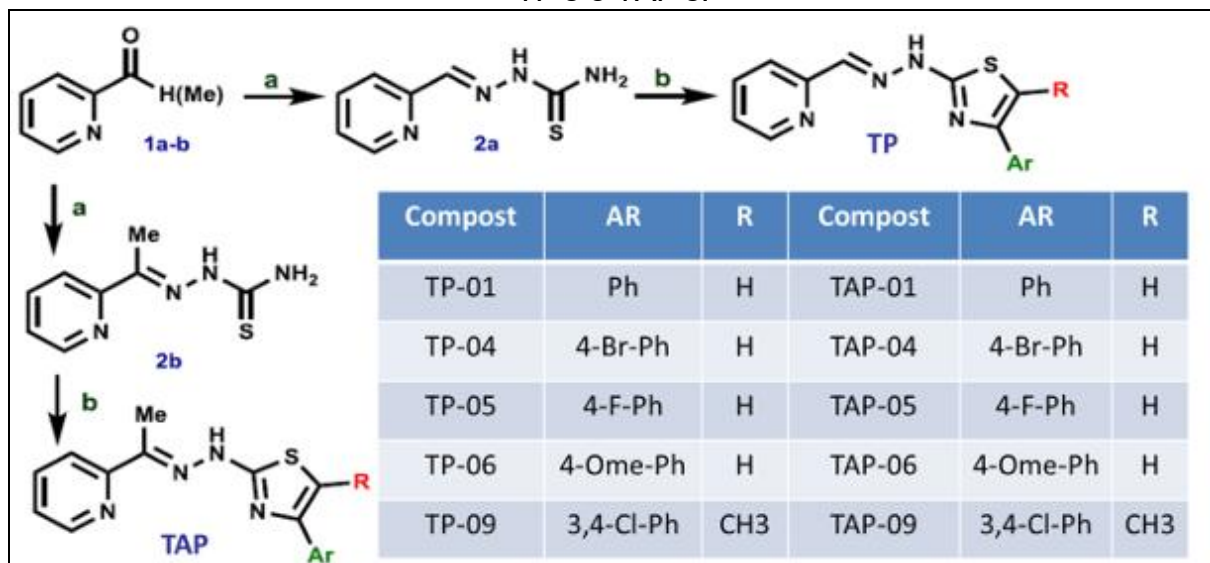
Nos ensaios com a forma amastigota, forma infectante responsável pelo desenvolvimento da doença em mamíferos, o TAP-04 novamente se destacou, com IC50 de 0.43 µM e SI² de 137.37, representando o composto mais promissor da série. TAP-06, com IC50 de 0.59 µM e SI² 59.05, e TAP-01, com IC50 de 0.99 µM e SI² 46.10, sugere que esses compostos possuem maior afinidade pela forma intracelular do parasita.

Ainda nesse contexto, foi observado que os derivados TP's apresentaram atividade variável frente às formas promastigota e amastigota de *L. amazonenses*. A molécula TP-01, por exemplo, exibiu IC50 < 2,78 µM, indicando boa eficácia contra o parasita. Contudo, o valor de CC50 em macrófagos 11,71 µM, mostra uma

toxicidade relativamente alta, comprometendo seu índice de seletividade. Isso pode ser visto também no composto TP-06, que também apresentou IC₅₀ de < 2,78 µM, mas demonstrou CC₅₀ 1.35 µM, também afetando o índice de seletividade. Por outro lado, os compostos TP-04 e TP-05 mostraram perfis de melhor segurança, o TP-04 apresentou IC₅₀ de 7,01 µM em promastigotas e CC₅₀ de 41,51 µM, resultando em índice de seletividade de 5,92. Já TP-05 demonstrou menor eficiência contra o parasita, com IC₅₀ 22.55 µM, mas apresentou CC₅₀ mais elevado dos derivados 109.67 µM, diferentemente do TP-09 que apresentou IC₅₀ de 5.52 µM, com CC₅₀ de 4.68 µM, resultando no menor índice de seletividade 0,84. Além disso, grande parte dos derivados TP's não apresentaram efeito significativos sobre as formas amastigotas da *L. amazonensis*, sendo a forma infectante e responsável pelas manifestações clínicas, limitando o potencial terapêutico.

Em outra análise, a modificação estrutural em derivados tiazólicos influencia diretamente a atividade biológica, como já visto anteriormente, principalmente frente à protozoários. Conforme mostrado na Figura 14.

Figura 14 – Rota de síntese dos derivados tiazólicos; Estrutura das séries tiazóis TP's e TAP's.



Fonte: Oliveira *et al.*, 2020

Observa-se que a presença de substituintes no anel aromático, halogênios como bromo, flúor e cloro, modularam a atividade e a seletividade dos compostos. Compostos da série TP's mostraram atividade relevante frente às formas

promastigotas, mas com baixa seletividade, o que pode estar relacionado ao efeito eletronegativo desses grupos e a maior lipofilicidade, favorecendo a penetração celular quanto a citotoxicidade, já a série TAP's apresentaram resultados promissores contra a forma amastigota, sendo a mais importante no contexto clínico, sugerindo que pequenas variações na estrutura podem melhorar a interação com o alvo parasitário, sem comprometer, de modo significativo, a viabilidade celular.

De maneira geral, os resultados obtidos evidenciam o potencial dos derivados tiosemicarbazonas e tiazóis, que se apresentam como plataformas moleculares promissoras, não apenas pela sua atividade leishmanicida comprovada, mas também pela versatilidade sintética que possibilita sua modulação estrutural. Futuras pesquisas devem focar na otimização farmacocinética e farmacodinâmica desses compostos, com objetivo de melhorar sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME), além de reduzir sua toxicidade sistêmica. A incorporação de técnicas de química medicinal assistida por computador (CADD), como modelagem molecular, docking e simulações de dinâmica molecular, pode acelerar a identificação de derivados com melhor perfil terapêutico.

Outra perspectiva relevante é aplicação de técnicas de síntese verde na obtenção de TSCs e tiazóis, promovendo rotas sintéticas mais sustentáveis, menos tóxicas e ambientalmente amigáveis. O uso de solventes alternativos, catalisadores heterogêneos e técnicas como micro-ondas e ultrassom devem ser explorados para reduzir o impacto ambiental da síntese desses compostos. A integração com nanotecnologia também oferece oportunidades promissoras. A incorporação de TSCs e tiazóis em sistemas nanoestruturados, como lipossomas, nanopartículas poliméricas ou metálicas, pode aumentar sua biodisponibilidade e direcionamento específico para os macrófagos infectados, promovendo maior eficácia terapêutica com menor toxicidade.

Do ponto de vista biológico, a investigação de novos alvos moleculares para esses compostos é essencial. Além das cisteíno-proteases, outras enzimas e vias metabólicas específicas do parasita, como quinases, redutases e transportadores, devem ser exploradas como possíveis pontos de intervenção. Ensaios ômicos e genômicos podem auxiliar na identificação de tais alvos.

Por fim, a avaliação *in vivo* em modelos murinos e, posteriormente, em ensaios clínicos, será indispensável para validar a eficácia e segurança desses compostos no cenário clínico. Estudos multidisciplinares que envolvam colaboração entre químicos, farmacologistas, parasitologistas e bioinformatas são fundamentais para viabilizar a translação desses candidatos em fármacos aplicáveis à saúde pública.

Em síntese, os TSCs e tiazóis representam uma fronteira promissora no desenvolvimento de novos agentes leishmanicidas. A consolidação do conhecimento existente, aliada à inovação em síntese, formulação e investigação de alvos, poderá posicionar essas classes como pilares na terapêutica de doenças negligenciadas como a leishmaniose.

6 CONCLUSÃO

O presente trabalho revisou de forma abrangente e criteriosa o potencial leishmanicida de compostos tiosemicarbazonas (TSCs) e tiazóis, classes químicas que vêm se consolidando como candidatas promissoras no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento da leishmaniose. Através da análise de dados experimentais recentes, foi possível identificar moléculas com expressiva atividade frente às formas promastigota e amastigota de *Leishmania spp.*, associadas a um perfil de citotoxicidade reduzido em células hospedeiras, especialmente macrófagos.

A relação estrutura-atividade (SAR) evidenciou que modificações sutis, como a introdução de grupos aromáticos, halogenados e doadores/aceptores de elétrons, são capazes de modular significativamente a eficácia biológica e a seletividade dos compostos. Compostos como JW-16.2, GT-14 e TAP-04 destacaram-se por aliar alta atividade antiparasitária a baixa citotoxicidade, demonstrando superioridade em relação a alguns fármacos de referência, especialmente no que diz respeito ao índice de seletividade.

Apesar do avanço científico observado, a maioria dos compostos ainda se encontra em estágio pré-clínico, o que ressalta a necessidade de estudos adicionais que contemplem parâmetros farmacocinéticos, biodisponibilidade, metabolismo e avaliação toxicológica in vivo. Além disso, abordagens de síntese verde e racionalização molecular devem ser incorporadas ao processo de desenvolvimento, visando reduzir custos e impactos ambientais.

Outro aspecto que merece ser ressaltado diz respeito à carência de estudos voltados especificamente à farmacodinâmica desses compostos. Entender de forma mais aprofundada como as moléculas interagem com os alvos parasitários, seus mecanismos de ação e a possível influência em vias metabólicas específicas da *Leishmania sp.* Ensaios experimentais com esse enfoque forneceriam um embasamento necessário, permitindo não apenas a confirmação dos alvos moleculares, mas também a previsão de potenciais efeitos adversos e interações medicamentosas.

Além disso, a integração de testes farmacodinâmicos com modelos celulares mais complexos e, posteriormente, com estudos em organismos experimentais, se mostra essencial para validar os achados iniciais.

Dessa forma, os dados obtidos não apenas reforçam o potencial das tiosemicarbonas e tiazóis como alternativas viáveis no tratamento da leishmaniose, como também apontam caminhos promissores para o desenvolvimento de novos fármacos voltados ao enfrentamento de doenças negligenciadas, uma demanda ainda urgente em regiões endêmicas e de baixa renda.

REFERÊNCIAS

- ACHIDI, Najma *et al.* Pharmacological assessment defines *Leishmania donovani* casein kinase 1 as a drug target and reveals important functions in parasite viability and intracellular infection. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Washington, DC, v. 58, n. 3, p. 1501, 2014.
- AKHOUNDI, M. *et al.* Leishmania infections: Molecular targets and diagnosis. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 57, p. 1–29, 31 jan. 2017.
- ARONSON, Naomi. Cutaneous leishmaniasis: Clinical manifestations and diagnosis. **UpToDate–Evidence-based Clinical Decision Support| Wolters Kluwer**, 2021.
- BENIWAL, P. *et al.* In silico screening and molecular dynamic simulations of FDA-approved drugs as an inhibitor of trypanothione reductase of *Leishmania donovani*. **Experimental Parasitology**, v. 272, p. 108942, 19 dez. 2024.
- BERN, Caryn. Visceral leishmaniasis: clinical manifestations and diagnosis. **U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate**, 2021.
- BURZA, S.; CROFT, S. L.; BOELAERT, M. Leishmaniasis. **Lancet (London, England)**, v. 392, n. 10151, p. 951–970, 15 set. 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Leishmaniose visceral*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2025.
- CHANG, K. P. *et al.* Leishmania model for microbial virulence: The relevance of parasite multiplication and pathoantigenicity. **Acta Tropica**, v. 85, n. 3, p. 375–390, 1 mar. 2003.
- CROFT, S. L.; COOMBS, G. H. Leishmaniasis - Current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs. **Trends in Parasitology**, v. 19, n. 11, p. 502–508, 2003.
- DA SILVA, P. R. *et al.* Novel indol-3-yl-thiosemicarbazone derivatives: Obtaining, evaluation of in vitro leishmanicidal activity and ultrastructural studies. **Chemico-Biological Interactions**, v. 315, p. 108899, 5 jan. 2020.
- DE ALMEIDA MACHADO, Patrícia *et al.* Leishmanicidal therapy targeted to parasite proteases. **Life sciences**, v. 219, p. 163-181, 2019.
- DE OLIVEIRA RIOS, Éric *et al.* Targeting cysteine protease B to discover antileishmanial drugs: Directions and advances. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 289, p. 117500, 2025.
- DE OLIVEIRA, V. V. G. *et al.* Study of in vitro biological activity of thiazoles on *Leishmania (Leishmania) infantum*. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 22, p. 414–421, 1 set. 2020.

DOS SANTOS SILVA, V. N. *et al.* Considerations about leishmaniasis and the current scenario for the development of new treatments. **Revista de Patologia Tropical / Journal of Tropical Pathology**, v. 50, n. 4, p. 255–264, 2021.

DU, X. *et al.* Synthesis and structure-activity relationship study of potent trypanocidal thio semicarbazone inhibitors of the trypanosomal cysteine protease cruzain. **Journal of medicinal chemistry**, v. 45, n. 13, p. 2695–2707, 20 jun. 2002.

FISCHER, Theresa; FISCHER, Marcellus; SCHLIEMANN, Sibylle; ELSNER, Peter. Treatment of mucocutaneous leishmaniasis – **A systematic review**. **Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft**, v. 22, n. 5, p. 541–552, 2024.

HOTEZ, P. J. *et al.* Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. **PLoS medicine**, v. 3, n. 5, p. 576–584, 2006.

HOTEZ, P. J. *et al.* Rescuing the bottom billion through control of neglected tropical diseases. **Lancet (London, England)**, v. 373, n. 9674, p. 1570–1575, 2009.

JYOTISHA *et al.* Exploration of membrane-bound ecto-phosphatase to identify potential therapeutic target for leishmaniasis. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 307, p. 141820, 19 dez. 2024.

LIESE, J.; SCHLEICHER, U.; BOGDAN, C. The innate immune response against Leishmania parasites. **Immunobiology**, v. 213, n. 3–4, p. 377–387, 14 maio 2008.

LINDOSO, José Angelo L.; LINDOSO, Ana Angélica BP. Neglected tropical diseases in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 51, p. 247–253, 2009.

LOBANA, T. S. *et al.* Bonding and structure trends of thiosemicarbazone derivatives of metals—An overview. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 253, n. 7–8, p. 977–1055, 1 abr. 2009.

MISHRA, C. B. *et al.* Thiazole: A promising heterocycle for the development of potent CNS active agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 92, p. 1–34, 19 dez. 2014.

MITRA, Amal K.; MAWSON, Anthony R. Neglected tropical diseases: epidemiology and global burden. **Tropical medicine and infectious disease**, v. 2, n. 3, p. 36, 2017.

MÜLLER, Joachim; HEMPHILL, Andrew. Drug target identification in protozoan parasites. **Expert opinion on drug discovery**, v. 11, n. 8, p. 815–824, 2016.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (**PAHO**). *Leishmanioses: informe epidemiológico da Região das Américas. Nº 13, dezembro de 2024*. Washington, D.C.: OPAS, 2024. 11 p.

POPSAVIN, M. *et al.* Synthesis and in vitro antitumour screening of 2-(β -d-xylofuranosyl)thiazole-4-carboxamide and two novel tiazofurin analogues with

substituted tetrahydrofurodioxol moiety as a sugar mimic. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22, n. 21, p. 6700–6704, 1 nov. 2012.

ROSENBERG, Mark; UTZINGER, Jürg; ADDISS, David G. Preventive chemotherapy versus innovative and intensified disease management in neglected tropical diseases: A distinction whose shelf life has expired. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 4, p. e0004521, 2016.

SILVEIRA, Fernando Tobias; LIMA, Luciana Vieira do Rego; SANTOS, Thiago Vasconcelos dos; RAMOS, Patrícia Karla Santos; CAMPOS, Marilane Batista. Revendo a trajetória da leishmaniose visceral americana na Amazônia, Brasil: de Evandro Chagas aos dias atuais. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 6, n. 3, p. 9–20, 2015.

SANGSHETTI, J. N. *et al.* Antileishmanial drug discovery: comprehensive review of the last 10 years. **RSC Advances**, v. 5, n. 41, p. 32376–32415, 7 abr. 2015.

SANTI, A. M. M.; MURTA, S. M. F. Impact of Genetic Diversity and Genome Plasticity of *Leishmania* spp. in Treatment and the Search for Novel Chemotherapeutic Targets. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 826287, 24 jan. 2022.

SANTOS, N. DE F. N. *et al.* Synthesis, characterization, antioxidant and antiparasitic activities new naphthyl-thiazole derivatives. **Experimental Parasitology**, v. 248, p. 108498, 1 maio 2023.

SCHRÖDER, J. *et al.* Identification of semicarbazones, thiosemicarbazones and triazine nitriles as inhibitors of *Leishmania mexicana* cysteine protease CPB. **PloS one**, v. 8, n. 10, 16 out. 2013.

SINGH, N. *et al.* Natural product based leads to fight against leishmaniasis. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 22, n. 1, p. 18–45, 1 jan. 2014.

SINGH, S.; SIVAKUMAR, R. Challenges and new discoveries in the treatment of leishmaniasis. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 10, n. 6, p. 307–315, 1 jan. 2004.

TENÓRIO, R. P. *et al.* Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1030–1037, 2005.

UENO, N.; WILSON, M. E. Receptor-mediated phagocytosis of *Leishmania*: implications for intracellular survival. **Trends in parasitology**, v. 28, n. 8, p. 335–344, ago. 2012.

WIJNANT, G. J. *et al.* Tackling Drug Resistance and Other Causes of Treatment Failure in Leishmaniasis. **Frontiers in Tropical Diseases**, v. 3, p. 837460, 12 maio 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Neglected tropical diseases**. 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/neglected-tropical-diseases>. Acesso em: 08 mar. 2025.

World Health Organization. Neglected Tropical Diseases. Program. 2017. Available online: http://www.who.int/neglected_diseases/en/

ABADÍAS-GRANADO, I. *et al.* Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)**, 112, n. 7, p. 601-618, 2021.

CRUZ FILHO, I. J. D. *et al.* Synthesis of 4-(4-chlorophenyl) thiazole compounds: in silico and in vitro evaluations as leishmanicidal and trypanocidal agents. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, 95, n. 1, p. e20220538, 2023.

GANGULY, S. *et al.* Post-kala-azar dermal leishmaniasis—an overview. **International journal of dermatology**, 49, n. 8, p. 921-931, 2010.

GARRIDO-JAREÑO, M. *et al.* Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: experience of a Mediterranean hospital. **Parasites & vectors**, 13, n. 1, p. 24, 2020.

GOMES, A. C. A.; NETO, I. C. P.; BEZERRA, T. P. LEISHMANIOSE MUCOCUTÂNEA: RELATO DE CASO CLÍNICO MUCOCUTANEOUS LEISHMANIASIS: A CASE REPORT. **Revista De Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial**, 4, n. 4, p. 223-228, 2004.

GOTO, H.; LINDOSO, J. A. L. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Expert review of anti-infective therapy**, 8, n. 4, p. 419-433, 2010.

GUPTA, O. *et al.* Recent advancements in anti-leishmanial research: Synthetic strategies and structural activity relationships. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 223, p. 113606, 2021.

KHALIL, E. A. G. *et al.* Post-Kala-Azar dermal leishmaniasis: a paradigm of paradoxical immune reconstitution syndrome in non-HIV/AIDS patients. **Journal of tropical medicine**, 2013, n. 1, p. 275253, 2013.

MOKNI, M., 2019, **Leishmanioses cutanées**. Elsevier. 232-246.

QUEIROZ, C. M. *et al.* Thiosemicarbazone and thiazole: In vitro evaluation of leishmanicidal and ultrastructural activity on *Leishmania infantum*. **Medicinal Chemistry Research**, 29, n. 11, p. 2050-2065, 2020.

YADAV, N.; MADKE, B. Case report: Diffuse cutaneous leishmaniasis successfully treated with a combination of oral rifampicin and fluconazole. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, 109, n. 2, p. 315, 2023.

Jhingran, A., Chawla, B., Saxena, S., Barrett, M. P., & Madhubala, R. (2008). Paromomycin: uptake and resistance in *Leishmania donovani*. **Molecular and Biochemical Parasitology**, 164(2), 111-117.

Maarouf, M., Adeline, M. T., Solignac, M., Vautrin, D., Robert-Gero, M. (1998). Biochemical alterations in paromomycin-treated *Leishmania donovani* promastigotes. **Parasite**, 5(2), 97-103.

Coelho, A. C., Messier, N., Ouellette, M., & Cotrim, P. C. (2007). Role of the ABC transporter PRP1 (ABCC7) in pentamidine resistance in *Leishmania amastigotes*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(8), 3030-3032.

Basselin, M., Coombs, G. H., & Barrett, M. P. (2000). Pentamidine uptake in *Leishmania donovani* and *Leishmania amazonensis* promastigotes and axenic amastigotes. ***Molecular and Biochemical Parasitology***, 109(1), 37-46.

Alpizar-Sosa, E. A., Ithnin, N. R. B., Pountain, A. W., *et al.* (2022). Amphotericin B resistance in *Leishmania mexicana*: alterations to sterol metabolism and oxidative stress response. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 16(9), e0010779.

Mukherjee, T., *et al.* (2011). Mechanism of amphotericin B resistance in clinical isolates of *Leishmania donovani*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(1), etc.

Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2007;20(1):295-330.