

FUNDAÇÃO EDUCACIONAL VALE DO SÃO FRANCISCO – FEVASF
ESCOLA SUPERIOR EM MEIO AMBIENTE – ESMA
CURSO DE BIOMEDICINA
MARIANNY KAROLINI LEITE

PERSPECTIVAS DE NOVOS TRATAMENTOS PARA DOENÇA DE CHAGAS

IGUATAMA – MG

2019

MARIANNY KAROLINI LEITE

PERSPECTIVAS DE NOVOS TRATAMENTOS PARA DOENÇA DE CHAGAS

Trabalho de Conclusão de Curso I apresentado ao curso de graduação em Biomedicina da Faculdade de Iguatama – FEVASF como requisito parcial para aprovação na matéria de Trabalho de Conclusão de Curso I.

Orientadora: Lívia Cristina Santos

IGUATAMA- MG

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Central “Alto São Francisco”

L525p Leite, Marianny Karolini.

Perspectivas de novos tratamentos para doença de chagas
/ Marianny Karolini Leite. Fundação Educacional Vale do São Francisco –
FEVASF-MG. Iguatama, 2019.

36f.

Orientadora: Me. Livia Cristina Santos.

Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina) -
Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG, Iguatama,
2019.

1. Doença de chagas. 2. Marcadores moleculares 3.
Tratamento. . I. Título.

CDU 616.397

Catalogação elaborada na Fonte pela Bibliotecária
Leticia Helena Melo – CRB6-2953

MARIANNY KAROLINI LEITE

PERSPECTIVAS DE NOVOS TRATAMENTOS PARA DOENÇA DE CHAGAS

Trabalho de Conclusão de Curso I apresentado ao curso de graduação em Biomedicina da Faculdade de Iguatama – FEVASF como requisito parcial para aprovação na matéria de Trabalho de Conclusão de Curso I.
Orientadora: Lívia Cristina Santos

Folha de aprovação

Prof. Me. Lívia Cristina Santos (Orientador)

Prof. Esp. João Arthur de Carvalho

Prof. Mariana Teixeira de Faria

Aprovado em 21 de agosto de 2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus toda a força, ânimo e coragem para que eu pudesse alcançar minha meta.

Agradeço à minha família; em especial, à minha mãe, ao meu irmão e ao Marquinho por me incentivarem, através de gestos e palavras, a superar todas as dificuldades.

Agradeço aos meus amigos. Obrigada pelos inúmeros conselhos e puxões de orelha; obrigada pelas risadas compartilhadas durante esses anos de vida acadêmica... fizeram toda a diferença.

Agradeço a todos os professores que compartilharam seus conhecimentos em sala de aula; em especial, à minha orientadora Lívia, pela paciência, atenção e persistência durante a realização deste trabalho.

E a todas as pessoas que acreditaram e torceram por mim, fica aqui o meu muito obrigada!

RESUMO

A doença de Chagas é causada pelo parasita protozoário *Trypanosoma cruzi*. Estima-se que existam 8 milhões de pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* em todo o mundo, principalmente na América Latina, onde essa doença continua sendo um dos maiores problemas de saúde pública, causando incapacidade em indivíduos infectados e mais de 10 mil mortes por ano. Desde a década de 1960, os únicos medicamentos disponíveis para o tratamento clínico dessa infecção foram o benzonidazol e o nifurtimox. O tratamento com esses medicamentos tripanocidas é recomendado nas fases aguda e crônica da doença de Chagas, sendo que a quimioterapia tem se mostrado problemática devido à considerável toxicidade destes compostos e à existência de cepas do *T. cruzi* sensíveis e resistentes a drogas, existindo resistência cruzada entre esses medicamentos. Frente à importância da doença, este estudo teve como objetivo geral identificar, por meio de uma revisão bibliográfica, os avanços na pesquisa relacionados ao tratamento da doença de Chagas. Através da análise das publicações, observou-se um maior interesse pela busca por novos marcadores e fármacos a partir do ano de 2012. Também se notou que o marcador molecular CYP51 foi o mais testado em trabalhos de pesquisa, sendo integrado a diferentes fármacos. Em todos eles, os resultados demonstraram que o marcador é promissor, mas em nenhum o fármaco testado foi totalmente eficaz. Apesar dos avanços observados na busca por novas drogas mais eficazes, ainda não foi encontrado nenhum fármaco para um novo tratamento mais eficaz da doença de Chagas. Portanto, atualmente, os únicos fármacos com comprovada eficácia contra a doença de Chagas em ensaios em humanos são o benzonidazol e o nifurtimox.

Palavras-chave: Doença de Chagas, Marcadores moleculares, Tratamento.

ABSTRACT

Chagas disease is caused by infection with the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*. There are an estimated 8 million *Trypanosoma cruzi*-infected people worldwide, mostly in Latin America, where Chagas disease remains one of the biggest public health problems, causing disability in infected individuals and over 10,000 deaths from year. Since the 1960s, the only drugs available for the clinical treatment of this infection have been benznidazole and nifurtimox. Treatment with these trypanocidal medications is recommended in the acute and chronic phases of Chagas disease. However, the chemotherapy of Chagas disease has been problematic due to the considerable toxicity of these compounds, the existence of drug resistant and resistant *T. cruzi* strains and cross resistance between these drugs. Given the importance of the disease, this study aimed to identify through a literature review the advances in research related to the treatment of Chagas disease. Through the analysis of the publications there was a greater interest in the search for new markers and drugs from the year 2012. It was also observed that the molecular marker, CYP51, was the most tested in research work, being integrated with different drugs. . In all of them, the results showed that the marker is promising, but in none of these studies the drug tested was totally effective. Despite advances in the search for more effective new drugs, no drug has yet been found for a more effective new treatment of Chagas disease. Therefore, currently the only drugs with proven efficacy against Chagas disease in human trials are benznidazole and nifurtimox.

Keywords: Chagas disease, Molecular markers, Treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição de casos por <i>Trypanosoma cruzi</i> , baseada em estimativas oficiais e status da transmissão vetorial mundial, 2006-2009.....	9
Figura 2 – Resultado da busca de artigos com as palavras-chave.....	17

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
1.1. OBJETIVOS	11
1.1.1 Objetivo Geral	11
1.1.2 Objetivos Específicos	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1 Histórico da Doença	12
2.2 Epidemiologia	12
2.3 Vetores, agente etiológico e ciclo da doença	13
2.4 Infecção	14
2.5 Patogenia.....	15
2.6 Tratamento	15
3. METODOLOGIA	17
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	18
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

1 INTRODUÇÃO

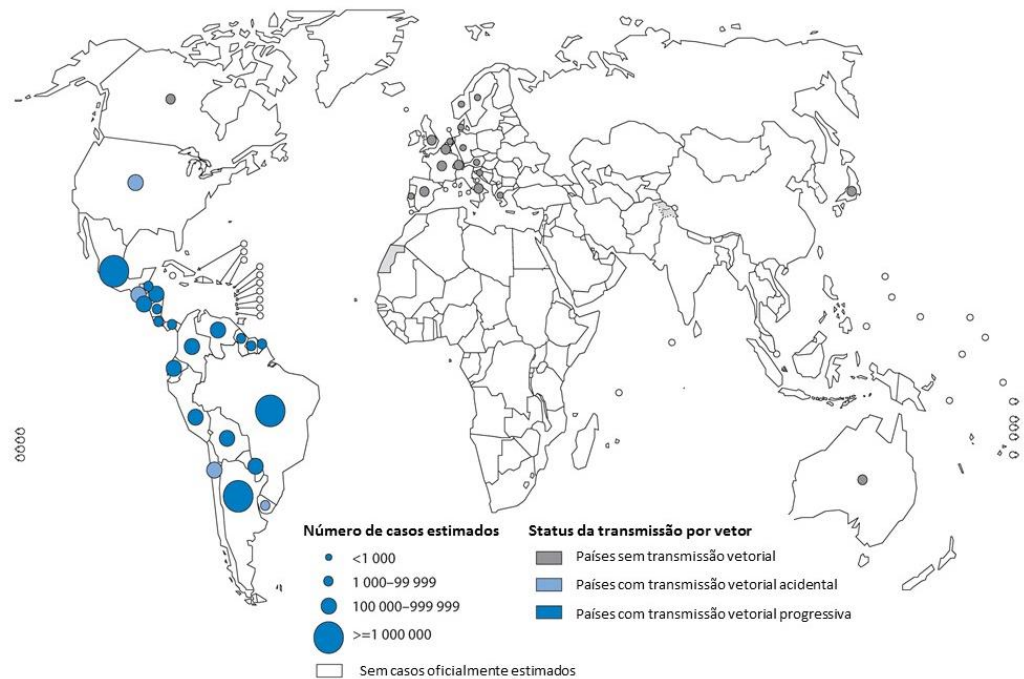
A Doença de Chagas foi descoberta em 1909 pelo pesquisador e diretor do Instituto Oswaldo Cruz chamado Carlos Ribeiro Justiniano Chagas. A descoberta da doença por Chagas foi um marco na história da medicina por se tratar de uma descoberta tripla. Em uma só pesquisa, ele conseguiu desvendar o vetor - inseto do gênero *Triatoma* - mais conhecido como barbeiro, o agente etiológico que mais tarde foi denominado como *Trypanosoma cruzi*, em homenagem à Oswaldo Cruz, e conseguiu também descrever a patologia em seres humanos (MARCOLIN, 2009).

Os insetos do gênero *Triatoma spp.* transmitem o protozoário, normalmente, em suas fezes contaminadas com o *T. cruzi*. Existem outras formas comuns de contágio, como, por exemplo, pela ingestão de alimentos sem cozimento que estejam contaminados com o protozoário. A entrada desse protozoário na corrente sanguínea pode levar a duas possíveis fases existentes da doença: aguda ou crônica (ROQUE; JASEN, 2014).

Na fase aguda da doença, os sintomas podem durar de 3 a 8 semanas aproximadamente, sendo difícil ser diagnosticada, podendo progredir para a fase crônica caso não haja a intervenção com um fármaco específico (JORGE, 2013).

As doenças negligenciadas são as principais causas de morbidade e mortalidade no mundo (FIOCRUZ, 2013). Estima-se que existam 8 milhões de pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* (Figura 1), principalmente na América Latina, onde a doença de Chagas continua sendo um dos maiores problemas de saúde pública, causando incapacidade em indivíduos infectados e mais de 10 mil mortes por ano (WHO, 2018).

Figura 1 – Distribuição de casos por *Trypanosoma cruzi*, baseada em estimativas oficiais e status da transmissão vetorial mundial, 2006 - 2009.



Fonte: WHO, 2018

Mesmo existindo um financiamento voltado às pesquisas relacionadas a essas doenças, o conhecimento adquirido não é revertido em novos fármacos, métodos diagnósticos e vacinas. Isso acontece devido ao baixo interesse das indústrias farmacêuticas em investir em pesquisas relativas às doenças negligenciadas, justificado pelo baixo retorno lucrativo, já que a população atingida é, na maioria das vezes, de baixa renda (DECIT, 2010). Algumas indústrias que produziam medicamentos para esses tipos de doenças não dão continuidade a pesquisas e à fabricação destes, devido ao baixo lucro proporcionado por eles (SOBRINHO *et al.*, 2007).

Considerada uma patologia de largo alcance, a doença de Chagas tem como premissa básica a prevenção e/ou a realização de diagnóstico rápido para que seja possível amenizar os danos à saúde dos indivíduos. Em qualquer fase da doença, existem apenas dois medicamentos: o Benzonidazol e o Nifurtimox, ambos usados para a redução da duração e da gravidade clínica da doença. Os principais benefícios no tratamento esperados com o uso desses medicamentos são a redução da parasitemia e da reativação da doença, o aumento da expectativa de vida do paciente e a redução das complicações clínicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A quimioterapia da doença de Chagas tem se mostrado problemática devido à considerável toxicidade destes compostos e à existência de cepas do *T. cruzi* sensíveis e

resistentes a drogas, existindo resistência cruzada entre esses medicamentos (SGUASSERO *et al.*, 2015).

Há uma busca constante por novos fármacos para um tratamento mais eficaz para a doença de Chagas, porém existem fatores que limitam a utilização das drogas testadas. Como exemplo, podemos citar a baixa eficácia desses compostos sobre os pacientes crônicos, a fraca atividade contra muitas cepas de *T. cruzi* que circulam em zonas geográficas diferentes e os efeitos colaterais consideráveis desses compostos. Ainda, a identificação de novos candidatos tripanocidas que poderiam ser utilizados em estudos clínicos exige parcerias integradas e redes interdisciplinares que envolvem conhecimentos em uma variedade de campos como a biologia molecular e celular, química e bioquímica, farmacologia e toxicologia (SOEIRO *et al.*, 2009).

Contudo, apesar do pouco investimento do setor privado, as pesquisas e buscas por novas formas mais eficazes para o tratamento da doença de Chagas têm sido desenvolvidas por diversas entidades em todo o mundo, por se tratar de uma doença que gera grande preocupação dos órgãos governamentais, principalmente por atingir populações mais pobres. Por isso, o avanço nessas pesquisas é o tema central deste trabalho de revisão bibliográfica.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Identificar, os avanços na pesquisa relacionados ao tratamento da Doença de Chagas.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Identificar os principais alvos moleculares abordados nestas pesquisas;
- Identificar fármacos e medicamentos que têm sido testados para o tratamento da Doença de Chagas;
- Identificar os compostos com resultados promissores para um novo tratamento.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Histórico da Doença

A pedido do sanitarista Oswaldo Cruz, o médico brasileiro Carlos Chagas viajou para o norte de Minas Gerais com o intuito de controlar um surto de malária em operários de uma estrada de ferro em Lassance. Após um ano da presença do médico na região e do controle do surto de malária, ele conheceu um inseto hematófago chamado popularmente de “barbeiro”. Com a suspeita de que esse inseto transmitia alguma patologia ao ser humano, ele resolveu investigá-lo. Após examinar alguns “barbeiros”, encontrou flagelados em seu intestino, podendo ser formas de *Trypanosoma minasense*, comuns por infectarem saguis da região (GALVÃO, 2014).

De volta ao Rio de Janeiro, após examinar o parasito, Chagas concluiu que não se tratava de *Trypanosoma minasense*, mas sim de uma nova espécie de *Trypanosoma*, denominada mais tarde como *Trypanosoma cruzi*, em homenagem ao seu mestre Oswaldo Cruz. Após ter feito essa descoberta, Chagas retornou a Lassance para verificar se esse parasito causaria alguma patologia ao ser humano (MATOS, 2014).

A descoberta dessa nova “doença tropical” foi um marco por ter sido a primeira vez na história da medicina em que um mesmo pesquisador obteve uma descoberta tripla: identificou o vetor, o agente etiológico e a doença causada por esse parasito (KROPF, AZEVEDO, FERREIRA, 2000). Descobriu, então, que a entrada das fezes do *Trypanosoma cruzi* na corrente sanguínea causava a doença, que, em homenagem ao pesquisador Carlos Chagas, passou a ser chamada de Doença de Chagas (MONTEIRO *et al.*, 2015).

2.2 Epidemiologia

Em 1909, Carlos Chagas descreveu a tripanossomíase americana, ou doença de Chagas, uma nova doença humana que ocorria exclusivamente nas Américas, e, por isso, ficou conhecida como tripanossomíase americana (KROPF, AZEVEDO, FERREIRA, 2000).

Estima-se que, no mundo, cerca de 8 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *T. cruzi* (WHO, 2018). A doença de Chagas é uma doença parasitária conhecida há mais de 100 anos e já foi descrita em diversos países como: Bolívia, Argentina, Uruguai, Paraguai e Chile (MONTEIRO *et al.*, 2015).

Nas últimas décadas, a situação epidemiológica da doença, no Brasil, mudou devido a resultados obtidos de ações de controle, de transformações ambientais, econômicas e sociais. Estima-se que, atualmente, variam de 1,9 a 4,6 milhões de pessoas infectadas por *T. cruzi*, provavelmente 1,0 a 2,4% da população, elevando a carga de mortalidade no país, tornando-se, assim, uma das quatro maiores causas de morte por doenças infecciosas e parasitárias, além de ser a principal doença negligenciada no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

2.3 Vetores, agente etiológico e ciclo da doença

O *Trypanosoma cruzi* é um protozoário flagelado microscópico da ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae. Possui um corpo alongado e uma membrana ondulante que auxilia em sua movimentação pela corrente sanguínea. Anteriormente, a circulação do *T. cruzi* era restrita a mamíferos e barbeiros do meio silvestre, sendo uma doença transmitida por espécies silvestres do inseto vetor. Com o passar dos anos, algumas espécies de barbeiros passaram por adaptações a domicílios urbanos (GALVÃO, 2014).

Essas adaptações ocorreram devido à destruição da vegetação natural, modificando o comportamento dos triatomíneos, que passaram a habitar em casas de pau a pique, as quais apresentam frestas e buracos, além de serem, geralmente, mal iluminadas e próximas a locais de criações de animais. Podem ser encontrados em diversos locais, como em fendas de pedras, ninhos de aves, tocas de diferentes mamíferos e abaixo de cascas de troncos de árvores (MONTEIRO *et al.*, 2015).

Existem cerca de 118 espécies diferentes de vetores para a doença, mas há apenas seis de extrema importância epidemiológica para a América do Sul: *Rhodnius prolixus*, *Triatoma infestans*, *Panstrongylus megistus*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma sordida* e *Triatoma dimidiata* (SOBRINHO *et al.*, 2007).

Os principais vetores da doença de Chagas recebem diversos nomes populares, variando de acordo com as regiões ou países em que são encontrados, sendo relacionados ao comportamento do animal (GALVÃO, 2014).

A infecção acontece por meio da hematofagia, quando o barbeiro elimina as tripomastigotas em suas fezes. Assim, sua forma infectante penetra pela mucosa, no momento em que o homem leva as mãos ao nariz ou olhos e, ao se coçar, faz com que a mucosa seja penetrada facilmente. Pode acontecer a infecção também através do orifício da picada do barbeiro, onde, ao se coçar, o indivíduo facilita a entrada da forma infectante. Após a penetração, essas formas infectantes invadem as células do sistema fagocitário, passando a se chamar amastigotas. Estas se multiplicam por divisão binária até que as células infectadas repletas e se transformam novamente em tripomastigotas, rompendo a célula. Ao se romperem, essas células liberam tripomastigotas, que vão se deslocar para a infecção de uma nova célula, ocorrendo a disseminação para o restante do organismo através da circulação sanguínea, atingindo o coração, tubos digestivos e plexos nervosos (DIAS; COURA, 1997)

O *T. cruzi* possui um ciclo biológico complexo, envolvendo um hospedeiro invertebrado e outro vertebrado, apresentando três formas diferentes: epimastigotas (forma presente no vetor), tripomastigotas e amastigota (forma de replicação celular) (DIAS *et al.*, 2009).

2.4 Infecção

A doença de Chagas é uma condição infecciosa aguda ou crônica, podendo lesar o coração e o aparelho digestivo. Pode ser transmitida de diferentes formas, sendo que a mais importante é, a vetorial, mas também pode ocorrer pelo contato direto com fezes e/ou urina de triatomíneos hematófagos, ingestão de alimentos contaminados com parasitos de triatomíneos infectados, transfusão sanguínea ou transplante de órgãos, via materno-fetal, acidentes laboratoriais e transmissão sexual (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Em algumas doenças transmitidas por insetos hematófagos, a infecção ocorre pela inoculação do agente etiológico junto com a saliva do inseto; porém, na doença de Chagas, isso não ocorre. O “barbeiro” elimina as formas infectantes da doença nas fezes ao defecar durante ou após fazer a sucção do sangue, ocorrendo a penetração dessa forma infectante através da mucosa, ferida ou pelo orifício causado pela picada (GALVÃO, 2014).

O *T. cruzi* sempre infecta mamíferos, pois o parasito não é capaz de se desenvolver no sangue de aves, répteis e anfíbios, podendo servir apenas de fonte alimentar para o “barbeiro” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

2.5 Patogenia

A doença de Chagas pode se apresentar em duas fases: aguda e crônica. A fase aguda inicial dura cerca de 2 meses após a infecção, onde um grande número de parasitos, circulam no sangue (WHO, 2018). Pode ser clinicamente caracterizada como síndrome febril prolongada, por causa da elevada parasitemia; em alguns casos, pode ocorrer comprometimento cardíaco e do sistema nervoso central (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Devido aos seus sintomas serem semelhantes aos de várias outras infecções, essa fase pode vir a passar despercebida.

A caracterização na fase aguda da doença varia de acordo com a porta de entrada dos tripanosomas, podendo ser conjuntiva ocular - quando ocorre um edema bupalpebral unilateral, denominado sinal Romana- Mazza; ou quando o parasito penetra através de outros locais do corpo - esse tipo de lesão é chamado de chagoma de inoculação (SOBRINHO *et al.*, 2007).

Já na fase crônica, os parasitas ficam escondidos no coração e nos músculos digestivos (WHO,2018). Possuem anticorpos circulantes, e a parasitemia não é mais detectável em microscopia direta. Nesta fase, a doença de Chagas possui uma forma indeterminada, sem acometimento clínico ou sintomas, e formas determinadas, como expressões cardíacas, digestivas ou cardiodigestivas, ou algumas menos comuns, como neurológicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

2.6 Tratamento

Após a descoberta, em 1909, foram feitas diversas experiências, com vários compostos, para o tratamento específico de tentativa de cura da doença. Foram testados o atoxyl (arsênico), o tártaro emético (antimonial pentavalente), a tintura de fucsina e o cloreto de mercúrio - compostos que, foram ineficazes para o tratamento da doença (SOBRINHO *et al.*, 2007).

A quimioterapia da doença vem a partir de uma grande história dividida em três fases. A primeira é a descoberta da doença, que vai de 1909 a 1935, sendo finalizada em novembro de 1934, com a morte de Carlos Chagas. A segunda fase dura, aproximadamente, de 1936 a 1960, onde foi feita a avaliação biológica de inúmeras substâncias, marcada por resultados de significados questionáveis. Logo em seguida, em 1961, vem a terceira e última fase, que obtém

êxito em estudos que demonstram claramente, através de camundongos infectados com *T. cruzi*, a eficácia de alguns compostos como a Nitrofurazona (DIAS *et al.*, 2009).

Entre os anos de 1912 e 1962, foram testados diversos compostos quimioterápicos na tentativa de obter resultados positivos para a terapêutica da doença (SOBRINHO *et al.*, 2007).

Na década de 1960, após a descoberta desse novo composto que seria eficaz no tratamento e cura da doença, descobriu-se que camundongos infectados, tratados com esse composto, apresentavam bons resultados, porém metade voltava a manifestar a presença do parasito circulante (DIAS *et al.*, 2009).

Em 1968, foi realizado por um médico e pesquisador brasileiro uma avaliação medicamentosa dos fármacos disponíveis para o *T. cruzi* em condições *in vitro* e *in vivo*. Após diversos resultados obtidos, concluiu-se que cerca de 27 compostos e 30 antibióticos eram inativos (SOBRINHO *et al.*, 2007).

No início da década de 1970, foram descobertos dois compostos para o tratamento da doença de Chagas: o Nifurtimox e o Benzonidazol (DIAS *et al.*, 2009). Esses dois medicamentos são usados para a redução da duração e da gravidade clínica da doença. Dentre os principais benefícios no tratamento esperados com o uso desses medicamentos, estão a redução da parasitemia e da reativação da doença, o aumento da expectativa de vida do paciente e a redução das complicações clínicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

O Benzonidazol e o Nifurtimox são os mais usados até hoje para o tratamento da doença de Chagas, apesar de apresentarem baixa eficácia de cura, principalmente na fase crônica da doença (URBINA, DOCAMPO, 2003). A efetividade de cura do tratamento na fase aguda corresponde a 76%; porém, na fase crônica, o nível da porcentagem de cura é de apenas 40%. A quimioterapia da doença de Chagas tem se mostrado problemática devido à considerável toxicidade destes compostos e à existência de cepas do *T. cruzi* sensíveis e resistentes a drogas, existindo resistência cruzada entre esses medicamentos (SGUASSERO *et al.*, 2015).

3 METODOLOGIA

Este trabalho é caracterizado por uma revisão integrativa de literatura, permitindo a análise de estudos experimentais e não experimentais para a compreensão completa do fenômeno analisado. Neste trabalho, foi empregado um estudo exploratório com coleta de dados realizada a partir de fontes acessórias de artigos científicos, fornecendo a base teórica para as repostas propostas no objetivo.

A busca foi realizada na base de dados *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), criada em 1988 pelo senado americano, que necessitava de um processamento de dados computadorizado para publicar os avanços obtidos nas pesquisas científicas na área médica. Tem como principais objetivos a criação de máquinas automatizadas que podem analisar e guardar dados da biologia molecular, genética e bioquímica; facilitar o uso de banco de dados e dos programas analíticos pela comunidade científica e reunir dados biológicos. O NCBI oferece vários bancos de dados para que as pesquisas sejam feitas; dentre eles, está o *PubMed*, que permite que seus usuários tenham acesso a inúmeras publicações da área médica (ROSA *et al.*, 2016).

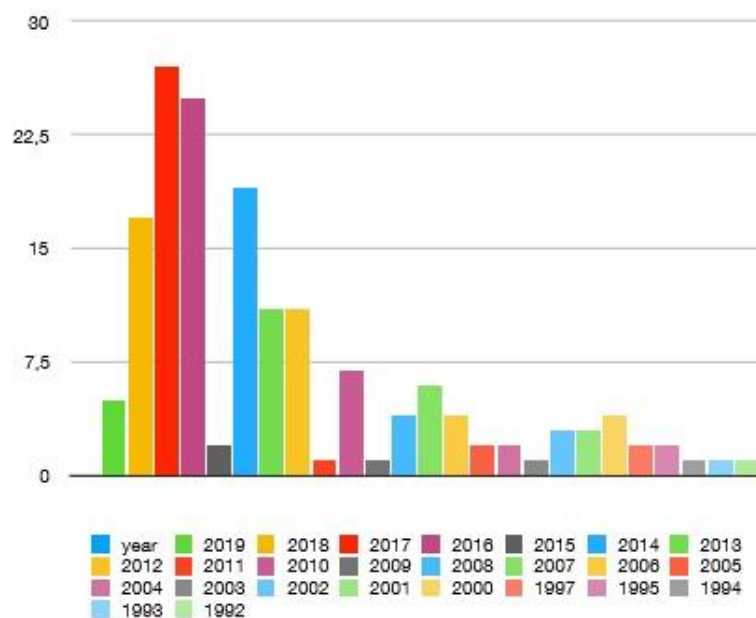
As publicações foram selecionadas de acordo com o seguinte critério: estudos relacionados à busca por novas drogas para o tratamento da doença de Chagas, no idioma inglês, utilizando os operadores booleanos *and*, *or* e *not* e as palavras-chave: *Chagas disease*, *treatment* e *molecular target* (Doença de Chagas, tratamento e alvo molecular). Para a verificação dos critérios de inclusão, os títulos e resumos dos artigos selecionados foram analisados. Foram lidos, na íntegra, os artigos cujos resumos não forneciam informações suficientes para uma decisão sobre sua exclusão desta revisão. Após filtrar os artigos de interesse, todos foram lidos para a construção de uma tabela que resume os dados encontrados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Da busca realizada na base de dados do NCBI, no banco de dados *PubMed*, com o uso das palavras-chave *Chagas disease, treatment e molecular target*, retornaram 207 artigos, publicados entre os anos de 1992 e 2019. Apesar de terem sido encontrados vários artigos sobre o assunto, poucos apresentaram resultados promissores para o desenvolvimento de novos fármacos eficazes no tratamento da doença.

Nos anos de 1992 a 2011, foram publicados em torno de 7 artigos por ano, mas, somente após o ano de 2012, nota-se maior interesse sobre o assunto, chegando a mais de 20 artigos publicados entre em 2016 e 2017 (Figura 2).

Figura 2 – Resultado da busca de artigos com as palavras-chave: Doença de Chagas, tratamento e alvo molecular (traduzido do inglês).



Fonte: NCBI, 2019

Dentre os artigos que retornaram da busca no *PubMed* com as palavras-chave, foram filtrados 50 para a leitura completa. Destes, 22 foram utilizados para a construção da tabela que apresenta as publicações selecionados a partir do ano de 2012.

Tabela 1- Publicações referentes a novos fármacos e alvos moleculares para o tratamento da Doença de Chagas.

Ano	Autor	Revista	Alvo molecular	Fármaco/ medicamento/ droga/ molécula	Resultados	Perspectivas	Estudo promissor?
2018	GASPAR L. <i>et al.</i>	PLOS Neglected Tropical Diseases	Sirtuína (Sir2).	Nicotinamida	Composto mostrou atividade tripanocida alterada contra epimastigotas de TcSir2rp1 e atividade antiparasitária semelhante ao benzonidazol.	A busca por inibidores específicos de TcSir2rp1 pode representar uma estratégia valiosa para a descoberta de drogas contra o <i>T. cruzi</i> .	Alvo promissor.
2018	FERREIRA D. D. <i>et al.</i>	Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases	TcIDH2	Sertralina	A Sertralina induziu uma mudança na integridade mitocondrial do <i>T. cruzi</i> , resultando em uma diminuição nos níveis de ATP, mas não afetando os níveis reativos de oxigênio ou permeabilidade da membrana plasmática. Demonstrou eficácia <i>in vitro</i> contra amastigotas intracelulares de ambas as cepas de <i>T. cruzi</i> dentro de diferentes células hospedeiras.	Esse estudo demonstrou que a sertralina teve um efeito letal sobre diferentes formas e cepas do <i>T. cruzi</i> , afetando o metabolismo bioenergético do parasito. Estas descobertas fornecem um ponto de partida para futuros ensaios experimentais e podem contribuir para o desenvolvimento de novos compostos.	Fármaco promissor.
2018	MARTINS L. C. <i>et al.</i>	Journal of Computer-Aided Molecular Design	Cruzaína	Composto 1 e 2 (compostos sintéticos análogos ao benzonidazol).	Os resultados mostraram que o composto 1 foi mais estável que o 2, com o IC ₅₀ = 15 µM.	Melhorar o composto 1 e fazer novos testes.	O composto 1 apresentou resultados promissores,

							mas precisa de melhoramento.
2018	BATISTA <i>et al.</i>	BMC Cell Biology	Cisteína	2-bromopalmitato	Os dados mostraram que o 2-PB alterou a morfologia do <i>T. cruzi</i> ; o estresse lipídico por incubação com palmitato não alterou o crescimento epimastigota, a viabilidade tripomastigota metacíclica ou a infectividade tripomastigota.	Os resultados indicam que a 2-BP inibe os principais processos celulares do <i>T. cruzi</i> que podem ser regulados pela palmitoilação de proteínas vitais e sugere uma dependência alvo do tripomastigota metacíclico durante o desenvolvimento do parasita.	Alvo e fármaco promissores.
2017	LAPIER <i>et al.</i>	Current Topics in Medicinal Chemistry, 2017, Vol. 17, No. 4	Enzimas pertencentes ao sistema P450, principalmente o CYP51	Compostos Triazólicos	Os resultados mostraram que a série é capaz de gerar espécies reativas de oxigênio.	O composto pode ser um bom candidato para novos estudos como um possível medicamento antichagástico.	A via e os compostos são promissores.
2017	VAZQUEZ K. <i>et al.</i>	Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2017, Vol. 17, No. 11	Tripanotiona Redutase (TR); enzima-chave no metabolismo do <i>T. cruzi</i>	Poconazol e Ravuconazol	A Tripanotiona Redutase é um alvo viável para o desenvolvimento de novos agentes anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> .	O TR tem sido considerado um alvo farmacológico válido, permitindo o desenvolvimento de compostos com diferentes estruturas que competem como inibidores irreversíveis da atividade tripanocidas.	Alvo promissor.
2017	SAYÉ M. <i>et al.</i>	BBA - General Subjects 1861 (2017)	Transportadores de aminoácidos <i>T. cruzi</i> TcAAAP	Composto ITP1G	O composto apresentou efeito tripanocidas nas epimastigotas de <i>T. cruzi</i> . Também foram capazes de inibir o transporte mediado	A família de transportadores de aminoácidos <i>T. cruzi</i> , TcAAAP é um alvo terapêutico múltiplo e	Alvo promissor.

					por outras permeases da família TcAAAP.	promissor para o desenvolvimento de novos tratamentos.	
2017	SILVA F. H. G. da <i>et al.</i>	Antimicrobial Agents and Chemotheraspy	(CYP51)	Benzonidazol Associado ao VNI e VFV	Independentemente do esquema de tratamento ou veículo de entrega, o VFV foi mais potente em ambos os sexos, causando uma redução de pico da parasitemia de 99,7%, enquanto os valores do VNI variaram de 91 a 100%.	Estudos incluindo infecções com uma variedade mais ampla de cepas de <i>T. cruzi</i> , testando doses de VNI e VFV, devem fornecer informações úteis sobre o tratamento prospectivo da DC. Entretanto, a combinação da terapia parece ser o passo mais óbvio para prosseguir. Inibidores do CYP51 definitivamente cumprem esta função e, além disso, dado em combinação com Bz, eles devem permitir a redução da dose de Bz e encurtamento do período de terapia.	Conjugação do fármaco e do alvo é promissora.
2017	KASHIF M. <i>et al.</i>	Journal of Drug Targeting	Enzima trans-sialidase (TcTS)	Compostos de chumbo.	Devido à estrutura complexa e massa molecular mais alta, os compostos de chumbo são pouco atraentes como fármacos potenciais, e testes adicionais contra o TcTS são necessários.	Os estudos químicos computacionais podem ter um papel significativo na identificação de novos compostos de chumbo como inibidores de TcTS.	Fármaco e alvo não são promissores.

2017	CHANTAL R. <i>et al.</i>	PLOS Neglected Tropical Diseases	Enzima TcPAT12, transportadora de poliamina.	Isotretinoína	A isotretinoína inibiu o transporte de poliamina e também mostrou uma forte inibição do tripomastigota estourado de células infectadas, sendo menos efetivo no estágio epimastigota.	A isotretinoína é um promissor fármaco tripanocida, pois é um inibidor multialvo de transportadores de metabólitos essenciais.	Fármaco promissor.
2017	GRECCO S.S. <i>et al.</i>	Phytomedicine	Cruzaína	Compostos 1 e 2	Os compostos 1 e 2 apresentaram atividade contra amastigotas de <i>T.</i> <i>cruzi</i> , sendo o composto 1 mais eficaz.	Os compostos 1 e 2 eliminaram seletivamente os parasitas intracelulares sem a ativação da célula hospedeira e poderiam ser estruturas importantes para a busca de novos compostos atingidos.	Fármaco promissor.
2016- 2017	PAULI F. S. <i>et</i> <i>al.</i>	Future Med. Chem	Cruzaína	Derivados de benzimidazol	Obtiveram indicadores estatísticos significativos, e os melhores modelos demonstraram alta capacidade preditiva para um conjunto de testes externos.	Os resultados demonstraram a relevância dos modelos QSAR para guiar o desenho de derivados de benzimidazol estruturalmente relacionados com potência melhorada.	Fármaco e alvo promissores.
2016	SUPURAN C. T.	Future Med. Chem	TcCA	Sulfonamidas, sulfamatos, tióis e hidroxamatos	As sulfonamidas têm sido os melhores inibidores <i>in</i> <i>vitro</i> , não apresentaram anti-T <i>in vivo</i> . Alguns tióis e hidroxamatos que atuam como inibidores de TcCA também mostraram atividade anti tripanossomal <i>in vivo</i>	Esses dados provaram que o TcCA pode ser considerado como um novo alvo promissor para o combate à doença de Chagas.	Fármaco promissor.

					significativa, tornando a enzima Anidrase um alvo de fármaco atraente e ainda pouco explorado para o tratamento da doença de Chagas.		
2016	ORTIZ C. <i>et al.</i>	Molecules 2016, 21, 368	Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH)	Epiandrosterona	Estudos de simulação molecular com a estrutura do <i>T. cruzi</i> G6PDH revelaram que a epiandrosterona, liga-se numa bolsa perto do local de ligação da G6P e se projeta para o local ativo, bloqueando a interação entre substratos.	A especificidade de certas espécies de esteroides derivados do parasito G6PDH e os correspondentes modelos de ligação validados bioquimicamente revelados podem ser valiosos para o desenvolvimento de inibidores seletivos contra a enzima do patógeno.	Alvo promissor.
2014	SERNA <i>et al.</i>	Vaccine. Author manuscript; available in PMC 2014 December 12.	Não específico	MASPs	O grupo imunizado com MASPs apresentou taxa de sobrevivência de 86% após desafio com uma dose altamente letal de tripomastigotas.	MASPs é capaz de controlar efetivamente a infecção por <i>T. cruzi</i> , prolongando a sobrevida e possivelmente reduzindo a progressão da doença.	Molécula promissora.
2014	VIEIRA D. F. <i>et al.</i>	Journal of Medicinal Chemistry	CYP51	N-indoliloxopiridinil 4-aminopropanil	Os análogos 9 e 10 substituídos com 5-clorossustituídos sem substituintes em C-4 demonstraram seletividade e potência melhoradas, suprimindo 99,8% de parasitemia em ratinhos quando administrados	O CYP51, envolvido na biossíntese do componente da membrana esteróica em eucariotos, é um promissor alvo de drogas no <i>T. cruzi</i> .	Alvo promissor.

					oralmente a 25 mg/ kg durante 4 dias.		
2013	MILLER III & ROITBERG	Future Med. Chem.	Enzima trans-sialidase	Não específico	O <i>T. cruzi</i> possui uma enzima trans-sialidase ancorada na membrana que transfere os ácidos siálicos da superfície da célula hospedeira para a superfície parasitária, permitindo que o <i>T. cruzi</i> evite efetivamente o sistema imunológico do hospedeiro. Esta enzima não tem uma contrapartida humana análoga e, portanto, tornou-se um alvo de drogas interessante para combater o parasita.	A enzima trans-sialidase expressa por <i>T. cruzi</i> é um potencial alvo de drogas devido à sua importância para o ciclo de vida parasitário e à falta de enzimas análogas em humanos.	Alvo promissor.
2013	ALFREDO MOOLINA-BERRIOS <i>et al.</i>	PLOS Neglected Tropical Diseases	Enzima ciclooxigenase (COX)	Ácido acetilsalicílico (AAS)	O AAS reduziu a mortalidade, a parasitemia e o dano cardíaco em camundongos infectados com <i>T. cruzi</i> quando usado em doses baixas; esse efeito desapareceu quando foram utilizadas doses elevadas.	Este estudo mostra a produção de lipoxinas induzidas pelo AAS em camundongos infectados pelo <i>T. cruzi</i> , o que demonstra o papel desse lipídeo como molécula anti-inflamatória na fase aguda da doença.	Fármaco promissor.
2012	ALEJANDRO B. <i>et al.</i>	PLoS Pathogens	Enzima trans-sialidase (TS).	Anticorpo monoclonal de camundongo neutralizante (mAb 13G9)	O mAb 13G9 marcou 100% dos parasitas do estágio tripomastigota infeccioso, reduzindo a invasão parasitária de células cultivadas e	Com uma inibição enzimática envolvendo resíduos não catalíticos que ocupam sítios distais da bolsa de ligação ao substrato, esta	Anticorpo promissor

					inibindo fortemente a sialilação da superfície do parasita.	caracterização desta molécula inibitória de elevada afinidade para TS proporciona uma estrutura racional para novas estratégias na concepção de compostos quimioterapêuticos.	
2012	SHAMILA S. GUNATILLEK <i>et al.</i>	NEGLECTD TROPICAL DIASENSES	Esterol 14 a-desmetilase (CYP51)	VNI e seu derivado VFV	O VFV foi mais potente em ambos os sexos. 99,7% de pico na redução da parasitemia, enquanto os valores do VNI variaram de 91 a 100%. Tratamentos com VNI e VFV resultaram em 100% de sobrevivência animal e 0% de recidiva natural após o tratamento.	São necessárias investigações adicionais dessa classe de compostos, incluindo mais testes contra outras cepas de <i>T. cruzi</i> e em combinação com outras drogas.	O alvo e os dois compostos são promissores.
2012	ROGERGS E. K. <i>et al.</i>	Chem Biol Drug Des 2012; 80: 398-405	Cruzaína	K11777 (<i>encontrado in silico</i>)	O trabalho aqui apresentado fornece andaimes químicos que, com otimização adicional, podem ser desenvolvidos em terapêutica promissora para a doença de Chagas. A exaustiva abordagem de triagem virtual e validação experimental completa, além de identificar essas ligações, também representam uma solução promissora e útil para identificação de inibidores.	A ferramenta da triagem virtual para busca é promissora para investigação de novos fármacos.	Alvo promissor para a busca de novos fármacos.

2012	SOARES M. B. P. <i>et al.</i>	Acta tropica 122	Sirtuína de <i>T. cruzi</i> (TcSir2)	Nicotinamida	O tratamento de macrófagos infectados pelo <i>T. cruzi</i> com nicotinamida causou uma redução significativa no número de amastigotas.	A pesquisa revelou um potencial uso de TcSir2 como alvo para descoberta de drogas anti- <i>T. cruzi</i>	Alvo promissor.
------	----------------------------------	------------------	--------------------------------------	--------------	--	---	-----------------

Na tabela, são apresentados trabalhos publicados em plataformas de grande relevância, como *Springer e Elsevier*. Entre as revistas, destacam-se a *BMC*, *Betham Science* e *PLOS Neglected Tropical Diseases*, de onde foi obtido o maior número de publicações. Os trabalhos foram efetuados por grupos de pesquisa como o Taylor e Francis *future science group*, John Wiley & Sons A/S.

Os trabalhos realizados para a busca de novos fármacos para a doença de Chagas foram publicados em 18 revistas e jornais diferentes. A revista *PLOS Neglected Tropical Diseases* foi a que mais publicou sobre o assunto nos últimos anos. Não foi identificado nenhum grupo, durante esses anos, que tenha publicado mais de uma pesquisa sobre o assunto, sendo sempre um grupo de pessoas ou laboratórios diferentes no desenvolvimento de pesquisas para o tratamento da doença de Chagas.

Em quatro destes trabalhos, os grupos de pesquisadores apostaram em um mesmo alvo molecular, o CYP51, testando diferentes fármacos. Em todos eles, os resultados demonstraram que o alvo é promissor, mas, em nenhum, o fármaco testado foi totalmente eficaz.

A enzima 14 α - desmetilase (CYP51) também tem sido um alvo importante nas grandes pesquisas por fármacos eficazes no tratamento e cura da doença de Chagas. Segundo BUCKNER e colaboradores (2012), esta enzima é o alvo dos antifúngicos azólicos, como poconazol, que tem o potencial de introduzir uma nova classe de medicamentos na quimioterapia antichagástica. SHAMILA e colaboradores (2012) utilizaram a enzima (CYP51) como alvo molecular, usando como fármaco-teste os compostos denominados por ela como VFV e VNI. Ambos foram eficazes no tratamento da doença, sendo o VFV mais potente em ambos os sexos, causando 99,7 % de parasitemia, enquanto o VNI variou de 91 a 100%. Esses compostos, juntos, resultaram em 100 % de sobrevivência animal e 0% de recidiva natural após o tratamento. Mas ainda são necessários vários outros testes contra outras cepas de *T. cruzi*, em combinação com outras drogas. SILVA e colaboradores (2017) também utilizaram o CYP51 como alvo molecular e os compostos VFV e VNI como compostos em teste para o tratamento, com o benzonidazol como medicamento de referência, obtendo os mesmos resultados que SHAMILA e colaboradores (2012) em sua pesquisa feita anos antes. LAPIER e colaboradores (2017) também empregaram o mesmo alvo, porém usaram os compostos triazólicos como fármacos em suas pesquisas, revelando que os compostos podem ser bons candidatos a um fármaco eficaz.

SERNA e colaboradores (2014) analisaram um grupo de camundongos imunizado com Mucina (MASPs), que, após uma dose altamente letal de *T. cruzi*, apresentou 86% de sobrevivência dos indivíduos testados. A imunização com as MASPs foi eficaz por ser capaz de controlar a infecção, prolongando a sobrevivência e reduzindo a progressão da doença.

Segundo VAZQUEZ e colaboradores (2017), a Tripanotiona Redutase, enzima-chave no metabolismo do *T. cruzi*, é um alvo molecular viável para o desenvolvimento de novos agentes

antitripanocidas. É um alvo farmacológico válido que permite o desenvolvimento de compostos com diferentes estruturas com inibidores irreversíveis da atividade tripanocida.

A cruzaina tem sido estudada há mais de uma década, na procura de um fármaco promissor para todas as fases da doença de Chagas. BUCKNER e colaboradores (2012) testaram o composto tetrafluorofeno-ximetilcetina à base de 1, 2, 3 - triazol, que não exibiu qualquer toxicidade aparente, com sua natureza não peptídica da nova série ajudando a melhorar as propriedades farmacológicas dos inibidores da cruzaina. ROGERGS e colaboradores (2012) também utilizam a cruzaina como alvo molecular, com resultados promissores que fornecem andaimes químicos, que, com otimização adicional, podem desenvolver terapêuticas promissoras para a doença de Chagas. PAULI e colaboradores (2016-2017) testaram derivados do benzonidazol, obtendo resultados significativos, demonstrando alta capacidade para o tratamento, tornando estes fármacos promissores. MARTINS e colaboradores (2018) também empregaram a cruzaina como alvo de suas pesquisas com compostos com seus nomes não revelados. Segundo o estudo, o composto denominado 1 foi mais estável que o composto 2, sendo necessário fazer novos testes no composto 1 para obter melhores resultados.

MARTINS e colaboradores (2018), PAULI e colaboradores (2016-2017) e ROGERS e colaboradores (2012) utilizam a cruzaina como alvo molecular, mas não revelam quais os nomes dos fármacos testados, provavelmente por se tratar de interesse em patente. Apenas PAULI e colaboradores (2016-2017) revelam que esses possíveis compostos seriam derivados do Benzonidazol. Eles demonstraram que a cruzaina é um bom alvo molecular, constatando que poderiam estar no caminho certo para se chegar ao tratamento ideal.

SOARES e colaboradores (2012) e GASPAR e colaboradores (2018) usaram como alvo molecular a Sirtuína - proteína encontrada no *T. cruzi* – e, como fármaco, a Nicotinamida. Segundo GASPAR e colaboradores (2018), o composto mostrou uma atividade tripanocida contra epimastigota e uma atividade antiparasitária semelhante ao efeito causado pelo Benzonidazol. SOARES e colaboradores (2012), em sua pesquisa, notaram que a nicotinamida causou uma redução no tratamento de macrófagos infectados, diminuindo significativamente o número de amastigotas, porém também insuficiente para uma possível cura da doença. Nas duas pesquisas, o alvo molecular mostrou-se efetivo como linha de pesquisa promissora para a descoberta de um novo fármaco eficaz no tratamento e cura da doença de Chagas. Nos trabalhos supracitados, o fármaco nicotinamida não mostrou resultados significativos para a cura da doença de Chagas.

FERREIRA e colaboradores (2018) testaram a sertralina como fármaco para sua pesquisa, e os resultados demonstraram um efeito letal sobre diferentes cepas do *T. cruzi*, fornecendo um ponto de partida para o desenvolvimento de novos possíveis fármacos eficazes.

Segundo BATISTA e colaboradores (2018), o bromopalmitato seria um fármaco promissor para a cura da doença. Após seus estudos, observaram que o composto alterou o crescimento da forma epimastigota e diminuiu o grau de infecção dos tripomastigotas, inibindo os principais processos celulares do *T. cruzi*.

KASHIF e colaboradores (2017) testaram a enzima transialidase (TcTs), como alvo molecular, e compostos de chumbo como possíveis fármacos, não obtendo resultados satisfatórios. Concluíram que a estrutura complexa e a alta massa molecular dos compostos do chumbo seriam pouco atraentes, necessitando de vários testes adicionais com a enzima para um resultado promissor nessa pesquisa.

A busca por avanços na descoberta e no desenvolvimento de novos fármacos que possam competir com o Benzonidazol e o Nifurtimox é lenta. Muitos são os alvos moleculares com resultados promissores, porém não há muitos trabalhos com conclusões animadoras no que diz respeito aos compostos testados para o tratamento da doença de Chagas. Em nenhum dos trabalhos, foram encontradas evidências de fármacos que sejam mais eficazes que o benzonidazol e o nifurtimox - medicamentos estes que não são totalmente eficazes em todas as fases da doença.

PAUCAR; MORENO-VIGURI E PÉREZ-SILANEZ (2014) destacaram, em seu estudo, que os quimioterápicos atualmente utilizados são limitados ao benzonidazol e ao nifurtimox, sendo estes eficazes na fase aguda, transmissão congênita e crianças com infecção crônica. No entanto, ensaios clínicos recentes mostraram limitações em adultos com infecção crônica, apresentando desvantagens durante o tratamento. Os autores ressaltam também que havia grandes expectativas para os derivados azólicos, pois eles pareciam ser os medicamentos mais promissores para o tratamento da doença de Chagas durante a última década. No entanto, os resultados decepcionantes obtidos até agora em ensaios clínicos evidenciaram a falta de correlação entre o desenvolvimento pré-clínico e clínico. SCARIN e colaboradores (2018) concordam com o estudo acima, destacando que drogas como nifurtimox e benzonidazol apresentam também vários efeitos colaterais, que variam de hipersensibilidade à depressão da medula óssea e polineuropatia periférica, as quais têm sido associadas a essas drogas.

De acordo com BUCKNER E NAVABI (2010), a necessidade de melhores medicamentos para o tratamento de pacientes com doença de Chagas permanece urgente. Apesar de terem sido feitas descobertas recentes, esforços de desenvolvimento de medicamentos estão ocorrendo quase que exclusivamente como dados pré-clínicos. As exceções voltam-se para estudos de segurança da Fase I para o inibidor da cruzaina, K-777, e estudos potenciais de Fase II para a droga antifúngica, posaconazol e uma pró-droga do ravuconazol. Várias investigações laboratoriais recentes demonstram efeito anti-*T. cruzi*, incluindo inibidores não-peptídicos da cruzaina, novos inibidores da enzima esterase 14 α -desmetilase, novos compostos (arilimidamidas) relacionados com a pentamidina, derivados do nifurtimox, compostos que usam complexos de rutênio e vários produtos naturais.

MENNA-BARRETO (2019) destacou que as populações de baixa renda são afetadas principalmente por três doenças negligenciadas pela indústria farmacêutica. Drogas antitripanossomatídeos atuais apresentam eficácia com efeitos colaterais notáveis que quase levam à descontinuação do tratamento, justificando uma busca contínua por compostos alternativos que interferem nas vias essenciais e específicas do parasito.

A descoberta de fármacos envolve o rastreamento de grandes bibliotecas químicas para resultados promissores, traduzindo tais acessos em ligações, aumentando-os através da otimização do chumbo até que um candidato a fármaco seja obtido para validação adicional por ensaios clínicos. É um processo duradouro que pode levar 15 anos e custar mais de US\$ 1 bilhão para desenvolver uma nova droga, desde sua concepção até seu lançamento no mercado. Sob esta perspectiva, ferramentas computacionais têm sido instrumentais em vários estágios da descoberta de drogas e continuam a ser indispensáveis nas incessantes buscas por drogas que salvam vidas. Apesar da grande abundância de ferramentas disponíveis para a descoberta de drogas, torna-se imprescindível decidir quais estão potencialmente disponíveis para executar uma determinada tarefa e qual usar (NANTASENAMAT; PRACHAYASITTIKUL, 2015). No artigo de ROGERGS E. K. e colaboradores (2012), menciona-se o uso dessas ferramentas para a busca por novos fármacos que podem ser investigados para novos tratamentos para a doença de Chagas.

Todos os compostos estudados durante anos devem ter atividade contra estágios mais relevantes do *T. cruzi*, fase amastigota ou tripomastigotas, conforme observado nos estudos de VAZQUEZ e colaboradores (2017), BATISTA e colaboradores (2018) e FERREIRA e colaboradores (2018). É necessário que tenha um potencial de toxicidade menor que o do benzonidazol e o nifurtimox e um baixo risco de cardiotoxicidade, já que o coração é o principal órgão afetado pela doença de Chagas (MENNA-BARRETO, 2019). Esses compostos devem ser estáveis e com baixo custo, para que possam estar disponíveis em áreas carentes que, na maioria das vezes, são as mais afetadas (ROGERGS *et al.*, 2012).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão bibliográfica, verificou-se que, nos últimos anos, houve um aumento do interesse pela busca por um novo tratamento para a doença de Chagas que seja mais eficaz e apresente uma taxa de toxicidade menor que a do benzonidazol e do nifurtimox - fármacos usados atualmente no tratamento da doença. Nota-se que esse interesse veio aumentando devido à descoberta de alvos moleculares promissores para novos estudos. No entanto, de acordo com as publicações revisadas aqui, ainda não foi encontrado um fármaco ou composto com resultados completamente eficazes para substituir o tratamento atual.

Os estudos têm avançado cada vez mais, havendo linhas de pesquisa muito promissoras, mas ainda há muito a ser pesquisado para encontrar um novo tratamento para a doença de Chagas com características melhores que as dos medicamentos atuais.

O desenvolvimento de novos fármacos para a doença de Chagas continua sendo uma tarefa de interesse mundial devido ao seu alto índice de morbidade e mortalidade. Apesar de ser muito difícil, devido à grande falta de interesse das empresas farmacêuticas, que, por causa do fracasso dos estudos pré-clínicos e clínicos, desistem de investir em novas pesquisas, vários grupos de pesquisas continuam trabalhando nesta linha de pesquisa.

REFERÊNCIAS

- BATISTA, C.M.; KESSLER, R.L.; EGER, I.; SOARES, M.J. Treatment of *Trypanosoma cruzi* with 2-bromopalmitate alters morphology, endocytosis, differentiation and infectivity. **BMC Cell Biology**. 19:19. 2018.
- BUCKNER, F. S.; NAVABI, N. Advances in Chagas disease drug development: 2009-2010. **Curr Opin Infect Dis**. December; 23(6): 609–616. 2010.
- DIAS, J.C.P., COURA, J.R. **Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, p. 26- 467. 1997. Disponível em <http://books.scielo.org/id/nf9bn/pdf/dias-9788575412435-27.pdf> Acesso em 02 out 2018.
- DIAS, L.C., DESSOY, M.A., SILVA, J.J.N., THIERMANN, O.H., OLIVA, G., ANDRICOPULO, A. D. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. **Quím. Nova**, São Paulo. v. 32, n. 9, p. 2444-2457. 2009.
- DECIT- Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério de Saúde. **Rev. Saúde Pública**, 2010.
- FERREIRA, D.D.; MESQUITA, J.T.; SILVA, T.A.C.; ROMANELLI, M.M.; BATISTA, D.F.J.; SILVA, C.F.; GAMA, A.N.S.; NEVES, B.J.; MELO-FILHO, C.C.; SOEIRO, M.N.C.; ANDRADE, C.H.; TEMPONE, A.G. Efficacy of sertraline against *Trypanosoma cruzi*: an in vitro and in silico study. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**. 24:30. 2018.
- GALVÃO, C. **Vetores da doença de chagas no Brasil** [online]. Curitiba: Sociedade Brasileira de Zoologia, 2014, 289 p. Zoologia: guias e manuais de identificação séries.
- GASPAR, L.; CORON, R.P.; KONGTHOO, L.P.; COSTA, D.M.; PEREZ-CABEZAS, B.; TAVARES, J. Inhibitors of *Trypanosoma cruzi* Sir2 related protein 1 as potential drugs against Chagas disease. **PLoS Negl Trop Dis** 12(1): e0006180. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006180>. Acesso em: 13 março 2019.
- GRECCO, S.S. Antitrypanosomal activity and evaluation of the mechanism of action of dehydrodieugenol isolated from *Nectandra leucantha* (Lauraceae) and its methylated derivative against *Trypanosoma cruzi*. **Phytomedicine** 24, p. 62–67. 2017.
- GUNATILLEKE, S.S.; CALVET, C.M.; JOHNSTON, J.B.; CHEN, C.K.; ERENBURG, G.; GUT, J.; ENGEL, J.C.; ANG, K.K.; MULVANEY, J.; CHEN, S. ARKIN, M.R.; MCKERROW, J.H.; PODUST, L.M. Diverse Inhibitor Chemotypes Targeting *Trypanosoma cruzi* CYP51. **PLoS Negl. Trop Dis** 6(7): e1736. 2012.
- JORGE, T. C. A.; CASTRO, S. L. **Doença de Chagas: manual para experimentação animal**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000. 368 p. (Antropologia e Saúde collection) Disponível em: <http://books.scielo.org> Acesso em: 07 janeiro 2019.
- JORGE, M.J.; MORENO, A.M.H.; SOUZA, A.S.; SILVA, P.S.C.; WEINGERG, G.M.L. efeitos da inovação organizacional no desempenho da atenção integral em doença de chagas. **Rev. UNA**. v. 21, n. 4. 2013. Disponível em: <https://revistas.una.br/reuna/article/view/823>. Acesso em 25 março 2019.

KASHIF, M.; MORENO-HERRERA, A.; LARA-RAMIREZ, E.E.; RAMIREZ-MORENO, E.; BOCANEGRA-GARCIA, V.; ASHFAQ, M. Recent developments in trans-sialidase inhibitors of *Trypanosoma cruzi*. **J Drug Target**. 25:485–98. 2017.

KROPF, S.P.; AZEVEDO, N.; FERREIRA, L. O. Doença de Chagas: a construção de um fato científico e de um problema de saúde pública no Brasil*. **Ciência & Saúde Coletiva**. p. 347- 365, 2000.

LAPIER, M.; ZUNIGA-LOPEZ, M.C.; AGUILERA-VENEGAS, B.; ADAM, R.; ABARCA, B.; BALLESTEROS, R.; LOPEZ-MUNOZ, R.; MAYA, J.D.; OLEA-AZAR, C. Evaluation of the Novel Antichagasic Activity of [1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]pyridine Derivatives. **Current Topics in Medicinal Chemistry**. v. 17, n. 4. 2017.

MARCOLIN, N. Chagas: Há 100 anos o médico brasileiro descobria o ciclo completo da doença que leva seu nome. **Pesquisa FAPESP**, [S.1.], n. 169, p.56- 59, set. 2009. Disponível em: <http://revistapesquisa.fapesp.br/2009/09/01/chagas-2/> Acesso em: 03 abril 2019.

MARTINS, L.C.; , TORRES, P.H.M.; DE OLIVEIRA, R.B.; PASCUTTI, P.G.; CINO, E.A.; FERREIRA, R.S. INVESTIGATION of the binding mode of a novel cruzain inhibitor by docking, molecular dynamics, ab initio and MM/PBSA calculations. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**. 2018.

MATOS, C.S. **Doença de Chagas em Bambuí**: Estado atual e Vigilância. Ministério da Saúde Fundação Oswaldo Cruz, p. 136, 2014.

MENNA-BARRETO, R. F. S. Cell death pathways in pathogenic trypanosomatids: lessons of (over)kill. **Official journal of the Cell Death Differentiation Association**. 2019. 10:93.

MILLER, B.R.; ROITBERG, A.E. *Trypanosoma cruzi* trans-sialidase as a drug target against Chagas disease (American trypanosomiasis). **Future Med. Chem.** 5(15), 1889–1900. 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas. 2018.

MONTEIRO, A. C. B.; DORIGATTI, D. H.; RODRIGUES, A. G.; SILVA, J. B. M. Doença de Chagas. Uma enfermidade descoberta por um brasileiro. **Saúde em foco**, Edição nº 07/ Ano: 2015

MUHAMMAD KASHIF, A.M.H.; MORENO-HERRERA, A.; LARA-RAMIREZ, E.E.; RAMÍREZ-MORENO, E.; BOCANEGRA-GARCÍA, V.; ASHFAQ, M.; RIVERA, G. Recent developments in trans-sialidase inhibitors of *Trypanosoma cruzi*. **Journal of Drug Targeting**, 25:6, 485-498, 2017

NANTASENAMAT, C.; PRACHAYASITTIKUL, V. Maximizing computational tools for successful drug discovery. **Expert Opinion on Drug Discovery**. 10. 321-329. 2015.

ORTIZ, C.; MORACA, F.; MEDEIROS, A.; BOTTA, M.; HAMILTON, N.; COMINI, M.A. Binding Mode and Selectivity of Steroids towards Glucose-6-phosphate Dehydrogenase from the Pathogen *Trypanosoma cruzi*. **Molecules**, 21, 368; 2016.

PAUCAR, R.; MORENO-VIGURI, E.; PÉREZ-SILANES, S. **Challenges in Chagas Disease Drug Discovery**: a review. Department of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Institute for Tropical Health, University of Navarra. 2014.

PAULI, I.; FERREIRA, L.G.; DE SOUZA, M.L.; OLIVA, G.; FERREIRA, R.S.; DESSOY, M.A.; SLAFER, B.W.; DIAS, L.C.; ANDRICOPULO, A.D. Molecular modeling and structure–activity relationships for a series of benzimidazole derivatives as cruzain inhibitors. *Future Med. Chem.* 2016.

ROGERS, K.E.; KERÄNEN, H.; DURRANT, J.D.; RATNAM, J.; DOAK, A.; ARKIN, M.R.; MCCAMMON, J.A. Novel Cruzain Inhibitors for the Treatment of Chagas' Disease. *Chem Biol Drug Des.* n. 80: 398–405. 2012.

ROQUE, A.L.R; JASEN, A.M. Reservatórios do *Trypanosoma cruzi* e sua relação com os vetores. In: GALVÃO, c., org. Vetores da doença de Chagas no Brasil. **Sociedade Brasileira de Zoologia**, Curitiba, 2014, p 75- 87. Disponível em: <http://books.scielo.org> Acesso em 25 março 2019.

ROSA, P.F.O.; SILVA, F.S.; BENYOSEF, L.A.P.; ANDRÉS, R.R.. Desenvolvimento de instrumentos virtuais para obtenção e caracterização de propriedades físicas. **Rev. Bras. Ensino Fís.**, São Paulo , v. 38, n. 1, 1501, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S180611172016000100601&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 22 março 2019.

SHAMILA, S.; GUNATILLEKE, S.T.; CALVET, C.M.A.; JOHNSTON, J.B.; CHEN, C.K.; ERENBURG, G.; GUT, J.; ENGEL, J.C.; ANG, K.K.H.; MULVANEY, J.; CHEN, S.; ARKIN, M.R.; MCKERROW, J.H.; PODUST, L.M. Diverse Inhibitor Chemotypes Targeting *Trypanosoma cruzi* CYP51. **PLoS Negl. Trop Dis** 6(7): e1736. 2012. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/230617021_Diverse_Inhibitor_Chemotypes_Targeting_Trypanosoma_cruzi_CYP51. Acesso em 29 março 2019.

SCARIM, C.B.; JORNADA, D.H.; CHELUCCI, R.C.; DE ALMEIDA, L.; DOS SANTOS, J.L.; CHUNG, M.C. Current advances in drug discovery for Chagas disease. **European Journal of Medicinal Chemistry** 155, 824e838. 2018.

SAYÉ, M.; FARGNOLI, L.; REIGADA, C.; LABADIE, G.R.; PEREIRA, C.A. Evaluation of proline analogs as trypanocidal agents through the inhibition of a *Trypanosoma cruzi* proline transporter. **BBA - General Subjects.** n.1861, 2913–2921. 2017.

SERNA, C.; LARA, J.A.; RODRIGUES, S.P.; MARQUES, A.F.; ALMEIDA, I.C.; MALDONADO, R.A. A synthetic peptide from *Trypanosoma cruzi* mucin-like associated surface protein as candidate for a vaccine against Chagas disease. **Vaccine.** June 12; 32(28): 3525–3532. 2014.

SGUASSERO, Y., CUESTA, C. B., ROBERTS, K. N., HICKS, E., COMANDÉ, D., CIAPPONI, A., SOSA-ESTANI, S. Course of Chronic *Trypanosoma cruzi* Infection after Treatment Based on Parasitological and Serological Tests: A Systematic Review of Follow-Up Studies. **PLoS ONE.** 2015. 10(10), e0139363.

SOARES, M.B.P.; SILVA, C.V.; BASTOS, T.M.; GUIMARÃES, E.T.; FIGUEIRA, C.P.; SMIRLIS, D.; AZEVEDO, W.F.JR. Anti-*Trypanosoma cruzi* activity of nicotinamide. **Acta Tropica** 122, 224–229. 2012.

SOBRINHO, J. L. S., MEDEIROS, F. P. de M., ROCA, M. F. de L., SILVA, K. E. R da., LIMA, L. N. A., NETO, P. J. R. Delineamento de alternativas terapêuticas para o tratamento da Doença de Chagas. **REVISTA DE PATOLOGIA TROPICAL.** v. 36 (2): 103- 118, maio- ago. 2007.

SOEIRO, M.N.C., DANTAS, A.P., DALIRY, A., SILVA, C.F., BATISTA, D.G.J., SOUZA, E.M., OLIVEIRA, G.M., SALOMÃO, K., BATISTA, M., PACHECO, M.G.O., SILVA, P.B., ANTA RITA, R.M., BARRETO, R.F.S. M., BOYKIN, D.W., CASTRO, S.L. Experimental chemotherapy for Chagas disease: 15 years of research contributions from in vivo and in vitro studies. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 2009; 104(Suppl. 1), p 301-310.

SUPURAN, C. Inhibition of carbonic anhydrase from *Trypanosoma cruzi* for the management of Chagas disease. **Future Med. Chem.** 2016.

VÁSQUEZ, K.; PAULINO, M.; SALAS, C.O.; ZARATE-RAMOS, J.J.; VERA, B.; RIVERA, G. Trypanothione Reductase: A Target for the Development of Anti-*Trypanosoma cruzi* Drugs. **Medicinal Chemistry**, 17, 939-946. 2017.

VIEIRA, D.F.; CHOI, J.Y.; CALVET, C.M.; SIQUEIRA-NETO, J.L.; JOHNSTON, J.B.; KELLAR, D.; GUT, J.; CAMERON, M.D.; MCKERROW, J.H.; ROUSH, W.R.; PODUST, L. M. Binding Mode and Potency of N-Indolyloxopyridinyl-4-aminopropanyl-Based Inhibitors Targeting *Trypanosoma cruzi* CYP51. **J. Med. Chem.** n. 57, 10162–10175. 2014.

VILELA, M.M., SOUZA, J.M.B de., MELO, V. de P., DIAS, J.C.P. Vigilância epidemiológica da doença de Chagas em programa descentralizado: avaliação de conhecimento e prática de agentes municipais em região endêmica de Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 23(10): 2428- 2438, out, 2007.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Health Topics**. Chagas disease. Disponível em: http://www.who.int/topics/chagas_disease/en/. Acesso em: 01 de Novembro de 2018.