



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
COORDENAÇÃO DE CIÊNCIAS NATURAIS
LICENCIATURA INTERDISCIPLINAR EM CIÊNCIAS NATURAIS/QUÍMICA
GRUPO DE PESQUISA EM CIÊNCIAS NATURAIS E BIOTECNOLOGIA
CAMPUS VI GRAJAÚ

PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA DA DOENÇA DE CHAGAS
(*Trypanossomíase americana*) E O DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS PARA SEU
TRATAMENTO

Grajaú -MA
2022

SAMAIR CONCEIÇÃO DA SILVA

**PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA DA DOENÇA DE CHAGAS
(*Trypanossomíase americana*) E O DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS PARA SEU
TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Licenciatura em Ciências Naturais com habilitação em Química, Universidade Federal do Maranhão – UFMA, Campus VI/Grajaú, como requisito parcial à obtenção do título de Licenciada em Ciências Naturais-Química.

Orientador: Prof. Dr. Ulisses Alves do Rêgo

Coorientador: Prof. Me. Ruan Sousa Bastos

Grajaú - MA
2022

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Silva, Samair Conceição da.

PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA DA DOENÇA DE CHAGAS
trypanossomiase americana E O DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS
PARA SEU TRATAMENTO / Samair Conceição da Silva. - 2022.

45 p.

Coorientador(a): Ruan Sousa Bastos.

Orientador(a): Ulisses Alves do Rêgo.

Curso de Ciências Naturais - Química, Universidade
Federal do Maranhão, Grajaú, 2022.

1. Doença de Chagas. 2. Planejamento de Fármacos. 3.
Trypanosoma cruzi. I. Bastos, Ruan Sousa. II. Rêgo,
Ulisses Alves do. III. Título.

SAMAIR CONCEIÇÃO DA SILVA

**PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA DA DOENÇA DE CHAGAS
(*trypanossomíase americana*) E O DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS PARA SEU
TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Licenciatura em Ciências Naturais com habilitação em Química, da Universidade Federal do Maranhão – UFMA como requisito parcial à obtenção do título de Licenciada em Química.

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ulisses Alves do Rêgo
(Orientador)

Profa. Me. Ruan Sousa Bastos (UFMA)
(Coorientador)

Profa. Ma. Daniely Gaspar de Sousa (UFMA)

Dedico este trabalho, que representa uma importante etapa da minha vida, aos meus pais Antonio Gabriel e Luzia e aos meus irmãos João e Samara. Com o mais profundo amor, admiração e gratidão. Pela incansável dedicação. Por terem me inspirado a estar aqui hoje.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus por todas as oportunidades. Ao Universo que sempre nos traz o que buscamos.

Aos meus pais Antonio Gabriel e Luzia, pelo apoio incondicional e incentivo em todos os momentos da minha vida. Agradeço pelo amor e carinho infinitamente dedicados mesmo durante tempos de dificuldade. Saibam que meu objetivo sempre foi ser uma filha digna e merecedora de tudo o que me proporcionaram.

Aos meus irmãos João e Samara, pelos cuidados comigo, por todos os momentos de felicidade que compartilhamos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ulisses Rêgo, pela confiança no meu trabalho, pelo apoio e dedicação para que esta etapa de minha formação acadêmica fosse concluída com êxito.

A todos que de uma forma ou de outra contribuíram para a realização deste trabalho.

A todos os professores, funcionários e colegas da Universidade Federal do Maranhão - UFMA/campus Grajaú.

À Universidade Federal do Maranhão - UFMA pela minha formação como graduanda.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma das bases utilizadas para a prospecção científica e tecnológica	18
Figura 2 -	<i>Trypanossoma cruzi</i> , agente etiológico, visto ao microscópio e o agente transmissor da doença de Chagas	21
Figura 3 -	Ciclo de vida do <i>Trypanosoma</i> <i>Cruzi</i>	22
Figura 4 -	Estimativa da quantidade de indivíduos infectados pela doença de Chagas no mundo	28
Figura 5 -	Medicamentos utilizados no tratamento etiológico da doença de Chagas: benznidazol e nifurtimox, respectivamente	30
Figura 6 -	Mecanismo de ação dos compostos benznidazol e nifurtimox.	31
Figura 7	Esquema do planejamento de fármacos baseado na estrutura do receptor (SBDD).....	33
Figura 8 -	Representação de um substrato ligado a uma cisteíno-proteases (CP).	35
Figura 9 -	Representação da estrutura da cruzaina formada por dois domínios. Em vermelho, o domínio constituído predominantemente de hélices- α e, em verde, o domínio composto principalmente por folhas- β antiparalelas.	36
Figura 10 -	Sítio catalítico da cruzaina e seus principais subsítios S3, S2, S1 e S1'.	37
Figura 11 -	A) Tríade catalítica da cruzaina composta por Cys25, His162 e Asn182. B) Subsítio S2 com destaque dos resíduos de aminoácidos.	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Números de casos mundiais, notificados no Brasil e óbitos por doenças negligenciadas no período de 2012 a 2022	19
	
Tabela 2 -	Pesquisa de artigos por palavras-chave e agrupamento das palavras	24
	
Tabela 3 -	Pesquisa de patentes por palavras-chave e agrupamento das palavras	26
	

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Depósito de artigos referentes à Doença de Chagas 25
.....
- Gráfico 2** - Total de patentes depositadas nos bancos de dados de patentes com o nome científico Tripanossomíase Americana ou com o nome popular 26
doença de Chagas presente no título e/ou resumo.....
- Gráfico 3** - Patentes depositadas nos 4 bancos de dados que mencionaram as palavras doença de Chagas e Tripanossomíase Americana no título ou resumo, separadas por banco de depósito. 27
.....
- Gráfico 4** - Casos confirmados de Doença de Chagas aguda (DCA) notificados na região Nordeste, entre 2010 e 2019, distribuídos segundo UF de residência. 29
.....

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Bz	Benznidazol
DC	Doença de Chagas
DCA	Doença de Chagas na fase aguda
DNDi	Drugs for Neglected Diseases <i>initiative</i>
SINAN	Informação de Agravos de Notificação
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde Web of Science Thompson Reuters
Nif	Nifurtimox
OMS	Organização Mundial da Saúde
PubMed	National Center for Biotechnology information
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
RMN	ressonância Magnética Nuclear
SAR	<i>Structure-Activity Relationships</i>
SBDD	<i>Structure-Based Drug Design</i>
Scielo	Scientific Electronic Library Online
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
Scopus	Thomson Reuters (Web of Science)
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanossoma cruzi</i>
WHO	WORLD HEALTH ORGANIZATION

RESUMO

A Doença de Chagas é uma parasitose de natureza endêmica com pronunciada relevância das doenças negligenciadas na América Central e Latina. O agente etiológico da doença de Chagas é o *Trypanosoma cruzi* e tem como vetor os insetos triatomíneos da subfamília *Triatominae*. Desde as décadas de 1960 e 1970 até hoje apenas dois fármacos são aprovados no mundo para o tratamento da doença, o nifurtimox (Nif) e benznidazol (Bz). Apesar dos benefícios, o tratamento tem limitações, devido à sua toxicidade sistêmica, com alta incidência de efeitos colaterais. A validação de alvos por método químico ou genético tem sido explorado para o planejamento e identificação de moléculas bioativas com propriedades inibitórias de enzimas fundamentais no desenvolvimento do parasita. Para o estudo, foi realizada uma busca nas bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Center for Biotechnology information* (PubMed), Portal de Periódicos CAPES. Nos bancos de dados de patentes depositadas no *European Patente Office* (EPO), na *World Intellectual Property Organization* (WIPO), no *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) e no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI). Utilizou como descritor o nome científico da doença: “*Trypanossomíase americana*” e o nome popular “Doença de Chagas”. Em quarto lugar a doença de Chagas apresenta o maior impacto social entre todas as doenças infecciosas e parasitárias da América Latina. A evolução da Química Medicinal possibilitou a descoberta de aplicações terapêuticas, relacionadas ao planejamento e obtenção de compostos bioativos. Além de estudos de metabolismo, caracterizando a forma de atuação e pesquisas sobre a relação entre estrutura química e atividade. No paradigma atual, existem muitos programas que possibilitem esse tipo de estudo, sendo alguns dos mais simples gratuitos a programas mais complexos pagos. É evidente a necessidade de novos medicamentos. Portanto, faz-se necessário o fortalecimento de pesquisas que visem o desenvolvimento de drogas quimioterápicas com potencial satisfatório de cura, promovendo ações de integração social, científica e tecnológica.

Palavras-chaves: Doença de Chagas. *Trypanosoma cruzi*. Planejamento de Fármacos.

ABSTRACT

Chagas' disease is a parasitic disease of endemic nature with pronounced relevance of neglected diseases in Central and Latin America. The etiological agent of Chagas disease is *Trypanosoma cruzi* and its vector is the triatomine insects of the subfamily Triatominae. From the 1960s and 1970s until today, only two drugs are approved in the world for the treatment of the disease, nifurtimox (Nf) and benznidazole (Bz). Despite the benefits, the treatment has limitations due to its systemic toxicity, with a high incidence of side effects. The validation of targets by chemical or genetic methods has been explored for the design and identification of bioactive molecules with inhibitory properties of fundamental enzymes in the development of the parasite. For the study, a search was carried out in the following databases: Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Center for Biotechnology information (PubMed), Portal de Periódicos CAPES, using the scientific name of the disease as a descriptor: "American trypanosomiasis" and the popular name "Chagas disease". Fourth, Chagas disease has the greatest social impact among all infectious and parasitic diseases in Latin America. The evolution of Medicinal Chemistry made possible the discovery of unusual therapeutic applications, related to the planning and obtaining of bioactive compounds, in addition to metabolism studies, characterizing the way of acting and research on the relationship between chemical structure and activity. In the current paradigm, there are many programs that allow this type of study, with some of the simplest being free to more complex paid programs. The need for new drugs is evident. Therefore, it is necessary to strengthen research aimed at the development of chemotherapy drugs with satisfactory healing potential, promoting social, scientific and technological integration actions.

Keywords: Chagas disease. *Trypanosoma cruzi*. Drug Planning.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo Geral	16
2.2 Objetivo específicos	16
3 METODOLOGIA	17
4 REFERENCIAL TEÓRICO	19
4.1 Doenças Negligenciadas	19
4.1.1 <i>Doenças negligenciadas no Brasil</i>	19
4.1.2 <i>Doença de Chagas</i>	20
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
5.1 <i>Prospecção Científica</i>	24
5.2 <i>Prospecção Tecnológica</i>	25
5.3 <i>Trypanossoma cruzi</i>	28
5.3.1 <i>Casos no Brasil e no mundo</i>	28
5.3.2 <i>Fármacos aprovados e seus mecanismos de ação</i>	30
5.4 Desenvolvimento de fármacos para seu tratamento	32
5.4.1 <i>Estudos Computacionais</i>	32
5.4.2 <i>Desenvolvimento de inibidores da cruzaina</i>	34
6 CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	40

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (OMS, 2021), estima-se que as doenças tropicais negligenciadas afetam um quarto do mundo. A doença de Chagas (DC) está enquadrada nesse grupo de enfermidades responsáveis pela alta taxa de morbidade e mortalidade no mundo, com cerca de 14 milhões de pessoas infectadas e com mais de 25 milhões de pessoas com risco de infecção (CLAYTON, 2010). Trata-se de doenças que acometem milhares de pessoas, em sua grande maioria de baixa renda e falta de saneamento básico, sendo um obstáculo para o desenvolvimento social e econômico dos países mais pobres (DNDi, 2021).

A *Tripanossomíase Americana*, também conhecida como doença de Chagas, foi descoberta em 1908 pelo médico brasileiro Carlos Chagas (CHAGAS, 1909; BRASIL, 2015). É uma doença infecciosa transmissível causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* da ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanosomatidae* e gênero *Trypanosoman*, e tem como vetor os insetos triatomíneos da subfamília *Triatominae* (GALVÃO, 2003; WHO, 2021). A forma mais comum, descrita para infecção por *T. cruzi* é a vetorial, que ocorre em consequência do processo de repasto sanguíneo. A infecção chagásica apresenta duas fases clínicas, são elas: (i) fase aguda (aparente ou inaparente), dura em média dois meses, quando aparente pode demonstrar sintomas pouco expressivos como, febre, dores no corpo e fadiga, sendo facilmente confundido com sintomas de outras patologias. Quando a doença de Chagas não é diagnosticada no período inicial a fase aguda evolui para a (ii) fase crônica, apresentando anticorpos específicos (IgG anti-*T. cruzi*), os pacientes que apresentam quadro crônico podem desenvolver complicações cardíacas e/ou afetar o sistema gastrointestinal (AMATO NETO, 1950; RASSI *et al.*, 2000).

Desde a sua descoberta, a doença de Chagas foi tratada com diferentes classes de medicamentos sem obter quimioterapia eficaz. Nas décadas de 1960 e 1970 até hoje apenas dois fármacos são aprovados no mundo para o tratamento da doença, o nifurtimox (Nif), um derivado nitrofurânico e o benznidazol (Bz), um derivado nitroimidazólico (FIOCRUZ, 2017). Nif e Bz apresentam atividade significativa na fase aguda da doença de Chagas, com curas parasitológicas de até 80% em casos tratados (RASSI *et al.*, 2000).

As pesquisas por novos fármacos para o tratamento da doença de Chagas têm progredido nos últimos anos, com destaque para informações contidas no genoma do *T. cruzi* (BRENER, 1968; GALVÃO, 2014). Esses estudos recentes têm permitido a identificação de alvos potenciais

no *T. cruzi* e que incluem o DNA, metabolismo de esteróis e enzimas essenciais para o desenvolvimento do parasita no estágio de replicação (FERREIRA *et al.*, 2011).

O Design de medicamento baseado em estrutura (*Do Inglês, Structure-Based Drug Design - SBDD*) é um dos métodos mais importantes utilizados em laboratórios de pesquisa, universidades e indústria farmacêutica. Em sua aplicação, inclui diversas estratégias computacionais que utilizam informações tridimensionais sobre estruturas alvo de proteínas para identificar e otimizar novos ligantes. Aspectos fundamentais como mecanismo e modo de ligação são investigados para caracterizar as interações intermoleculares dominantes na formação de complexos entre o receptor alvo e os compostos bioativos (ANDRICOPULO *et al.*, 2009).

Dentre as tecnologias à disposição do serviço do processo e desenvolvimento de fármacos, destaca-se o *docking* molecular. A modelagem molecular ocorre através do estudo em bioinformática, onde são realizados estudos das relações quantitativas entre a estrutura e a atividade integradas ao processo de fármacos, sendo de extremo valor na busca por moléculas bioativas com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas otimizadas (MODA, 2007; DE OLIVEIRA, 2018).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar prospecção científica e tecnológica acerca da Doença de Chagas.

2.2 Objetivo específicos

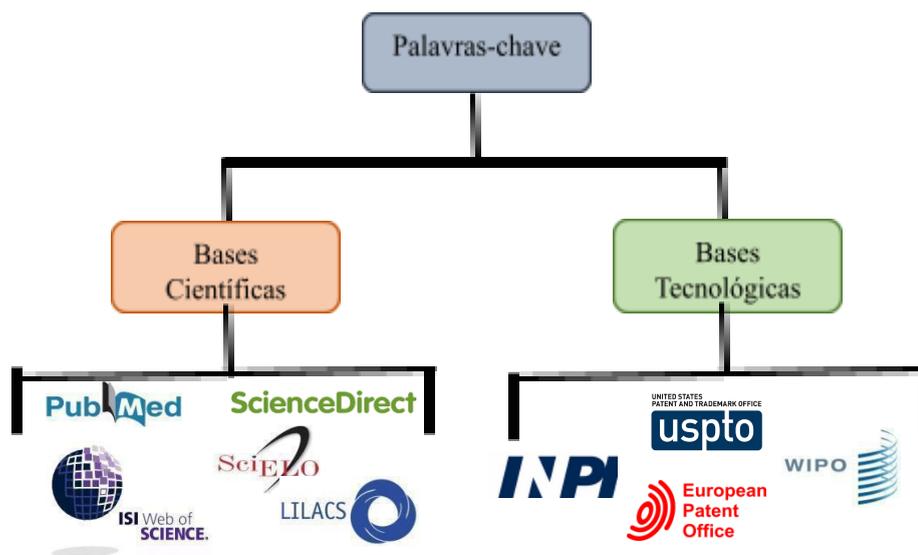
- Buscar artigos que tratem da doença de Chagas;
- Fazer o levantamento do número de patentes depositadas;
- Discutir as relações entre a estrutura e atividade empregando métodos de SBDD;
- Realizar uma prospecção científica e tecnológica sobre pesquisas acerca da Doença de Chagas.

3 METODOLOGIA

Para a realização do trabalho foram desenvolvidas buscas nos bancos de dados eletrônicos acerca de publicações sobre a doença de Chagas entre o período de (2012- 2022), utilizando como descritor o nome científico da doença: “*trypanossomíase americana*” e o nome popular “doença de Chagas”. Sendo incluído neste estudo os artigos que mencionaram essas palavras-chave no título e/ou resumo, lembrando que em algumas bases foram escritas “*chagas disease*” e “doença de Chagas” para bases em inglês e português, respectivamente. A pesquisa eletrônica foi realizada em cinco bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Center for Biotechnology information* (PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS), *Thomson Reuters* (Web of Science) *Scopus* e *Science Direct* (LIMA. 2022; BASTOS, 2021).

Já para a pesquisa da prospecção tecnológica com base nos pedidos de patentes depositadas foi utilizando como palavras-chaves: “*American Trypanosomiasis*” e “*chagas disease*”, incluindo neste estudo as patentes que mencionaram em título e/ou resumo, considerando todos os pedidos de patente depositados até o momento. Os termos em inglês foram utilizados para as bases internacionais, enquanto os termos em português foram utilizados para busca de documentos em base nacional, sendo considerados válidos os documentos que apresentassem esses termos no resumo. As bases utilizadas foram: *European Patente Office* (EPO), *World Intellectual Property Organization* (WIPO), *United States Patent and Trademark Office* (USPTO) e Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) (LIMA. 2022; BASTOS, 2021). A **Figura 1** apresenta um fluxograma das prospecções científica e tecnológica realizadas para a doença de Chagas no mês de setembro de 2022.

Figura 1 – Fluxograma das bases utilizadas para as prospecções científica e tecnológica.



Fonte: Aatoria própria (2022).

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Doenças Negligenciadas

4.1.1 Doenças negligenciadas no Brasil

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e os Médicos Sem Fronteiras, recentemente indicaram a classificação das doenças em *globais* (ocorrem em todo o mundo), *negligenciadas* (mais prevalentes nos países em desenvolvimento) e *mais negligenciadas* (exclusivas dos países em desenvolvimento). Essa classificação representa a evolução do termo "doenças tropicais", pois leva em conta os contextos de desenvolvimento político, econômico e social. Vai além da visão do determinismo geográfico da causação da doença herdada do colonialismo. Sinalizando que essas doenças não se limitam a fatores geográficos, logo, são vários fatores que fazem com que as doenças negligenciadas se perpetuem.

Segundo dados da OMS, doenças negligenciadas afetam a vida de um bilhão de pessoas em todo mundo e representam uma crescente ameaça mundial. Nesse sentido, milhares de mortes ocorrem em decorrência da contaminação de vários indivíduos por tais doenças. A doença de Chagas, leishmaniose, tuberculose, esquistossomose, filariose e malária são responsáveis por incapacitar anualmente uma parcela significativa das populações que vivem à margem do desenvolvimento socioeconômico (**Tabela 1**) (FIOCRUZ, 2017).

Tabela 1 – Números de casos mundiais, notificados no Brasil e óbitos por doenças negligenciadas no período de 2012 a 2022.

Doenças	Casos mundiais	Óbitos por ano	Casos notificados no Brasil	Óbitos por ano
Doença de Chagas	14 000 000	3 000 000	80 000	6 000
Leishmaniose	12 000 000	-	2 529	200
Tuberculose	9 400 000	1 300 000	85 000	6 000
Esquistossomose	200 000 000	200 000	423 117	426
Filariose	120 000 000	-	0	0
Malária	227 000 000	627 000	139 211	49

Fonte: Autoria própria (2022).

São classificadas em decorrência de duas características que essas doenças apresentam, a primeira que prevalece em condições tropicais e subtropicais e são endêmicas principalmente nas populações que vivem em situação de pobreza, exclusão social e em

contato próximo com vetores infecciosos, criando assim, um ambiente favorável para manutenção da transmissão de muitas doenças infecciosas. A segunda característica é que se trata de um grupo de doenças com pouco financiamento e desinteresse das instituições privadas em pesquisas para o desenvolvimento de novos medicamentos e controle (DNDi, 2003; MSF, 2009).

De acordo com o Relatório sobre o Princípio da Responsabilidade Social e Saúde publicado pela UNESCO (2015, p. 63), a pobreza é o principal fator que influencia a qualidade de vida e bem estar social, ou seja, tendo como base a escala mundial, é notório afirmar que a população mais desfavorecida economicamente, também é a mais desassistida no concerne ao acesso à saúde, ficando assim, vulneráveis a mais patógenos que em casos mais graves podem levar estes indivíduos a óbito precocemente, diferentemente de indivíduos de classes sociais mais privilegiadas. Neste sentido, é compreendido que as questões envolvendo o acesso à saúde, tem como principal marcador a desigualdade social econômica, tendo em vista que a população mais pobre tem restrições ou nenhum acesso ao sistema de saúde.

No que tange a dualidade existente entre necessidades locais de saúde dos países periféricos e os investimentos por parte de empresas em prol de pesquisa e desenvolvimento (P&D), tem como consequência, escassez e muitas vezes a ausência de pesquisa voltada para as doenças negligenciadas, tais como: tuberculose, Chagas, leishmaniose e outras. Nesse sentido, pontua-se que a prioridade das pesquisas realizadas por parte de empresas privadas, tem como objetivo atingir as necessidades de mercado, as quais não são as mesmas da demanda de determinadas realidades sociais (GADELHA *et al.*, 2012).

Malária, doença de Chagas, tuberculose, dengue, leishmaniose, hanseníase são exemplos de doenças infecciosas que apresentam poucos atrativos econômicos para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes, tendo em vista que, estas doenças atingem com mais frequência as populações pobres de países em desenvolvimento. Assim, entende-se que o baixo interesse econômico de fármacos destinados a essas doenças, são negligenciados, principalmente pelo público-alvo ao qual são destinados (CASTILHO, 2007).

4.1.2 Doença de Chagas

A doença de Chagas ocorre exclusivamente nas Américas, por isso, é conhecida também como tripanossomíase americana. É uma infecção parasitária de caráter endêmico, de evolução geralmente crônica, transmitida pelo hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* da ordem

Kinetoplastida, família *Trypanosomatidae* (**Figura 2**). Os agentes transmissores são os triatomas ou barbeiros, insetos da ordem *Hemiptera*, família *Reduviidae* e subfamília *Triatominae*.

Figura 2 – *Trypanossoma cruzi*, agente etiológico, visto ao microscópio e o agente transmissor da doença de Chagas.

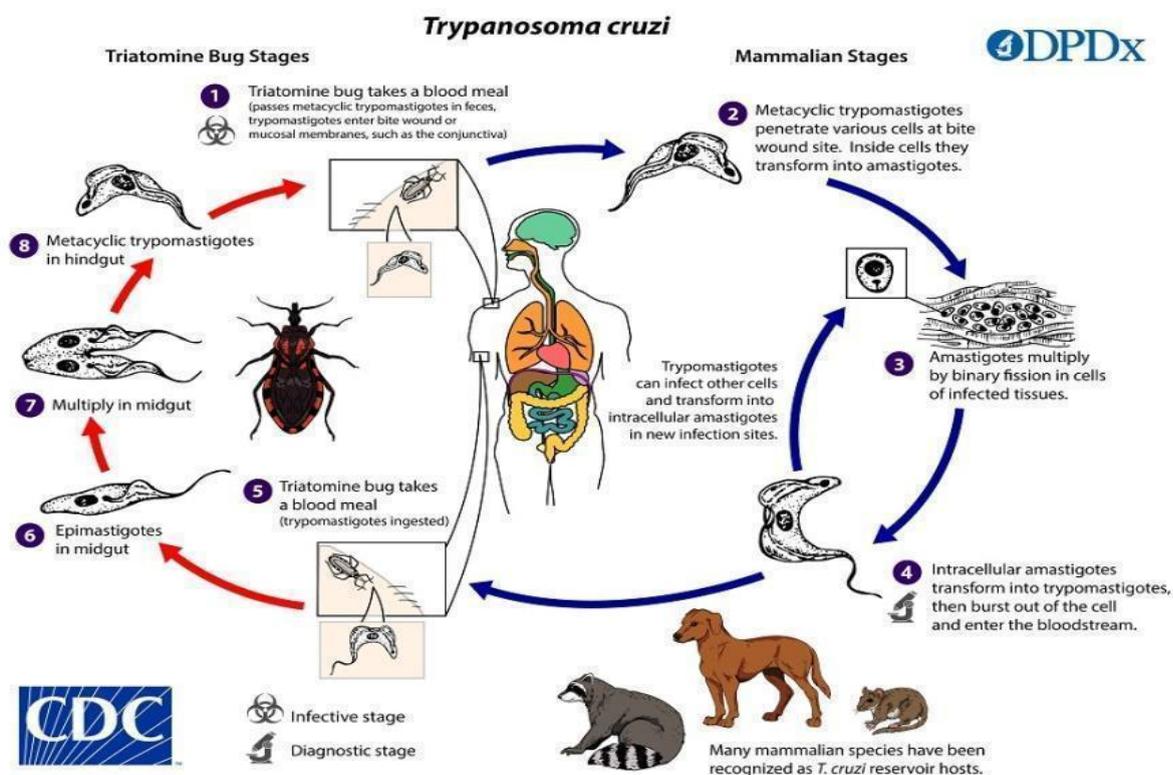


Fonte: Galvão, 2014

A forma de transmissão clássica da doença é a vetorial, sua ocorrência depende de três condições básicas: a presença do *T. cruzi*, o agente etiológico da doença, triatomíneos domiciliados e hospedeiros humanos. A transmissão vetorial ocorre em cerca de 80% das infecções e está diretamente relacionado a fatores humanos e socioeconômicos, acesso inadequado à água potável, saneamento precário e baixo padrão de condições de habitação, a ação do ser humano sobre o ambiente e as migrações humanas (DIAS, 2001). Quando um barbeiro pica, após a sucção do sangue, ele defeca próximo ao local da picada eliminando as formas infectantes do parasita *T. cruzi* nas fezes. Essas formas podem penetrar pela pele lesionada, pelas mucosas (dos olhos, nariz ou boca) ou por pequenas feridas e arranhaduras na pele. Ao alcançarem a corrente sanguínea os parasitas são transportados até os músculos ou órgãos afetando principalmente o coração e trato digestivo. A evolução do parasita ocorre no interior das células dos mais diversos órgãos e tecidos, onde o parasita toma a forma tripomastigota metacíclica, os tripomastigotas se diferenciam em amastigotas que se multiplicam dentro das células. Quando as células estão cheias de formas amastigotas, o parasita se transforma em tripomastigota pelo crescimento do flagelo, provocando a ruptura das células liberando a forma tripomastigota, que invadem tecidos adjacentes veiculadas pelo

sistema linfático e da corrente sanguínea (**Figura 3**) (GALVÃO & JURBERG, 2014; DIAS *et al.*, 1945).

Figura 3 – Ciclo de vida do *Trypanosoma Cruzi*.



Fonte: <https://www.cdc.gov/dpdx/>

Embora a transmissão vetorial seja a forma mais importante, ela pode ocorrer também por outras maneiras, como transfusão sanguínea, através de transplante de órgãos, transplante de medula óssea, infecção congênita pela ingestão acidental de triatomíneos ou de alimentos contaminados por suas fezes, por acidentes de laboratório, ou ainda por manuseio sem proteção de carcaças de animais infectados (PARKER; SETHI, 2011).

Em seres humanos, a doença se manifesta em duas fases clínicas: fase aguda, ocorre de 4 a 12 dias após a infecção com duração de poucas semanas ou meses e é caracterizada pela multiplicação do parasito em sua forma amastigota intracelular. Esta fase da doença geralmente apresenta-se assintomática ou possuindo sintomas inespecíficos (tais como fadiga, febre, dores no corpo, dores de cabeça, erupção cutânea, perda de apetite, diarreia e vômito), estes sintomas são muitas vezes confundidos com de outras patologias por isso, por vezes não é detectada nesta fase (DIAS *et al.*, 2009; CLAYTON, 2010)

Como a doença de Chagas não é geralmente diagnosticada em seu período inicial, a

fase aguda evolui para a fase crônica podendo afetar o coração e os sistemas nervoso e digestivo. A forma cardíaca é a forma mais grave e frequente da fase crônica, atingindo 20-30% dos pacientes. Provoca um aumento global do coração e um aumento da ação do sistema imunológico devido ao parasitismo, alterando as fibras do tecido cardíaco, causando insuficiência cardíaca, arritmias e outros transtornos; e o sistema digestório, causando dilatação do esôfago (dificuldades de deglutir os alimentos) e do cólon, prolongando-se por toda a vida do indivíduo infectado, pois não tem cura e tampouco tratamento eficaz. Devido às graves manifestações clínicas da fase crônica da doença, muitos pacientes vão a óbito (CLAYTON, 2010; HIDRON *et al.*, 2010).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Prospecção Científica

Após a busca, os artigos científicos foram analisados e constatado que os artigos relacionados com as características ditas anteriormente e com o período entre 2012-2022 podem ser observados na **Tabela 2**.

Nos últimos anos, houve um aumento das pesquisas referente a prospecção tecnológica para verificar a tendência de crescimento de produtos específicos (SIMÕES, 2012). A prospecção envolve a tentativa de prever o progresso e a posição para influenciar a direção das trajetórias tecnológicas, ou seja, avançar e garantir a competitividade e sobrevivência das instituições de pesquisa e extensão, os usuários de seus resultados (ZACKIEWICZ & SALLES-FILHO, 2001).

Os números de artigos científicos foram discrepantes em relação à quantidade de artigos sobre outras doenças negligenciadas como, por exemplo, a esquistossomose. Obteve-se o maior número de artigos na base de dados do PubMed, seguido do Scopus e LILACS, tendo as outras bases de dados apresentado resultados bem menores de artigos científicos, como é possível analisar na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Pesquisa de artigos por palavras-chave e agrupamento das palavras.

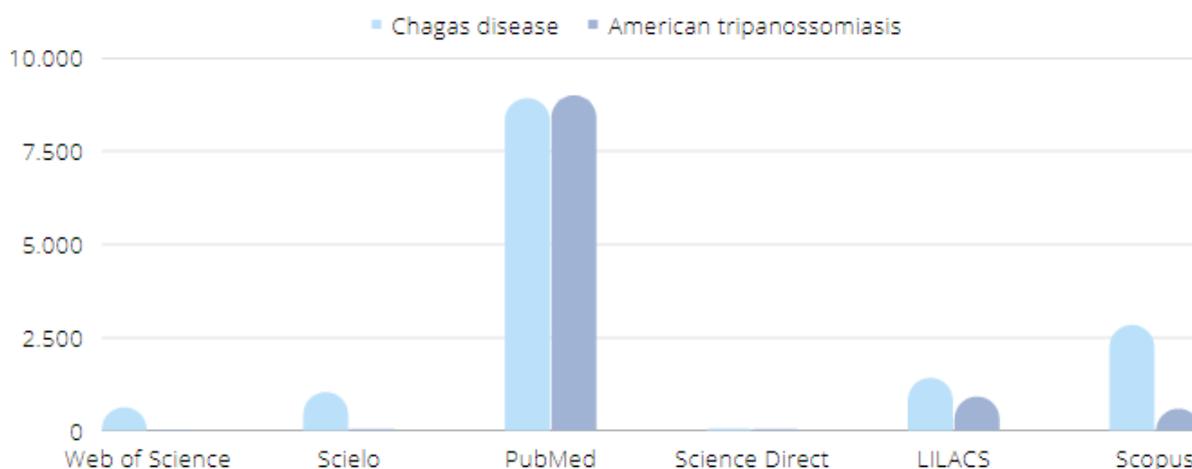
Palavras-chaves	Web of Science	SciELO	PubMed	Science Direct	LILACS	Scopus
American Trypanosomiasis	24	50	8 986	41	916	589
Chagas disease	626	1 030	8 916	48	1 414	2 835

Fonte: Autoria própria (2022).

Em relação aos resultados de artigos encontrados, ao analisar uma certa quantidade deles, foi possível perceber que vários se repetem nas diversas bases de dados pesquisadas. É de suma importância salientar também que, assim como alguns artigos se repetem, outros possuíam apenas algum termo/palavra relacionados à pesquisa, como por exemplo, artigos apresentavam o termo “Chagas” e/ou “Trypanosomiasis”, mas não tratavam da temática proposta. Devido a tal fato, os resultados tornam-se inconsistentes (**Gráfico 1**).

Gráfico 1 – Depósito de artigos referentes à Doença de Chagas.

Depósitos de artigos referentes a Doença de Chagas no período de 2012-2022



Fonte: Autoria própria (2022).

Os artigos científicos são um meio de divulgação de conhecimento científico (MUELLER; PERUCCHI, 2014) e, mesmo com um número considerável de artigos encontrados nessas bases de dados, é preciso o incentivo para a produção de novos trabalhos, pois a busca de literatura científica como meio de estudo e de desenvolvimento leva o leitor a produzir novas pesquisas relacionadas à Doença de Chagas e novas formas de tratamento dessa doença (KIRCHHOF; LACERDA, 2012).

Observa-se que existe um baixo número de publicações que envolvem o tema em pauta, indicando que os pesquisadores têm priorizado publicar artigos para depositar patentes para proteção de suas pesquisas. Sobre isto, Andrade (2015) menciona a busca pela melhora dos indicadores de produtividade científica como fator de pressão sobre os pesquisadores para elevar cada vez mais o quantitativo de publicações, o que pode interferir negativamente no desenvolvimento tecnológico.

5.2 Prospecção Tecnológica

A pesquisa encontrou patentes relacionadas aos termos utilizados, como mostra a **Tabela 3**. A partir da análise do resultado das palavras-chave e suas combinações, foi avaliado o número de pedidos de patentes por base estudada.

Tabela 3 – Pesquisa de patentes por palavras-chave e agrupamento das palavras.

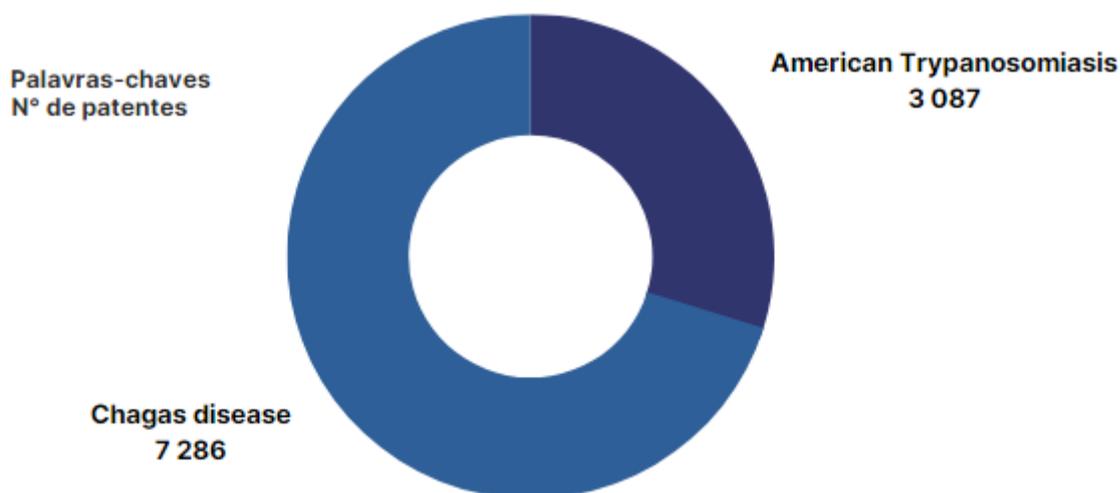
Palavras-Chaves	WIPO	USPTO	EPO	INPI
<i>American Trypanosomiasis</i>	50	0	3 037	0
<i>chagas disease</i>	552	21	6 678	35

Fonte: Autoria própria (2022).

De acordo com ZACKIEWICZ & SALLES-FILHO (2001), as estatísticas de patentes são cada vez mais reconhecidas como um indicador útil de descobertas e do fluxo de tecnologia, o que justifica os números da **Tabela 3**.

Na busca de patentes nos 4 bancos de busca analisados, foram encontradas um total de 10.373 patentes, sendo 3.087 totalizando 29,8% com o nome científico da doença Tripanossomíase Americana e 7.286, representando 70,2% com o nome popular doença de Chagas, nos campos de título e ou resumo (**Gráfico 2**). Demonstrando que as pesquisas com o nome popular estão sendo mais utilizadas quando comparado ao nome científico dessa doença.

Gráfico 2 – Total de patentes depositadas nos bancos de dados de patentes com o nome científico Tripanossomíase Americana ou com o nome popular doença de Chagas presente no título e/ou resumo.

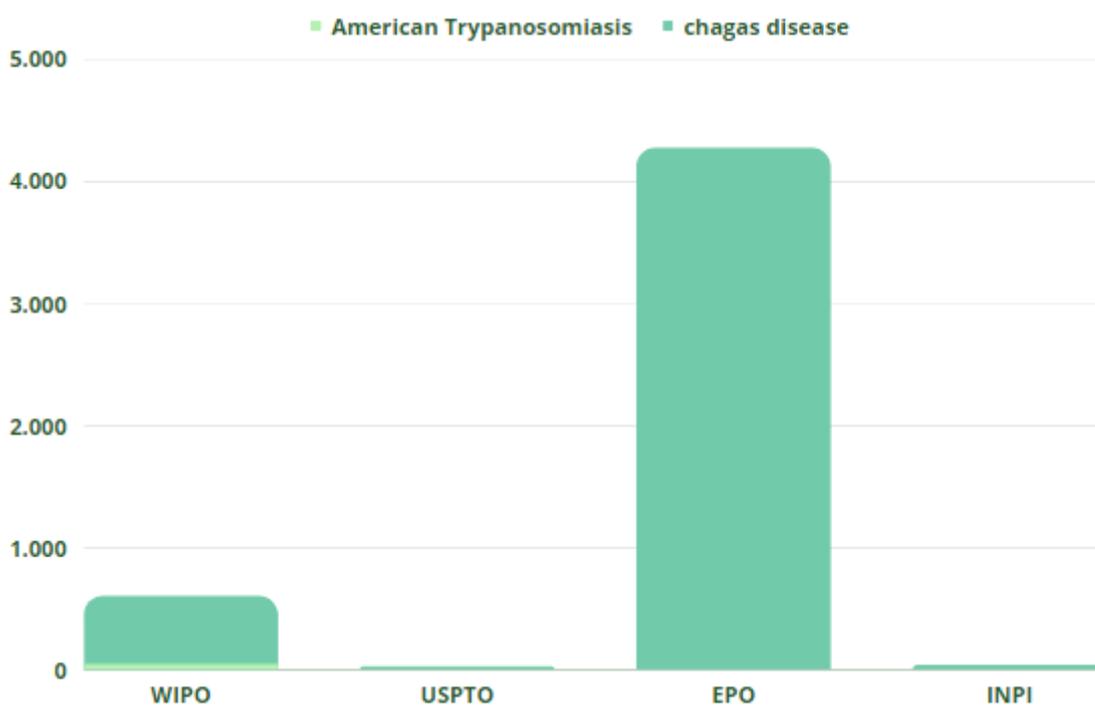


Fonte: Autoria própria (2022).

De acordo com a **Tabela 3**, das patentes detectadas, o banco de dados que mais apresentou patentes relacionado tanto ao nome científico (Tripanossomíase Americana) e o nome popular (doença de Chagas) foi a EPO, onde apresentou 9.715 patentes, seguido da WIPO que, também apresentou depósitos relacionadas aos dois descritores, totalizando 602

patentes. Destacando que a base de dados Mundial teve o maior número de patentes relacionadas à doença, comprovando que é de grande destaque em todo mundo. A base de dados INPI, banco de dados do Brasil, foi detectada 35 patentes e a base de dados USPTO foi encontrada apenas 21 patentes, em ambas relacionadas apenas ao nome popular (doença de Chagas).

Gráfico 3 - Patentes depositadas nos 4 bancos de dados que mencionaram as palavras doença de Chagas e Tripanossomíase Americana no título ou resumo, separadas por banco de depósito.



Fonte: Autoria própria (2022).

Esses resultados mostram que tanto a ciência quanto a tecnologia se interessam pela doença desde sua descoberta, mas, dado o número de patentes depositadas, o campo permanece aberto, principalmente na área tecnológica. E, no campo científico, apesar da existência de um número razoável de artigos publicados, ainda há espaço para novas descobertas.

Esta prospecção é de particular interesse para pesquisadores que trabalham com doença de Chagas, pois demonstra o estado da arte em pesquisas e produtos envolvendo essa

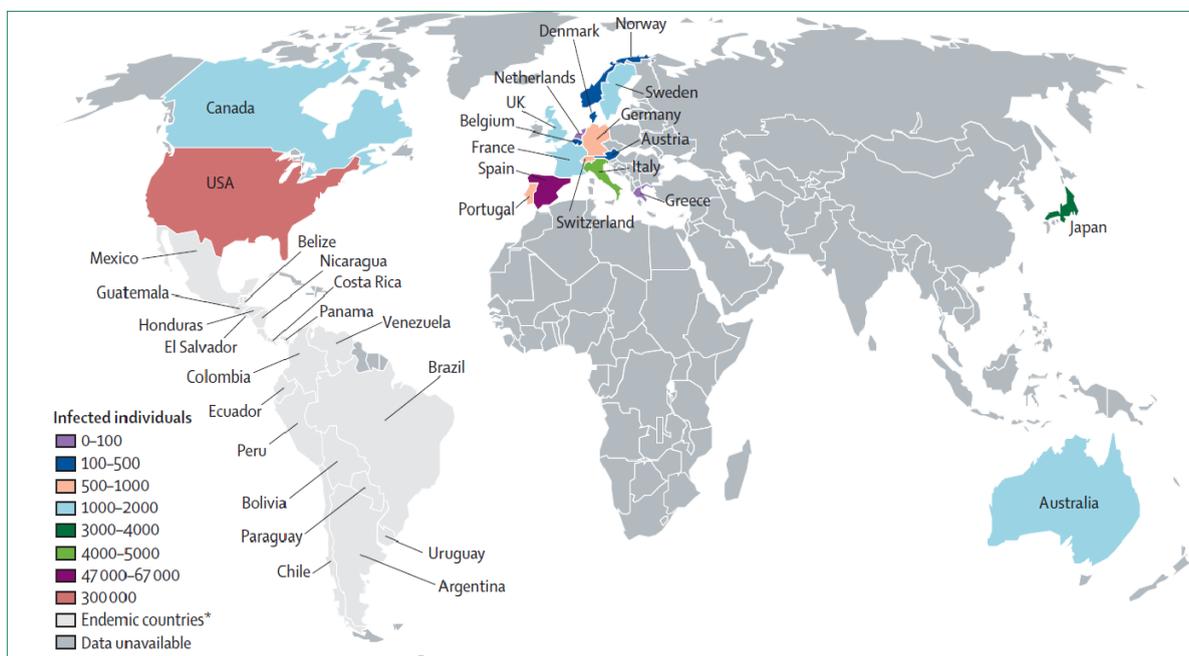
doença. Nesse sentido, este estudo é fundamental, pois mostra que esses estudos são inovadores e ajudam a ampliar o leque de atuação farmacológica para o tratamento da doença.

5.3 Trypanossoma cruzi

5.3.1 Casos no Brasil e no mundo

Sendo um problema global, de saúde pública e negligenciada, a doença de Chagas acomete principalmente a América Central e Latina, o maior número de casos ocorre no Brasil, Argentina e México. Já foi comprovada em quase todos os países da América do Sul, com exceção das Guianas Holandesas e Inglesa. Na América do Norte, tem incidência no México. (OMS, 2019; WHO, 2021). No entanto, a doença vem se disseminando em outros países, como Estados Unidos, países da Europa, Canadá e Austrália, em decorrência do processo de imigração (TARTAROTTI *et al.*, 2004). A nível mundial, aproximadamente 14 milhões de pessoas estão contaminadas (DIAS & COURA, 1997) (**Figura 4**).

Figura 4 – Estimativa da quantidade de indivíduos infectados pela doença de Chagas no mundo.



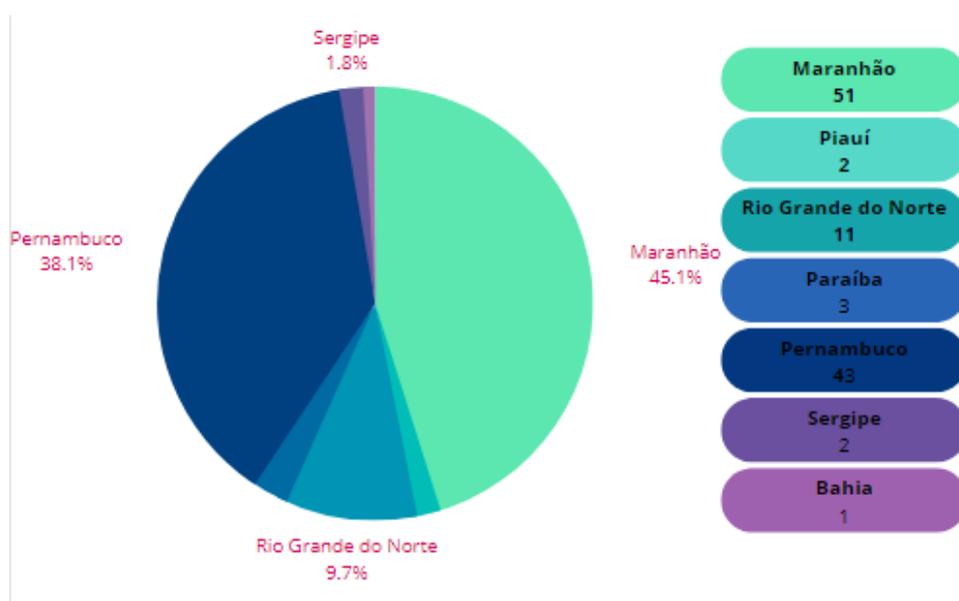
Fonte: WHO, 2021.

Atualmente, no Brasil, a área com risco de transmissão vetorial da doença de Chagas no país, inclui 22 estados. Os estados que têm contribuído com o maior número de casos são os de Minas Gerais, Rio Grande do Sul e São Paulo, seguido de Goiás, Mato Grosso, Ceará,

Bahia, Pernambuco, Paraná, Maranhão, Piauí, Paraíba, Rio Grande do Norte, Alagoas, Sergipe, Espírito Santo e Tocantins, Pará, Amapá, Acre e Amazonas. Há cerca de 3 milhões de indivíduos infectados pelo parasita da doença de Chagas em fase crônica, apresentando o maior número de casos de doenças negligenciadas dentre os países da América Latina e Caribe, onde grande parte de milhares dos brasileiros expostos à situação de pobreza estão contaminados por uma ou mais doenças negligenciadas (BRASIL, 2015). Nos últimos anos, a incidência de casos e surtos de doença de Chagas na fase aguda (DCA) é observado em muitos estados brasileiros, com destaque na região Amazônica, geralmente associados à transmissão oral pela ingestão de alimentos contaminados com fezes de triatomíneos (TATTO *et al.*, 2007).

Embora tenha uma alta morbimortalidade da DC no Brasil, levando-se em conta os dados relacionados à vigilância epidemiológica, ainda é impossível mensurar a gravidade da doença, pois apenas os casos de fase aguda são sistematicamente obrigados a notificar através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), dos quais acredita-se que apenas 10% a 20% sejam efetivamente relatados (DIAS *et al.*, 2016). Foi somente em meados de 2020 que a DC crônica começou a ser incluída na lista de doenças, lesões e eventos de saúde pública obrigatórios do Serviço Nacional de Saúde (OLIVEIRA *et al.*, 2021). O **Gráfico 4** apresenta os casos confirmados da DCA na região nordeste.

Gráfico 4 – Casos confirmados de Doença de Chagas aguda (DCA) notificados na região Nordeste, entre 2010 e 2019, distribuídos segundo UF de residência.



Fonte: Autoria própria (2022).

No cenário nacional, de acordo com Oliveira e Silva (2007) 65% da transmissão da doença ocorre nos estados do Nordeste, principalmente por transmissão oral. No estado do Maranhão, a infecção pelo *T. cruzi* ocorre principalmente na natureza. As características do domicílio dos casos registrados no estado do Maranhão refletem a situação precária da população da zona rural onde predomina a doença (CUTRIM *et al.*, 2010).

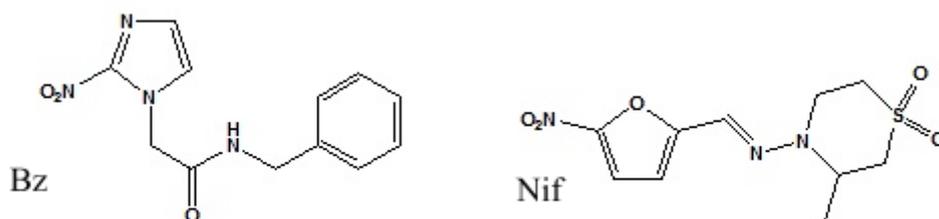
A necessidade de novos fármacos quimioterápicos é clara, mas há baixo investimento em pesquisa e desenvolvimento (P&D) de fármacos e vacinas.

5.3.2 Fármacos aprovados e seus mecanismos de ação

Em quarto lugar a doença de Chagas apresenta o maior impacto social entre todas as doenças infecciosas e parasitárias da América Latina, atrás das doenças respiratórias, AIDS e diarreias (SCHMUNIS, 1999). Em decorrência das manifestações clínicas associadas a esta, mais de 10 mil óbitos ocorrem anualmente em todo o mundo, e no Brasil de acordo com o número presente no quadro sanitário do país, são 6 mil mortes ocasionadas por ano (STOBBAERTS, 2013; BARRETO *et al.*, 2011).

São aprovados no mundo para o tratamento da doença, o nifurtimox (3-metil-4-(5'-nitrofurfurilidenoamino) tetra-hidro-4H-1,4-tiazina-1,1-dióxido) (Nif, LAMPIT/Bayer), e o benznidazol (N-benzyl-2-nitroimidazol acetamida) (LAFEPE, Rochagan®, Rodanil® e Roche) (FIOCRUZ, 2017) (**Figura 5**). Ambos são efetivos em reduzir a duração e a gravidade clínica da doença (RASSI *et al.*, 2000).

Figura 5 – Medicamentos utilizados no tratamento etiológico da doença de Chagas: benznidazol (Bz) e nifurtimox (Nif), respectivamente.

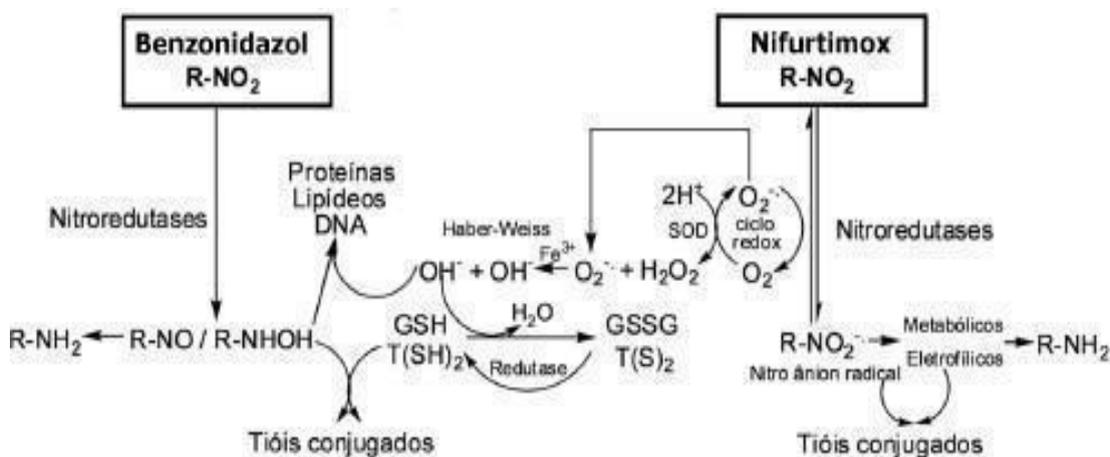


Fonte: Autoria própria (2022).

Em ambos os fármacos o grupo nitro (-NO₂) é reduzido ao grupo amino (-NH₂) pela ação de enzimas do tipo nitroredutases. Este processo, iniciado pela reação catalítica leva a formação de um intermediário nitro radicalar (R- NO₂[·]) e metabólitos eletrofílicos que causam

modificações covalentes em macromoléculas (como proteínas e DNA) (DESSOY *et al.*, 2009) (Figura 6).

Figura 6 – Mecanismo de ação dos compostos benznidazol e nifurtimox.



Fonte: Dessoy *et al.*, 2009

A redução por nitroredutases leva a um intermediário hidroxilamina (R-NHOH), que sofre diferentes transformações: no caso do nifurtimox, o radical reduz o oxigênio molecular formando o íon superóxido e regenerando o grupo -NO₂ num processo conhecido como ciclo redox. O íon superóxido é captado pela enzima superóxido dismutase gerando peróxido de hidrogênio que através da reação de Haber-Weiss na presença de íons Fe^{III}, forma radical hidroxila (MAYA *et al.*, 2007; DESSOY *et al.*, 2009 APUD SANTOS, 2012). Ao passo que o benznidazol, duas reduções seguintes levam a um derivado dihidroxi-dihidroimidazol, podendo se decompor para glioxal, metabólito tóxico, que pode reagir com o DNA do parasito (HALL & WILKINSON, 2012; PATTERSON & WYLLIE, 2014).

Esses medicamentos quando utilizados durante a infecção aguda apresentam atividade significativa, com curas parasitológicas de até 80% em casos tratados, entretanto a maior parte dos pacientes não é diagnosticado até que eles se encontrem na fase crônica, diminuindo assim sua eficácia com o avanço da infecção, as taxas de cura parasitológica desses medicamentos, como avaliado pela sorologia convencional, são menos de 20%, sendo crucial para seu sucesso a detecção e intervenção o mais precoce possível (BUCKNER & URBINA, 2012)

Apesar dos benefícios, o tratamento com o nifurtimox (Nif) e benznidazol (Bz) tem limitações, devido à sua toxicidade sistêmica, com alta incidências de efeitos colaterais, incluindo anorexia, perda de peso, sonolência, cólicas intestinais, intolerância gástrica com

náuseas, dor de cabeça, vertigem, erupções cutâneas, problemas neuromusculares entre outros, levando muitos pacientes a abandonarem o tratamento (CLAYTON, 2010).

5.4 Desenvolvimento de Fármacos para seu Tratamento

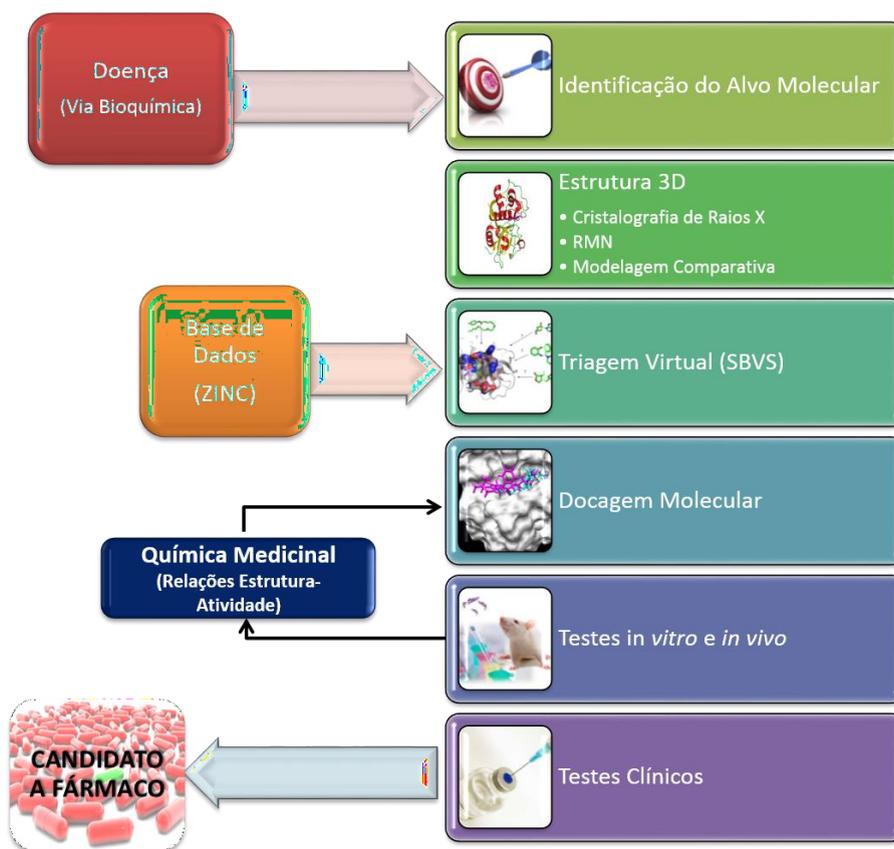
5.4.1 Estudos Computacionais

Segundo BARREIRO (2014, p. 245), a evolução da química médica possibilitou a descoberta de aplicações terapêuticas inusitadas, proporcionando um entendimento entre Química e Biologia, além de envolver o conhecimento das Ciências Médicas e Farmacêuticas, relacionadas à descoberta, planejamento e obtenção de compostos bioativos, além de estudos de metabolismo, caracterizando a forma de atuação e pesquisas sobre a relação entre estrutura química e atividade (SAR, do inglês *Structure-Activity Relationships*). No paradigma atual, existem muitos programas que possibilitem esse tipo de estudo, sendo alguns dos mais simples gratuitos a programas mais complexos pagos.

Dentre todas as dificuldades nos projetos de planejamento e identificação de novos fármacos, ressalta-se a determinação de moléculas bioativas, cujas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas possam ser otimizadas por meio de modificação estrutural.

A escolha da doença é seguida pela seleção do alvo molecular apropriado. O alvo selecionado deve ter uma estrutura tridimensional definida por meio de cristalografia, ressonância magnética nuclear (RMN) ou métodos computacionais. Subsequentemente, grandes coleções de compostos são usadas em triagem virtual e processos de encaixe molecular para identificar ligantes, que por sua vez, são usados como modelos para o planejamento de novos compostos e desenvolvimento de pesquisa SAR, juntamente com uma variedade de estudos bioquímicos. e/ou testes biológicos (KITCHEN, 2004; SOUZA, 2017) (**Figura 7**).

Figura 7 – Esquema do planejamento de fármacos baseado na estrutura do receptor (SBDD).



Fonte: SOUZA, 2017

Uma das principais estratégias computacionais de SBDD (do inglês *Structure-Based Drug Design*) é a docagem molecular, envolvendo a predição de conformidade de ligantes no sítio de ligação da proteína alvo, seguida da avaliação (pontuação) dos modos de ligação. Inicialmente ocorre o acoplamento dos ligantes na cavidade selecionada da proteína alvo. Variadas configurações e orientações de cada molécula são avaliadas de acordo com as suas interações intermoleculares com os resíduos de aminoácido do sítio de ligação, sendo apontadas com base em uma função de pontuação. No final dessas etapas obtém-se uma classificação dos ligantes, priorizando os compostos mais promissores para posterior avaliação experimental (MUNIZ, 2018).

A variação na energia livre devida à ligação (ΔG), está correlacionada a constante de ligação, como indicado na equação, onde T é a temperatura e R é a constante dos gases ideais.

$$\Delta G = - RT \ln K_A$$

Em um experimento de docking, espera-se a avaliação de interações moleculares afim de estimar ΔG , permitindo assim um agrupamento dos melhores ligantes dentro de um conjunto de moléculas (LEACH *et al.*, 2006).

A quantidade de energia necessária para que uma molécula se ligue a um determinado alvo molecular retrata na atividade biológica desta molécula, pois quanto mais fácil for a interação entre o composto e o alvo, ou seja, quanto mais estável for o complexo formado, menor será a energia necessária para que esta interação ocorra. Com base nos valores de afinidade obtidos na docagem molecular com a enzima alvo, pode-se perceber quais moléculas têm maior potencial, sendo assim, podendo ter seus estudos aprofundados.

A triagem virtual também é um processo de identificação e planejamento de novas moléculas bioativas, ou seja, de um composto promissor. Esse processo compreende-se como a pré-seleção de compostos com o auxílio do computador a partir de bancos de dados virtuais com uma grande diversidade de moléculas, prevendo-se, virtualmente, a atividade biológica de complexos com características químicas apropriadas tornando-se um protótipo que pode ser extensivamente estudado para eventualmente se tornar um medicamento (MACHADO, 2011).

5.4.2 Desenvolvimento de inibidores da cruzaina

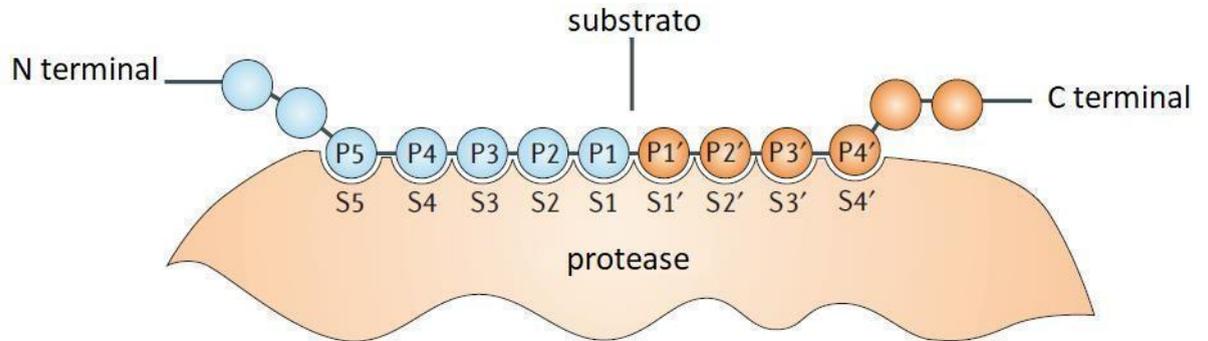
O sequenciamento do genoma do *T. cruzi* contribuiu para a identificação de diversos alvos biológicos, especialmente enzimas, se tornando uma estratégia muito utilizada na identificação de protótipos com ação antichagásica (GALVÃO, 2014).

Enzimas proteolíticas (proteases) tem a função de catalisar a hidrólise de ligações peptídicas em proteínas. No protozoário *Trypanosoma cruzi* possuem diversas funções que envolvem desde a invasão celular até o escape do parasito do sistema imune do hospedeiro. Essas enzimas são agrupadas em famílias baseadas na semelhança entre as sequências de aminoácidos, sendo divididas em seis classes principais: serino-proteases, cisteína-proteases, aspartil-proteases, metaloproteases, treonino-proteases e glutamato-proteases (DIAS *et al.*, 2009).

As cisteína-proteases (CP), em maior número, endopeptidases que hidrolisam a ligação amina através de uma tríade catalítica formada por resíduos de aminoácidos Cys, His e Asn. As proteases possuem cavidades presentes na sua estrutura denominadas subsítios, e cada um possui características próprias que estabelece em quais resíduo do substrato podem se ligar a locais específicos. Os subsítios são numerados de S1 a Sn seguindo a direção de N-terminal (aminopeptidases) e S1' a Sn' seguindo a direção de C-terminal (carboxipeptidases). Os resíduos do substrato alocados nesses subsítios são denominados P1 a

Pn seguindo em direção a N-terminal e P1' a Pn' em direção a C-terminal (TURK, 2006; VERMELHO *et al.*, 2007) (**Figura 8**).

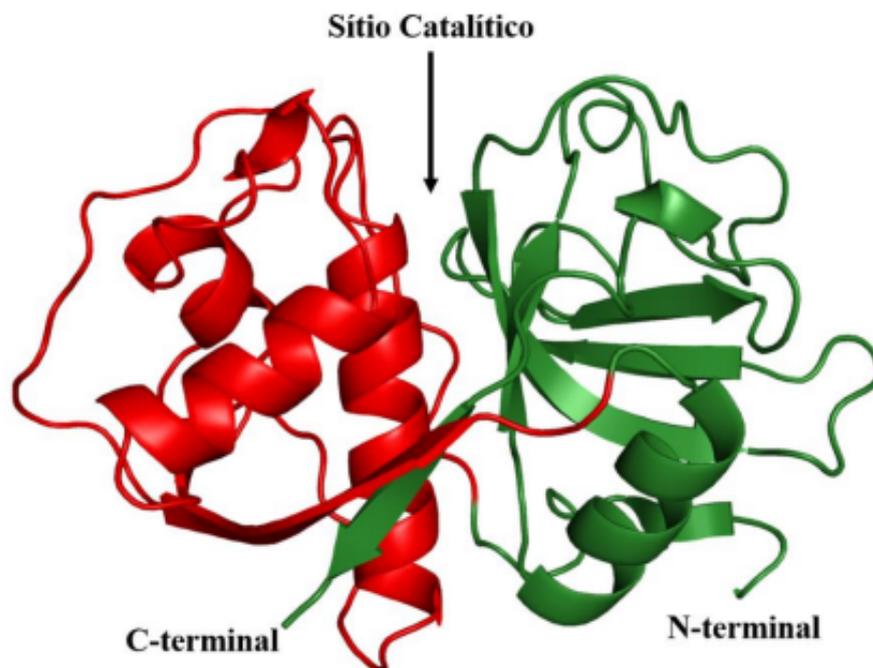
Figura 8 – Representação de um substrato ligado a uma cisteíno-proteases (CP).



Fonte: (TURK, 2006)

A principal cisteína protease do *Trypanosoma cruzi*, a cruzaina, tem como principal função a nutrição do patógeno. Expressa durante toda a vida do parasita, a cruzaina está envolvida em processos da interação parasita-hospedeiro, participa no processo de invasão do parasita, replicação, diferenciação das formas epimastigotas e amastigotas, evasão de mecanismos de defesa e invasão de novos tecidos. Devido ao fato desta enzima participar de inúmeras funções biológicas, a cruzaina está entre os alvos mais promissores para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da Doença de Chagas (ALVAREZ *et al.*, 2012; TURK, 2006; VERMELHO *et al.*, 2007). A cruzaina é composta por dois domínios (um deles composto predominantemente de hélices- α e outro por folhas- β antiparalelas). O sítio ativo da enzima situa-se entre a interface desses dois domínios, onde estão presentes os resíduos de aminoácidos Cys25, His162 e Asn182 (PAULI, 2016) (**Figura 9**).

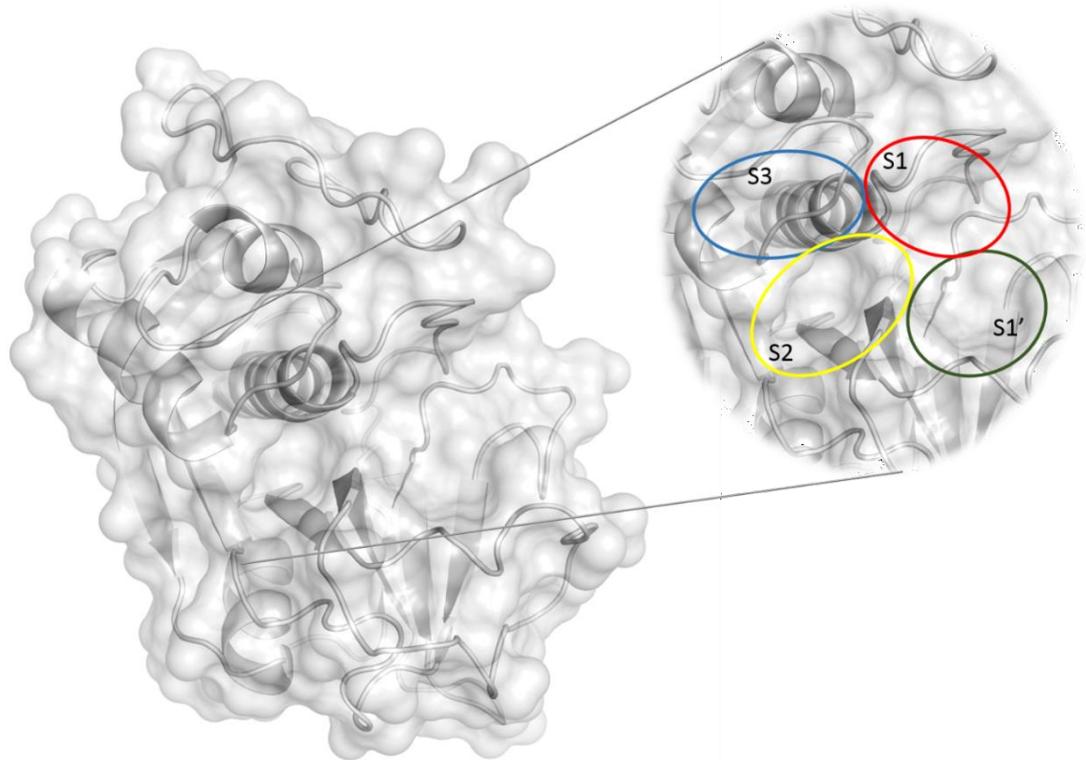
Figura 9 – Representação da estrutura da cruzaina formada por dois domínios. Em vermelho, o domínio constituído predominantemente de hélices- α e, em verde, o domínio composto principalmente por folhas- β antiparalelas.



Fonte: (SOUZA, 2017)

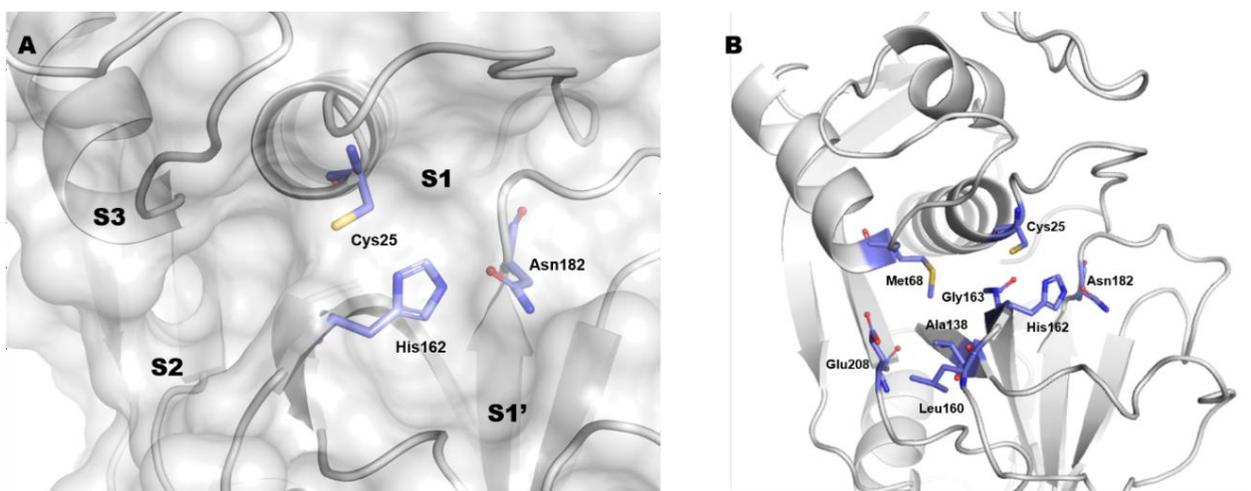
O sítio catalítico possui sete subsítios, tendo quatro subsítios mais explorados (S3, S2, S1 e S1') (**Figura 10**). O subsítio S2 (**Figura 11**) sobressai aos demais, pois é o principal responsável pela especificidade da enzima pelo substrato. Menos exposto ao solvente, é delimitado pelas cadeias laterais dos resíduos hidrofóbicos Met68, Ala138, Leu160 e Gly163. Os subsítios S1', S1 e S3 são menos definidos e mais expostos ao solvente, no entanto são formados por resíduos importantes para o reconhecimento e posicionamento de ligantes. O subsítio S1 abriga os resíduos Cys25 (catalítica), Gln19, Gly23, Ser64 e Leu67. No subsítio S1' encontram-se dois aminoácidos que formam a tríade catalítica His162 e Asn182, além de Asp161 e Trp184. E por fim o subsítio S3 formado pelos aminoácidos Ser61, Gly65, Gly66, Ser64 e Leu67 (PAULI, 2016; DURRANT *et al.*, 2010; TURK, 2006).

Figura 10 – Sítio catalítico da cruzaina e seus principais subsítios S3, S2, S1 e S1'.



Fonte: (SOUZA, 2017)

Figura 11 – **A)** Tríade catalítica da cruzaina composta por Cys25, His162 e Asn182. **B)** Subsítio S2 com destaque dos resíduos de aminoácidos.



Fonte: (SOUZA, 2017)

Estudos bioquímicos e farmacológicos demonstraram que com o uso de inibidores sobre o sítio-ativo da cruzaina bloqueia a proliferação do parasito em sua forma epimastigota extracelular e amastigota intracelular, além de suspenderem a metaciclo gênese (transformação

de epimastigotas para tripomastigotas metacíclicos) levando o protozoário a morte (DURRANT *et al.*, 2010; ROMEIRO *et al.*, 2009). Portanto, o desenvolvimento de inibidores desta enzima representa uma excelente opção para encontrar novas substâncias que possam combater a doença de Chagas.

6 CONCLUSÃO

Mais do que falar em doenças negligenciadas, deve-se começar a discutir a condição negligenciada ou populações negligenciadas. Deve-se atentar e atender às necessidades das populações afetadas por doenças negligenciadas, pois o debate em torno dessas doenças vai além de seu status biológico.

Em relação ao estudo do presente artigo, foi possível compreender que ainda são poucas as publicações de artigos e patentes, tendo em vista que a doença de Chagas é uma doença de alto índice, e isso mostra a necessidade de que haja produção de novos artigos e de patentes relacionadas à enfermidade e, principalmente, as formas de tratamento.

Com mais de um século desde sua descoberta, a doença de Chagas é uma doença negligenciada com um elevado número de infectados em vários continentes e, mesmo com a progressão na contenção da doença em países endêmicos, mantém-se como um processo mórbido (ou um agravo) relevante para a saúde pública. Este fato reforça a necessidade de ações voltadas para seu enfrentamento e para o desenvolvimento de novos medicamentos, principalmente considerando-se o contexto de doença negligenciada, já que não há qualquer tratamento efetivo e potente para o tratamento dessa enfermidade. Portanto, faz-se necessário o fortalecimento de pesquisas que visem o desenvolvimento de drogas quimioterápicas com potencial satisfatório de cura, promovendo ações de integração social, científica e tecnológica.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, Bruno Leonardo Alves. **A PRODUÇÃO DO CONHECIMENTO EM DOENÇAS NEGLIGENCIADAS NO BRASIL: UMA ANÁLISE BIOÉTICA DOS DISPOSITIVOS NORMATIVOS E DA ATUAÇÃO DOS PESQUISADORES BRASILEIROS**. Tese (Doutorado - Doutorado em Bioética) - Universidade de Brasília, Brasília, 2015. 169 p.

AMATO NETO, V. A vida e a obra de Carlos Chagas. **Imprensa Médica**, n. 442, p. 82-91. 1950.

ALLINGER, N. L.; ZHU, Z. S.; CHEN, K.; J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 6120.

ALVAREZ, Vanina E.; NIEMIROWICZ, Gabriela T.; CAZZULO, Juan J. The **peptidases of *Trypanosoma cruzi*: Digestive enzymes, virulence factors, and mediators of autophagy and programmed cell death**. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, [s.l.], v. 1824, n. 1, p.195-206, 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbapap.2011.05.011>.

ANDRICOPULO, A. D.; SALUM, L. B.; ABRAHAM, D. J. Structure-based drug design strategies in medicinal chemistry. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 9, p. 771-790, 2009.

BARRETO ML, TEIXEIRA MG, BASTOS FI, XIMENES RAA, BARATA R, RODRIGUES LC. **Sucessos e fracasso no controle de doenças infecciosas no Brasil: o contexto social e ambiental, políticas, intervenções e necessidades de pesquisa**. *The Lancet - Saúde no Brasil*. 2011.

BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. **Química Medicinal-: As bases moleculares da ação dos fármacos**. Artmed Editora, 2014.

BASTOS, Ruan Sousa, et al. Cadmio complexes with biological activity: Scientific and technological prospection. 2021.

BUCKNER, F. S., URBINA, J. A. Recent developments in sterol 14-demethylase inhibitors for Chagas disease. ***Inter. J. parasitology: Drugs and drug resistance***. *In press*. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Descrição da Doença de Chagas**. Brasília, 2015. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-oministerio/646-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/doenca-de-chagas/12-doenca-dechagas/11113-descricao-da-doenca-de-chagas>>. Acesso em: 10 de janeiro de 2021.

BRENER, Z. Em **Terapêutica experimental da doença de Chagas**; Cançado, J. R., ed.; Imprensa Oficial de Minas Gerais: Belo Horizonte, 1968, p. 510.

CASTILHO AL. **Doenças Negligenciadas têm recursos, mas faltam projetos**. Agência Fapesp, São Paulo, 01 nov. 2007.

CUTRIM, F. S. R. F.; ALMEIDA, I. A.; GONÇALVES, E.G. R.; SILVA, A. R. Doença de Chagas no Estado do Maranhão, Brasil: registro de casos agudos no período de 1994 a 2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 43(6):705-708, nov-dez, 2010.

CHAGAS, C. Nova tripanossomíase humana. Estudos sobre a morfologia e ciclo evolutivo do *Schizotripanum cruzi*, N. Gen, N. SP. O agente etiológico da nova entidade morbida do homem. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. v. 1, p. 159-218, 1909.

COMITÊ INTERNACIONAL DE BIOÉTICA. Washington: ONU. Relatório sobre o Princípio da Responsabilidade Social e Saúde do Comitê Internacional de Bioética p. 63-69, 2015. Disponível em: www.onu.org/ibc. (acesso em 29 agosto de 2022).

CLAYTON, J. Outlook: Chagas disease. **Nature**. v.465, p. S4-S5, 2010.

DESSOY, M. A.; LUIZ, C. D.; MARCO, A.; SILVA, J. J. N.; THIEMANN, O. H.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. **QUIMIOTERAPIA DA DOENÇA DE CHAGAS: ESTADO DA ARTE E PERSPECTIVAS NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS**. *Rev. Quim. Nova*, Vol. 32, No. 9, 2444-2457, 2009.

DIAS, J.C.P.; COURA, J.R., org. **Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral** [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1997. 486 p. ISBN 85-85676- 31-0.

Dias J.C.P. **Doença de Chagas, ambiente, participação e Estado**. *Cad Saúde Pública* 17: 165-169, 2001.

DIAS, E.; LARANJA, F. S.; NOBREGA, G. **Doença de Chagas**. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 42, (3), p. 495-581, 1945.

DIAS, L. C.; DESSOY, M. A.; SILVA, J. J. N.; THIEMANN, O. H.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. **Quimioterapia da doença de chagas: estado da arte e perspectiva no desenvolvimento de novos fármacos**. *Química Nova*, São Paulo, v. 32, n. 9, p. 2444-2457, 10 novembro 2009.

DIAS, J. C. P., RAMOS JR., A. N., GONTIJO, E. D., LUQUETTI, A., SHIKANAI-YASUDA, M. A. & COURA, J. R. et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 25, 7-86, 2016.
http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742016000500007

DURRANT, Jacob D. *et al.* **Computational Identification of Uncharacterized *Cruzin* Binding Sites. *Plos Neglected Tropical Diseases***, [s.l.], v. 4, n. 5, 676, 11 maio 2010. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000676>.

DNDi – **Drugs for Neglected Diseases Initiativ**, 2003. Disponível em: <http://www.dndi.org.br/>, Acessado em: 21 de Janeiro de 2021.

FERREIRA, R. S.; GLAUSIUS, O.; ANDRICOPULO, A. D. **Integração das técnicas de triagem virtual e triagem biológica altomatizada em alta escala: oportunidade e desafios em P&D de fármacos**. *Química Nova*, v. 34, n. 10, p. 1770-1778, 2011.

FIOCRUZ – **Doenças negligenciadas**. 2017. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7as-negligenciadas>>. Acesso em: 21 de Janeiro de 2021.

FIOCRUZ – **Drogas tripanossomicidas: Estudos pré-clínicos da doença de Chagas**. 2017. Disponível em: <<http://www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=125>>. Acesso em: 21 de Janeiro de 2021.

FRISCH, M.J, et al. **Gaussian 09, Revision A.02**. Gaussian, Inc., Wallingford (2009).

GALVÃO, C. **Sistemática dos Triatomíneos (Hemiptera, Reduviidae), de De Geer ao DNA**. *Entomol Vect* 10: 511-530, 2003.

GALVÃO, C.; & JURBERG, J. Introdução. In: GALVÃO, C., org. **Vetores da doença de chagas no Brasil** [online]. Curitiba: Sociedade Brasileira de Zoologia, 2014, pp. 5-9. Zoologia: guias e manuais de identificação series. ISBN 978-85-98203-09-6. Available from SciELO Books.

GADELHA CAG, COSTA LS, MALDONADO J. O Complexo Econômico Industrial da Saúde e a dimensão social econômica do desenvolvimento. *Ver Saúde Pública* 2012; 46(Supl): 21-8.

GALVÃO, C. **Vetores da doença de chagas no Brasil** [online]. Curitiba: Sociedade Brasileira de Zoologia. Zoologia: guias e manuais de identificação séries, 289 p., 2014. ISBN 978-85-98203-09-6.

HALL, B.S; WILKINSON, S. R. **Activation of benznidazole by trypanosomal type I nitroreductases results in glyoxal formation**. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. p.115-123, 2012. doi: 10.1128/AAC.05135-11.

HIDRON, A.; VOGENTHALER, N.; SANTOS-PRECIADO, J. I.; RODRIGUEZ-MORALES, A. J., FRANCO-PAREDES, C., RASSI, A. Jr. Cardiac Involvement with parasitic infections. *Clin. Microbiol. Rev.*, v.23, p.324-49, 2010.

JANKE, Leonir Cleomar. Contribuições do software avogrado para a aprendizagem na disciplina de Química na Escola Tiradentes de Santo Ângelo-RS. 2011.

KIRCHHOF, A. L. C.; LACERDA, M. R. Desafios e perspectivas para a publicação de artigos – Uma reflexão a partir de autores e editores. *Texto Contexto Enferm.*, Florianópolis, v. 21, n. 1, p. 185-93, jan.-mar., 2012.

KITCHEN, D. B. et al. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Review Drug Discovery*, v. 3, n. 11, p. 935-949, 2004.

LEACH, A. R.; SHOICHET, B. K.; PEISHOFF, C. E. Prediction of protein–ligand interactions. docking and scoring: successes and gaps. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 49, n. 20, p. 5851-5855, 2006.

LIMA, Cleiane Dias, et al. Prospecção Científica e Tecnológica de *Montrichardia linifera* (Arruda) Schott com Enfoque na Atividade Anti-helmíntica. **Research, Society and Development**, 2022, 11.5: e9111527841-e9111527841.

MACHADO, Karina dos Santos. **Seleção eficiente de conformações de receptor flexível em simulações de docagem molecular**. 2011. 180 f. Tese (Doutorado em Ciência da Computação) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

MASSAD, E. **The elimination of Chagas' disease from Brazil**. *Epidemiology and Infection*, v. 136, n. 9, 2007. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/redirect-supportv_S0950268807009879>

MAYA, D. J., CASSELS, B. K., VÁSQUEZ-ITURRIAGA, P., FERREIRA, J., FAÚNDEZ, M., GALANTI, N., FERREIRA, A., MORELLO A. **Mode and action of natural and synthetic drugs against *Trypanosoma cruzi* and their interaction with the mammalian host**. *Comp. biochem. Physiol.*, v.146, p. 601-20, 2007.

MODA, T. L. **Desenvolvimento de Modelos *in silico* de Propriedades de ADME Para a Triagem de Novos Candidatos a Fármacos**. Dissertação (Mestrado) - Área de física aplicada, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2007. 82 p.

MOREL, C. **Inovação em saúde e doenças negligenciadas**. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 22, n. 8, p. 1522-1523, 2006.

MUNIZ, H. S. **Métodos híbridos em docagem molecular: implementação, validação e aplicação**. Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada Biomolecular) Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2018.

MUELLER, S. P. M.; PERUCCHI, V. Universidades e a produção de patentes: tópicos de interesse para o estudo da informação tecnológica. **Perspect. Ciênc. Inf**, Belo Horizonte, v. 19 n .2, apr.-jun. 2014.

MSF. **Informativo médicos sem fronteiras**. v. 24, 2009.

OLIVEIRA, André Maurício. **Introdução à modelagem Molecular para Química, Engenharia e Biomédicas: fundamentos e exercícios**. Appris Editora e Livraria Eireli-ME, 2018.

OLIVEIRA, A. W. S. & SILVA, I. G. Distribuição geográfica e indicadores entomológicos de triatomíneos sinantrópicos capturados no Estado de Goiás. **Rev Soc Bras Med Trop**. v40: 204-208,2007. https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0037-86822007000200011&script=sci_abstract&tlng=pt

OLIVEIRA, S. F.; LISBOA, A. P. L.; SILVA, A. K. S.; SANÇÃO, O. R.; RODRIGUES, A. C. E. Epidemiologia da Doença de Chagas Aguda no Nordeste Brasileiro. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, e10310615190, 2021. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.15190>

OMS. **Organização Mundial de Saúde: Doenças negligenciadas**, 2019; Disponível em: <<http://www.who.int/tdr>>. Acessado em: 21 de Janeiro de 2021.

PAULI, Ivani. **Planejamento de inibidores da enzima cruzaina candidatos a fármacos contra a doença de Chagas**. 2016. 131 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-

graduação em Física, Instituto de Física (IFSC), USP (Universidade de São Paulo), São Carlos, 2016.

PATERSON, Stephen; WYLLIE, Susan. **Nitro drogas para o tratamento de doenças tripanossomatídeos: passado, presente e perspectivas futuras.** Tendências em parasitologia , v. 30, n. 6, pág. 289-298, 2014.

PARKER, E. R., SETHI, A. Chagas disease: Coming to a place near you. *Dermatol Clin.*, v.29, p. 53-62, 2011.

PETTERSEN, E.F.; GODDARD, T.D.; HUANG, C.C; COUCH, G.S.; GREENBLATT, D.M.; MENG, E.C.; FERRIN, T.E. **UCSF Chimera—Um sistema de visualização para pesquisa exploratória e análise.** J. Computação. Chem., 25: 1605-1612, 2004.
<https://doi.org/10.1002/jcc.20084>

RASSI, A.; RASSI JUNIOR, A.; RASSI, G. G. Fase Aguda. In: Brener Z, Andrade ZA, Barral-Neto M (Org.). *Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas.* 2ª. ed., Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A. p 231-245, 2000.

ROMEIRO, Nelilma C. *et al.* Synthesis, trypanocidal activity and docking studies of novel quinoxaline-N-acylhydrazones, designed as cruzain inhibitors candidates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s.l.], v. 17, n. 2, p.641-652, jan. 2009. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2008.11.065>.

SANTOS, M. **Síntese e caracterização de complexos híbridos de rutênio e medida da atividade biológica contra *Trypanosoma cruzi*.** 2012. 112f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

SOUZA, M. L. **Planejamento de inibidores da enzima cruzaina de *Trypanosoma cruzi* candidatos a fármacos contra a doença de Chagas.** 2017. 103 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2017.

SIMÕES, C.M.O; AMOROS, M; GIRRE, L. Antiviral activity of South Brazilian medicinal plant extracts. **Phytomed** v. 6, p. 205-214, 2012.

STOBBAERTS E. **Financiamento negligenciado. Saúde na mídia** (internet) 2013. Disponível: <
http://saude.empauta.com/saude/mostra_noticia.php?cod_noticia=1039678930>. Acesso em 07 Set. 2022)

SCHMUNIS G. A. **A Tripanossomíase americana e seu impacto na saúde pública das Américas.** In: *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas* (Z. Brener, A. A. Andrade & M. Barral-Netto, orgs.), 1999.

SCHMUNIS, G.A. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz.*, v.102 Suppl 1, p. 75-85, 2007.

TARTAROTTI, E.; TERCÍLIA, M.; VILELA A.O.; CERON C.R. **Problemática vetorial da Doença de Chagas.** *Arq Ciênc Saúde*, v. 11(1), p. 447, 2004.

TATTO, E.; PADILHA E.M.; FERNANDES S.B. **Doença de Chagas Aguda. Aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento** – Guia de consulta rápida para profissionais de saúde. *Rev Pat Trop* 36: 1-32, 2007.

TURK, B. **Targeting proteases: sucessos, fracassos e perspectivas futuras.** *Nat Rev Drug Discov*, v. 5, n. 9, p. 785–799, 2006. Disponível em <<https://www.nature.com/article>> Acessado em 26 de Julho de 2022.

VERMELHO, A.B.; GIOVANNI-DE-SIMONE, S.; D' AVILA-LEVY, C.M.; SANTOS, A.L.S.; MELO, A.C.N.; SILVA, F.P.J.R.; et al. **Trypanosomatidae peptidases: a target for drug development.** *Curr Enz Inhib*, v. 3, n. 1, p. 19–48, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Chagas disease (American trypanosomiasis)**, 2021. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>>. Acesso em: 21 de janeiro de 2021.

ZACKIEWICZ, M.; SALLES-FILHO, S. Technological foresight: um instrumento para política científica e tecnológica. **Parcerias Estratégicas**, v. 10, p. 144-161, 2001.