



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I - CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BACHARELADO EM FARMÁCIA

ALANNA DE ALMEIDA CARDOSO

**PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS ISATÍNICOS COM
POTENCIAL AÇÃO CONTRA LEISHMANIOSES**

CAMPINA GRANDE

2025

ALANNA DE ALMEIDA CARDOSO

**PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS ISATÍNICOS COM
POTENCIAL AÇÃO CONTRA LEISHMANIOSES**

Trabalho de conclusão de curso - TCC apresentado ao curso de graduação em Farmácia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de Concentração: Química Farmacêutica

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Olímpio de Moura

Coorientadora: Profa. Dra. Sonaly Lima Albino

CAMPINA GRANDE

2025

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto em versão impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que, na reprodução, figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

C268p Cardoso, Alanna de Almeida.

Planejamento e síntese de novos derivados isatínicos com potencial ação contra leishmanioses [manuscrito] / Alanna de Almeida Cardoso. - 2025.

50 f. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2025.

"Orientação : Prof. Dr. Ricardo Olimpio de Moura, Departamento de Farmácia - CCBS".

"Coorientação: Prof. Dra. Sonaly Lima Albino, Campus I".

1. Leishmaniose. 2. Síntese Orgânica. 3. Avaliação In silico. 4. Docking molecular. I. Título

21. ed. CDD 615

ALANNA DE ALMEIDA CARDOSO

PLANEJAMENTO E SÍNTESE DE NOVOS DERIVADOS ISATÍNICOS COM
POTENCIAL AÇÃO CONTRA LEISHMANIOSES

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso
de Farmácia da Universidade Estadual
da Paraíba, como requisito parcial à
obtenção do título de BACHARELA EM
FARMÁCIA

Aprovada em: 03/06/2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado eletronicamente por:

- **Vanda Lucia dos Santos** (**.424.493-**), em **26/06/2025 07:25:34** com chave **e4e734ac527711f0a69206adb0a3afce**.
- **Igor José dos Santos Nascimento** (**.288.574-**), em **26/06/2025 07:37:18** com chave **888c5816527911f0987606adb0a3afce**.
- **Ricardo Olimpio de Moura** (**.632.134-**), em **26/06/2025 07:18:56** com chave **f7949b40527611f09f5a06adb0a3afce**.

Documento emitido pelo SUAP. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QrCode ao lado ou acesse https://suap.uepb.edu.br/comum/autenticar_documento/ e informe os dados a seguir.

Tipo de Documento: Folha de Aprovação do Projeto Final

Data da Emissão: 27/06/2025

Código de Autenticação: 7a8ef3



*A todas aquelas pessoas que
estiveram ao meu lado e me ajudaram em
minha caminhada, DEDICO.*

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente à Deus, por estar sempre comigo e me proporcionar oportunidades únicas, e colocando pessoas fantásticas em minha vida.

A minha família por sempre me apoiar, mesmo eu dizendo que não vai dar certo, por todo carinho e atenção que me proporcionaram.

A minha amiga de longa data, obrigada por me escutar e me aconselhar em minha vida pessoal e profissional.

As minhas amigas da UEPB que me proporcionaram momentos memoráveis que marcaram minha vida para sempre.

Aos meus amigos do LDSF/UEPB por me ajudarem e sanarem minhas dúvidas, agradeço muito pela atenção e paciência, sem vocês não conseguiria chegar até aqui.

Meus mais sinceros agradecimentos a todos os meus professores que me instruíram no decorrer da graduação, agradeço pelo conhecimento adquirido e por estarem sempre ajudando cada estudante.

Aos meus orientadores por me ajudarem nos momentos difíceis e estarem sempre dispostos a me ajudar.

Ao programa de iniciação científica pela oportunidade de iniciar na pesquisa e à UEPB por contribuir financeiramente para que esse estudo fosse realizado.

A todos aqueles que estiveram presentes nesta jornada, os que foram citados e os que não foram, estou muito feliz por terem feito parte do meu crescimento pessoal e profissional.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.

Marthin Luther King

RESUMO

Dentre as mais de 20 Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs), destacam-se as leishmanioses que apresentam sua forma visceral como a mais severa da doença, onde leva a morte de mais de 90% dos casos não tratados. No entanto, a maioria das terapias disponíveis no mercado apresentam alta toxicidade, má solubilidade e mecanismo de resistência. Desse modo, esse estudo planejou novos compostos com potencial leishmanicida, a partir do *scaffold* da isatina e sua potencial atividade leishmanicida *in silico*. O planejamento dos derivados foi realizado a partir do núcleo isatinico, seguido da síntese dos 4 intermediários (AV-01, AV-02, AV-03 e AV-04) em seguida foi realizado os estudos *in silico* de *docking* molecular que envolveu as estruturas cristalográficas de *N*-miristoiltransferase (ID: 2WSA); esterol 14-alfa-desmetilase (ID: 3L4D) e *trypanotona redutase* (ID: 4APN) que são enzimas importantes para a sobrevivência, proliferação, proteção e estabilização da membrana do parasita, essas estruturas foram retiradas do *Protein data bank* (PDB) e avaliação do perfil farmacocinético usando as plataformas gratuitas disponíveis. A rota sintética dos compostos apresentou rendimentos acima de 60%, com faixa de fusão de 210-218 °C para o AV-01, 228-244 °C para o AV-02, 242-283 °C para o AV-03 e 231-240 °C para o AV-04, apresentando fator de retenção de 0,522 para o AV-01, 0,609 para o AV-02, 0,565 para o AV-03 e 0,619 para o AV-04. A caracterização por IV apresentou bandas sugestivas de amina primária em 3120,54 cm⁻¹, carbono sp² em 2999,96 cm⁻¹, pico característico de carbono de carbonílico em 1736,82 cm⁻¹, picos sugestivos dobramento C=C em 1610,50 e 1458,35 cm⁻¹. Na avaliação *in silico*, todos os compostos apresentaram afinidade com o alvo esterol 14-alfa-desmetilase, mas somente o AV-03 apresentou valores de *fitness score* (67,2581) superior ao do padrão (66,3634). No alvo *N*-miristoiltransferase os valores obtidos para os intermediários foram inferiores ao padrão (77,1926), sendo para o AV-01 (51,5519), AV-02 (54,5250), AV-03 (54,2783) e AV-04 (51,9094), já para a *trypanotona redutase*, os compostos apresentaram afinidade com o alvo, mas abaixo do valor de *fitness score* do padrão (91,6686). Todos os compostos apresentaram perfil farmacocinético favorável. Diante disso, os compostos apresentaram bons resultados *in silico* nos diferentes alvos testados, a síntese dos compostos foi promissora, em virtude do bom rendimento reacional, impulsionando a continuidade dos estudos com a síntese de novos derivados isatinicos. Além da necessidade da caracterização estrutural por meio de

RMN de H^1 e C^{13} , ademais, avaliação da atividade leishmanicida dos compostos por meio de estudos *in vitro* e *in vivo*.

Palavras-Chave: leishmaniose; síntese orgânica; avaliação *in silico*; *docking* molecular.

ABSTRACT

Among the more than 20 Neglected Tropical Diseases (NTDs), leishmaniasis stands out, with its visceral form being the most severe, leading to death in more than 90% of untreated cases. However, most of the therapies available on the market present high toxicity, low solubility and resistance mechanisms. Thus, this study designed new compounds with leishmanicidal potential, based on the isatin scaffold and its potential leishmanicidal activity in silico. The derivatives were designed from the isatin nucleus, followed by the synthesis of the 4 intermediates (AV-01, AV-02, AV-03 and AV-04). Then, in silico molecular docking studies were performed, involving the crystallographic structures of N-myristoyltransferase (ID: 2WSA); sterol 14- α -demethylase (ID: 3L4D) and trypanothione reductase (ID: 4APN), which are important enzymes for the survival, proliferation, protection and stabilization of the parasite membrane. These structures were taken from the protein data bank (PDB) and the pharmacokinetic profile was evaluated using the free platforms available. The synthetic route of the compounds showed yields above 60%, with a melting range of 210-218 °C for AV-01, 228-244 °C for AV-02, 242-283 °C for AV-03 and 231-240 °C for AV-04, presenting a retention factor of 0.522 for AV-01, 0.609 for AV-02, 0.565 for AV-03 and 0.619 for AV-04. The IR characterization showed bands suggestive of primary amine at 3120.54 cm^{-1} , sp^2 carbon at 2999.96 cm^{-1} , characteristic peak of carbonyl carbon at 1736.82 cm^{-1} , peaks suggestive of C=C bending at 1610.50 and 1458.35 cm^{-1} . In the in silico evaluation, all compounds showed affinity with the target sterol 14- α -demethylase, but only AV-03 showed fitness score values (67.2581) higher than that of the standard (66.3634). In the target N-myristoyltransferase, the values obtained for the intermediates were lower than the standard (77.1926), being for AV-01 (51.5519), AV-02 (54.5250), AV-03 (54.2783) and AV-04 (51.9094). For trypanothione reductase, the compounds showed affinity with the target, but below the fitness score value of the standard (91.6686). All compounds showed a favorable pharmacokinetic profile. Therefore, the compounds showed good in silico results in the different targets tested, and the synthesis of the compounds proved to be promising, due to the good reaction yield, encouraging the continuation of studies with the synthesis of new isatinic derivatives. In addition to the need for structural characterization by means of ^1H and ^{13}C NMR, it is also necessary to evaluate the leishmanicidal activity of the compounds by means of in vitro and in vivo studies.

Keywords: leishmaniasis; organic synthesis; in silico evaluation; molecular docking.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Subgêneros de <i>Leishmania</i> que causam LT e LV nas Américas	18
Figura 2 – Ciclo de vida do parasito <i>Leishmania spp.</i>	20
Figura 3 – Núcleo isatinico	22
Figura 4 – Derivados cumarina-isatina.....	23
Figura 5 – Derivado 7-cloroquinolina-isatina	24
Figura 6 – Derivados tiazolil-isatina.....	24
Figura 7 – Planejamento dos Derivados Isatínicos (Série MAV e ARLM)	28
Figura 8 – Rota sintética para a obtenção dos intermediários isatinicos	29
Figura 9 – Mecanismo reacional dos intermediários	32
Figura 10 – Espectroscopia de Infravermelho do AV-01	35
Figura 11 – Complexos do <i>N</i> -miristoiltransferase (ID: 2WSA) com a) Pirazol sulfonamida e b) AV-01.....	37
Figura 12 – Complexos com estero 14-alfa desmetilase (ID: 3L4D) com a) fluconazol e b) AV-03	38
Figura 13 – Complexos do Tripanotona redutase (ID: 4APN) com a) diaril pirrol e b) AV-01	38
Figura 14 – Modelo BOILED-Egg dos intermediários.....	41

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 – Tratamento da leishmaniose cutânea.....	22
Tabela 2 – Caracterização físico-química dos intermediários sintetizados	33
Tabela 3 – Solubilidade aparente dos compostos.....	33
Tabela 4 – Resultados do <i>Redocking</i> com os ligantes co-cristalizados	35
Tabela 4 – Resultados do <i>Redocking</i> com os ligantes co-cristalizados (continuação)	36
Tabela 5 – Valores de <i>fitness score</i> obtidos para os intermediários por meio do Docking molecular	36
Tabela 6 – Resíduos dos alvos que interagem com as moléculas.....	39
Tabela 7 - Parâmetros de Lipinski dos compostos sintetizados.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BHE	Barreira hematoencefálica
CCD	Cromatografia de camada delgada
DTN	Doenças Tropicais Negligenciadas
FF	Faixa de fusão
IV	Infravermelho
LBDD	Fármacos baseados em ligantes
LT	Leishmaniose Tegumentar
LV	Leishmaniose Visceral
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
Rf	Fator de retenção
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SBDD	Desenvolvimento de fármacos baseados em estrutura
TGI	Trato gástro intestinal
TR	Tripanotoma Redutase
TS ₂	Tripanotoma redutora de flavoenzima

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	Geral	17
2.2	Específicos	17
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
3.1	Leishmanioses.....	18
3.1.1	Epidemiologia da doença.....	19
3.1.2	Ciclo de Vida da <i>Leishmania sp.</i>	19
3.1.3	Tratamentos farmacológicos.....	21
3.2	Núcleo isatinico com potencial leishmanicida	22
3.3	Ferramentas in silico para o desenvolvimento de novos fármacos.....	25
3.4	Possíveis alvos terapêuticos para o tratamento das leishmanioses	25
3.4.1	<i>N-miristoiltransferase</i>	25
3.4.2	Esterol 14-alfa desmetilase (CYP51)	26
3.4.3	Tripanotiona redutase (TR).....	26
4	METODOLOGIA	27
4.1	Delineamento da Pesquisa	27
4.2	Metodologia de síntese dos Compostos	28
4.2.1	Síntese dos compostos intermediários	28
4.3	Caracterização Físico-Química.....	30
4.4	Estudos de <i>docking</i> molecular	30
4.5	Perfil Farmacocinético	31
4.6	Espectroscopia de Infravermelho	31
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	32
5.1	Mecanismos Reacionais	32

5.2	Caracterização físico-química.....	33
5.3	Espectroscopia de Infravermelho	34
5.4	Estudos in sílico	35
5.4.1	Ancoragem Molecular	35
5.5	Análise Farmacocinética <i>In silico</i>	39
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
	REFERÊNCIAS.....	43
	APÊNDICE A – ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO DO AV-02.....	48
	APÊNDICE B – ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO DO AV_03.....	48
	APÊNDICE C – ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO AV-04.....	49
	APÊNDICE D – COMPLEXOS COM N-MIRISTOILTRANSFERASE (ID: 2WSA) COM A) AV-02; B) AV-03 E C) AV-04.....	49
	APÊNDICE E – COMPLEXOS COM ESTEROL 14-ALFA DESMETILASE (ID: 3LD4) COM A) AV-01; B) AV-02 E C) AV-04.....	50
	APÊNDICE F – COMPLEXO COM TRIPANOTONA REDUTASE (ID: 4APN) COM A) AV-02; B) AV-03 E C) AV-04.....	50

1 INTRODUÇÃO

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) são um grupo de mais de 20 doenças infecciosas prevalentes em todo o mundo, reconhecidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que ocorrem em condições climáticas tropicais e subtropicais, ligadas diretamente a populações que vivem em contexto de vulnerabilidade socioeconômica, implicando no comprometimento e desenvolvimento das pessoas desde a primeira infância (Meurer; Coimbra, 2022; Brasil, 2025; BVS, 2023). Dentre as DTNs, destacam-se as leishmanioses, que compreendem um grupo de doenças causadas por parasitas do gênero *Leishmania*, apresentando como principais formas clínicas: leishmaniose visceral (LV) e tegumentar (LT), que acometem principalmente crianças de até 10 anos, por apresentarem um sistema imunológico prematuro, tornando-os vulneráveis a infecções (Brasil, 2020).

A morbimortalidade causada pela leishmaniose impossibilita o trabalho e o desenvolvimento das populações acometidas pela doença, em virtude do quadro clínico causado pelos sintomas, como feridas na pele causada pela sua forma cutânea e hepatoesplenomegalia em sua forma visceral, que, se não tratadas, podem levar à morte em mais de 90% dos casos. Essas doenças afetam principalmente os grupos mais vulneráveis, reduzindo a qualidade de vida e impactando diretamente nas relações sociais, por incapacidades e deficiências, levando ao preconceito, situações de estigma e abandono, e afetando não só a parte física, mas também a emocional (Brasil, 2025; Organização Pan-Americana da Saúde, 2020).

O arsenal de medicamentos para o tratamento de leishmanioses presentes atualmente no mercado torna o cenário preocupante, em virtude dos riscos de toxicidade, efeitos adversos graves, não seletividade e alto custo. Dessa forma o desenvolvimento de novos medicamentos se torna necessário, tendo em vista que, como as leishmanioses são um grupo de doença negligenciadas, afetando principalmente a população das periferias, estima-se que apenas 10% dos investimentos em pesquisas são para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de doenças que causam cerca de 90% dos problemas de saúde pública no mundo (Andrade; Kummerle; Guido, 2018; Da Conceição *et al.*, 2022).

Devido aos poucos investimentos para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de DTN, com destaque na leishmaniose, em virtude da falta de financiamento e lucro para as indústrias, vê-se a necessidade de realizar estudos para

desenvolver novas terapêuticas para o tratamento dessas doenças, ficando, principalmente, sob a responsabilidade de institutos públicos de pesquisas e universidades.

Desse modo, para a descoberta de novos candidatos a fármacos, vêm sendo realizados estudos com o núcleo isatinico, por apresentar diversas atividades biológicas, como anti-inflamatória, antimicrobiana, anticâncer, destacando-se sua atividade antiparasitária. Apresentando um potencial contra várias doenças tropicais negligenciadas, incluindo a leishmania através de modificações em sua estrutura aumentam sua atividade contra diversas doenças (Chowdhary *et al.*, 2022).

Considerando a relevância dos estudos acerca do núcleo isatinico como *scaffold* para o desenvolvimento de novos medicamentos antiparasitários, o presente trabalho tem como objetivo, planejar e, sintetizar novos derivados isatinicos contra Leishmanioses, e avaliá-los por meio do *docking* molecular. Dessa forma, promover a melhoria na qualidade de vida, diminuindo a morbimortalidade da população acometida por essa doença, favorecendo medicamentos mais seletivos, menos tóxicos e eficazes contra este parasito, tem se tornado prioridade para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de leishmanioses.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Planejar, sintetizar novos derivados isatinicos e propor seu possível mecanismo de ação antiparasitária contra leishmanioses por meio de técnicas computacionais de *docking* molecular.

2.2 Específicos

- a) Desenvolver novos derivados isatinicos;
- b) Sintetizar os intermediários;
- c) Caracterizar as propriedades físico-químicas dos derivados;
- d) Propor a estrutura química dos intermediários por meio de técnica espectroscópica de infravermelho;
- e) Realizar estudos de *docking* molecular com os compostos;
- f) Avaliar *in silico* as propriedades farmacocinéticas dos compostos intermediários.

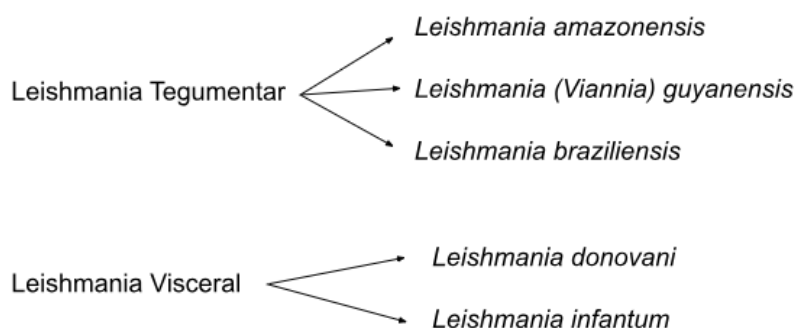
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Leishmanioses

A leishmaniose é uma DTN, que compreende um conjunto de doenças com grande relevância clínica, sendo um problema de saúde pública que afeta majoritariamente a população em situação de vulnerabilidade socioeconômica, acometendo principalmente crianças e idosos. Essa doença é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, sendo transmitido através da picada da fêmea do flebotomíneo do gênero *Lutzomyia*, um inseto hematófago que infecta o hospedeiro no momento de sua alimentação (Neves, 2016; Mule *et al.*, 2020).

Dessa forma as leishmanioses são classificadas em leishmaniose visceral (LV) e leishmaniose tegumentar (LT), sendo causadas por espécies diferentes da *Leishmania sp.*, como mostrado na figura 1. A LT é dividida em duas formas principais: a forma cutânea que produz lesões na pele, causando ulcerações, e a forma mucocutânea, que afeta mucosas, como laringe e faringe. Estima-se que dentre a população infectada cerca de 1 a 10% são acometidos pela forma mucocutânea (Moraes *et al.*, 2012; Brasil, [s.d]). A LV tem uma evolução crônica, apresentando acometimento sistêmico em virtude da infiltração das formas amastigotas nos órgãos como fígado e baço, provocando hepatoesplenomegalia, febre irregular, podendo levar ao óbito se não for tratada corretamente (Marie; Petri, 2022; Brasil, [s.d]).

Figura 1 – Subgêneros de *Leishmania* que causam LT e LV nas Américas



Fonte: Autoria própria (2025).

3.1.1 Epidemiologia da doença

A leishmaniose é considerada um problema de saúde pública pela ampla distribuição geográfica nas regiões da África oriental, no oeste e sudeste asiático, no norte da África e nas américas, destacando-se o Brasil, sendo necessário o desenvolvimento de técnicas de monitoramento epidemiológico no Brasil e no mundo (Organização panamericana de saúde, 2020).

A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) desenvolveu e implantou desde 2017 o índice composto de leishmaniose tegumentar e visceral, classificando as áreas de infecção por níveis de estratos divididos em 5 níveis (muito intenso, intenso, alto, médio e baixo). O Brasil segue essa classificação epidemiológica para obter o índice de transmissão de leishmanioses nos municípios (Brasil, 2021).

Em 2024, o Ministério da Saúde lançou um painel de controle epidemiológico de leishmanioses no Brasil, o que mostra que houve um aumento no índice de notificações da doença, sendo registrado no Brasil em 2023, aproximadamente 13 mil casos de leishmaniose tegumentar e 2 mil casos notificados anualmente de leishmaniose visceral (Brasil, 2024).

De acordo com o boletim epidemiológico emitido pela Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, aproximadamente 48,7% da população com faixa etária entre 0-11 anos chegam a óbito, ainda destacando a primeira infância com 58,7% de óbitos no período de 2010-2023 (Brasil, 2025).

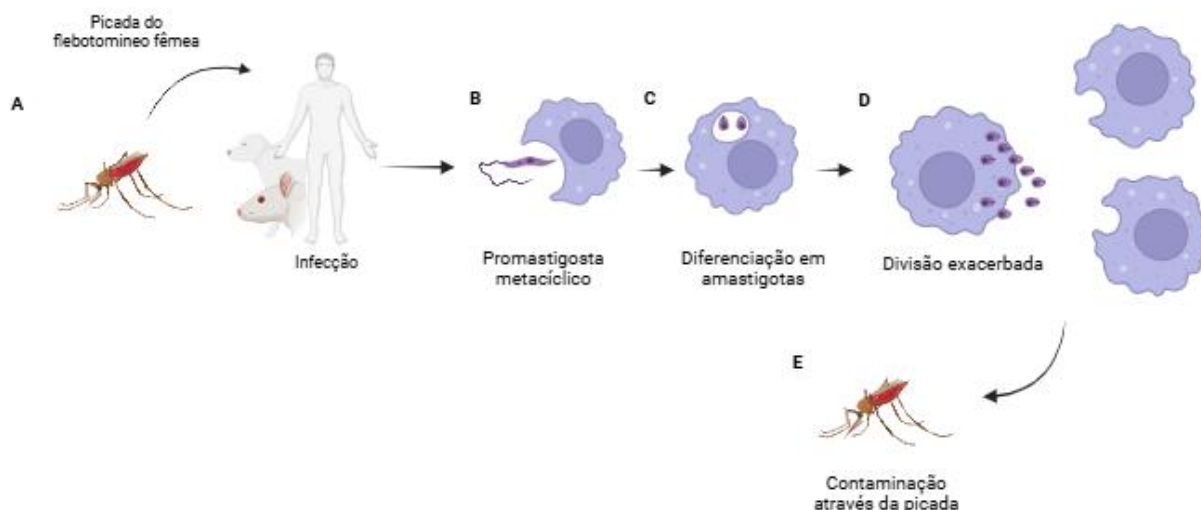
3.1.2 Ciclo de Vida da *Leishmania sp.*

O ciclo biológico das *Leishmanioses sp.* (Figura 2) requer dois hospedeiros, os vertebrados e invertebrados, onde o parasita apresenta duas formas morfológicas: as formas amastigotas (não flagelada) e as promastigotas (flagelada). O ciclo se inicia quando um mosquito infectado regurgita sangue de mamíferos, contendo neuropeptídeos vasodilatadores em sua saliva que aumentam o fluxo sanguíneo e promovem a imunossupressão da resposta do hospedeiro, o que facilita sua alimentação (Neves, 2016).

Ao se alimentar, o mosquito libera formas promastigotas metacíclicas (Figura 2A) que são fagocitadas por macrófagos, neutrófilos ou células dendríticas presentes no sangue (Figura 2B). Ao serem fagocitados pelos macrófagos as formas promastigotas são mantidas no vacúolo parasitóforo onde sofrem diferenciação e divisão, o que permite escapar da resposta imunológica do hospedeiro, impedindo uma resposta bem-sucedida das células B facilitando o sucesso da infecção (Figura 2C) (Bhor; Rafati; Pai, 2021).

A multiplicação no interior dessas células é tão intensa que rompem a membrana, liberando essas formas para a corrente sanguínea e infectando outras células, promovendo infiltração de órgãos (Figura 2D) (Mule *et al.*, 2020). Quando um inseto saudável se alimenta do sangue de um hospedeiro infectado, as formas livres dos amastigotas são ingeridas (Figura 2E), essas formas se diferenciam em promastigotas procíclicas no intestino do mosquito, onde se multiplicam e migram para intestino médio anterior se diferenciando na forma infecciosa (promastigotas metacíclicas), reiniciando o ciclo infeccioso (Pal *et al.*, 2024).

Figura 2 – Ciclo de vida do parasito *Leishmania spp.*



Fonte: Adaptado de MULE *et al.* (2020).

Os macrófagos infectados pela *Leishmania spp.* mudam o fenótipo de seu metabolismo para sua forma ativada o que permite que produza ATP através da glicólise aeróbica, em vez da via da fosforilação oxidativa. Dessa forma, impede a produção de energia das células do hospedeiro, através do "sequestro" de glicose,

aminoácidos e ácidos graxos, diminuindo a produção de energia afetando as funções imunológicas dos macrófagos, prejudicando as vias de sinalização que dependem da produção de energia pelas células do hospedeiro (Oliveira *et al.*, 2025), o que facilita a instalação da infecção.

3.1.3 Tratamentos farmacológicos

Os fármacos utilizados para o tratamento de leishmanioses mais utilizadas são: anfotericina B, miltefosina e pentamidina, além dos antimoniais pentavalente, sendo escolhidos de acordo com a forma clínica e da aceitabilidade do paciente ao tratamento. Dessa forma, existem várias limitações no tratamento por apresentarem vários efeitos adversos, toxicidade renal, baixa solubilidade, má absorção, entre outros efeitos, sendo necessário analisar o custo-benefício para o paciente (Pal *et al.*, 2024).

A anfotericina B lipossomal é o principal medicamento utilizado para tratar a leishmaniose, sendo recomendado para LV em pacientes pediátricos e adultos imunocomprometidos, atuando nos esteróis presentes nas membranas celulares dos parasitas. Outro medicamento importante é a miltefosina, fármaco disponibilizado na forma oral, de fácil administração e aceitabilidade dos pacientes. No entanto, esses fármacos apresentam desvantagens pela baixa solubilidade em água, alta toxicidade, além de poder levar a teratogenicidade (Organização panamericana de saúde, 2023; Viana; Santos, 2024; Ahmadi *et al.*, 2024).

Segundo as Diretrizes do tratamento das leishmanioses (2022), o cetoconazol foi retirado das opções terapêuticas para o tratamento da forma cutânea da leishmania, e se estabeleceram medicamentos para o tratamento das formas clínicas, dividindo em relação aos tratamentos locais e sistêmicos da forma cutânea destinados aos pacientes adultos e pediátricos (Tabela 1) (Organização panamericana de saúde, 2022; Organização panamericana de saúde, 2023).

Tabela 1 – Tratamento da leishmaniose cutânea

	Pacientes adultos	Pacientes pediátricos
Tratamento local para leishmania cutânea	Antimoniais pentavalentes Termoterapia Paromomicina	Paromomicina
Tratamento sistêmico para leishmania cutânea	Miltefosina Isetionato de pentamidina Antimoniais pentavalentes (Sb^{+5})	Miltefosina Antimoniais pentavalentes

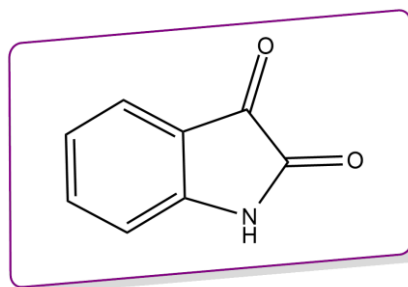
Fonte: Adaptado de Organização panamericana de saúde (2023).

No entanto, os medicamentos disponíveis apresentam baixa segurança, alta toxicidade, além de apresentar tratamentos prolongados, o que dificulta a adesão à terapia medicamentosa, o que justifica a busca por novas entidades químicas.

3.2 Núcleo isatinico com potencial leishmanicida

A isatina apresenta uma estrutura heterocíclica (Figura 3) com grande importância para química medicinal por apresentar uma vasta atividade biológica, destacando-se a atividade antiparasitária. Essa estrutura é um importante *scaffold* para o planejamento e desenvolvimento de novos compostos, podendo ser realizadas substituições em sua estrutura afim de aumentar consideravelmente sua atividade farmacológica (Khatoon *et al.*, 2021; Freitas *et al.*, 2021; Silva, 2013).

Figura 3 – Núcleo isatinico

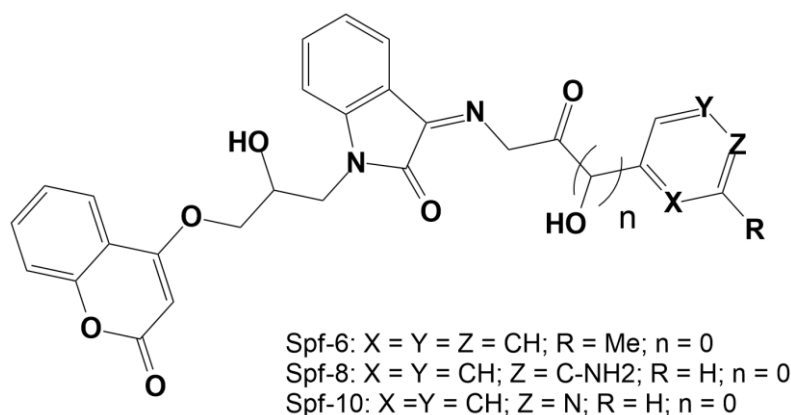


Fonte: Adaptado de Freitas *et al.* (2021).

Alguns estudos foram realizados com esse núcleo, através de hibridizações moleculares com outros compostos, como à cumarina e o tiazol, que apresentam atividade antiparasitária, com o intuito de potencializar ainda mais a ação e, assim, promover maior seletividade e menor toxicidade, além de ampliar o número de medicamentos disponíveis no mercado para o tratamento de leishmanioses (Pal *et al.*, 2024; Freitas *et al.*, 2021).

Estudos com compostos híbridos têm recebido destaque devido a sua viabilidade para obtenção de derivados mais ativos. Nos estudos realizados por Khatoon e colaboradores (2021) com híbridos cumarina-isatina foram sintetizados e avaliados *in vitro*. Os compostos spf-6, spf-8 e spf-10 (Figura 4) foram testados frente a cepas de *L. tropica* em várias concentrações (1–100 $\mu\text{mol/L}$), com resultados de IC₅₀ no intervalo de 0,87–4,13 $\mu\text{mol/L}$ para as formas amastigotas e IC₅₀ no intervalo de 0,1–3,73 $\mu\text{mol/L}$ para as formas promastigotas, comprovando à eficácia da hibridização entre os dois núcleos frente à atividade leishmanicida.

Figura 4 – Derivados cumarina-isatina

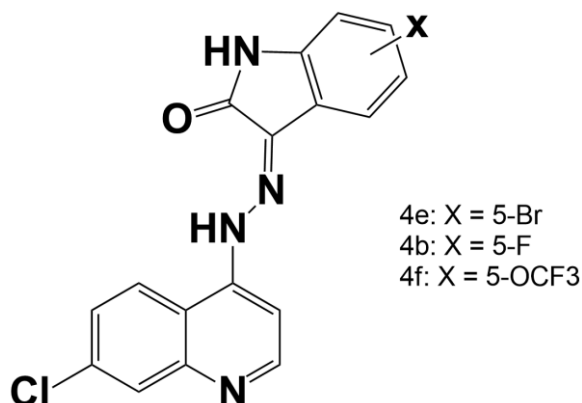


Fonte: Adaptado de Khatoon *et al.* (2021).

Estudos com híbridos de 7-cloroquinolina-isatina foram sintetizados e avaliados por Sabt e colaboradores (2023) frente às cepas de *L. Major*, obtendo-se valores de IC₅₀ = 0,5084–1,1024 μM contra formas promastigotas para os compostos da figura 5. Os compostos promissores 4e, 4b e 4f, foram testados utilizando concentração final de 1 mg/ml. Os resultados mostraram que, com a adição do ácido fólico, o crescimento do parasita variou entre 87-93%, o que comprovou a inibição de diidrofolato redutase-timidilato (DHFR-TS) e da pteridina redutase 1 (PTR1). Os valores de IC₅₀ obtidos para cada composto foram de 0,5084 μM e 0,60442 μM para o composto 4e; 0,5572

μM e $0,72175 \mu\text{M}$ para o composto 4b; e $0,6680 \mu\text{M}$ e $0,9446 \mu\text{M}$ para o composto 4f, apresentando atividade antipromastigota.

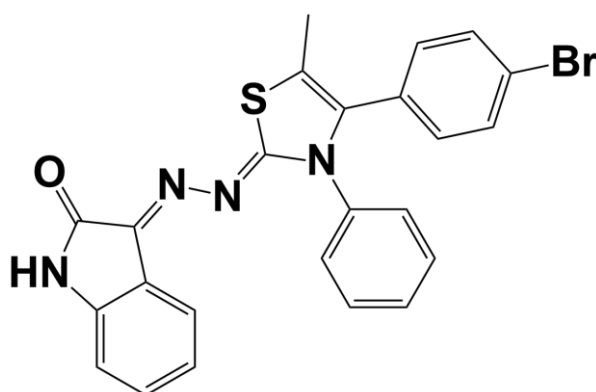
Figura 5 – Derivado 7-cloroquinolina-isatina



Fonte: Adaptado de Sabt *et al.* (2023).

Os compostos tiazolil-isatina foram sintetizados por Freitas e colaboradores (2021) e testados frente às cepas de *L. amazonensis* e *L. infantum*. Os compostos foram avaliados em concentrações entre 1,5–200 $\mu\text{g/mL}$, frente a forma promastigota da leishmania, ressaltando o composto 2m (Figura 6) como o mais promissor (IC₅₀ de 6,17 μM , contra) para *L. amazonensis*, demonstrando melhor inibição ao ser comparado ao medicamento comercial miltefosina (IC₅₀ de 15,83 μM).

Figura 6 – Derivados tiazolil-isatina



Fonte: Adaptado de Freitas *et al.* (2021).

3.3 Ferramentas *in silico* para o desenvolvimento de novos fármacos

Com os avanços da química medicinal, estratégias de planejamentos de fármacos são aplicadas para a descoberta de novas opções terapêuticas, através de métodos *in vitro*, como ensaios moleculares e biologia estrutural, além da utilização de estratégias *in silico* de desenvolvimento de fármacos baseados em estrutura (SBDD), e fármacos baseados em ligantes (LBDD), incluindo métodos computacionais importantes para a triagem molecular, por meio do *docking*, avaliação *in silico* da farmacocinética e dinâmica molecular (Ferreira; Morais, Andricopulo, 2022).

O *docking* molecular é um método *in silico* de triagem virtual que permite a identificação de novos compostos de interesse terapêutico. Essa ferramenta permite prever interações ligante-alvo, através do encaixe molecular, que determina a afinidade de ligação das moléculas com os alvos biológicos, fornecendo a identificação da conformação mais estável, formando um complexo com o alvo (Pinzi; Rastelli, 2019). A dinâmica molecular é um complemento ao *docking*, sendo importante para melhorar a eficácia e as propriedades de ligação com o alvo por meio da mecânica newtoniana, através das forças entre os átomos (Sabe *et al.*, 2021; Namba; Da Silva; Da Silva, 2008).

Essas ferramentas se tornaram ponto de partida para os estudos de novos medicamentos, visando o melhoramento dos perfis dos fármacos presentes no mercado, trilhando perfis farmacocinéticos *in silico*, buscando melhorar a seletividade e eficácia das novas terapias medicamentosas.

3.4 Possíveis alvos terapêuticos para o tratamento das leishmanioses

3.4.1 *N-miristoiltransferase*

A *N-miristoiltransferase* é uma enzima importante na produção de uma grande variedade de proteínas nos eucariotos, responsáveis pela estabilização da membrana

do parasita. A inibição dessa enzima é uma estratégia relevante no combate às leishmanioses, por catalisar uma série de reações em proteínas críticas para as funções do parasita, proporcionando uma provável seletividade do fármaco com o alvo (Bell *et al.*, 2020). Desse modo, essa enzima é muito utilizada para o desenvolvimento de novos compostos para as DNTs, câncer, doenças fúngicas entre outras.

A *N*-miristoilação promove a modificação lipídica de proteínas, direcionando-as para as superfícies de membrana, aumentando, assim, as interações entre a membrana e o parasita, o que favorece a estabilidade e divisão do parasita (Nascimento; Cavalcanti; De Moura, 2023; Rocha *et al.*, 2025; Rivière *et al.*, 2024).

3.4.2 Esterol 14-alfa desmetilase (CYP51)

O esterol 14-alfa desmetilase é uma enzima pertencente ao gene CYP51, responsável pela biossíntese do esterol (Waterman; Lepesheva, 2005). Essa enzima está presente nas células procariontes e eucariontes, distribuída em todas as células dos animais (Hargrove *et al.* 2011).

A rota biossintética do esterol envolve alvos importantes para o desenvolvimento de novos fármacos para *Leishmania*, em particular, o esterol 14-alfa desmetilase, pois esse catalisa reações para a síntese de esteróis, sendo uma das enzimas de grande relevância para a síntese do ergosterol que são essenciais para garantir a integridade da membrana, a fim de proporcionar estruturação e manutenção das funções normais da membrana de fungos e protozoários (Feng *et al.*, 2022; Nes; Chaudhuri; Leaver, 2024).

3.4.3 Tripanotiona redutase (TR)

A enzima *tripanotiona redutase* (TR) é vital para a proteção e manutenção do equilíbrio redox das células do parasita, protegendo contra o estresse oxidativo, visto que, os macrófagos aumentam as espécies reativas de oxigênio (ROS), como forma de eliminar os parasitas (Dias-Lopes *et al.*, 2025). Ao proteger os parasitas do ROS, a enzima TR promove a homeostase redox, importante para a sobrevivência do mesmo nos vacúolos parasitóforos dos macrófagos, e dessa forma promovem o

combate ao ambiente oxidativo, sendo um ponto essencial para a instalação da infecção (Exertier *et al.*, 2024).

A TR apresenta reações de defesa contra o estresse oxidativo, diferentemente da defesa redox humana, em virtude, dos parasitas possuírem uma tripanotona redutora de flavoenzima (TS₂), responsável pelo sistema de desintoxicação contra os danos oxidativos, permitindo assim, que seja neutralizado o peróxido de hidrogênio que é produzido no momento da infecção pelas células fagocitárias (Madia *et al.*, 2023). Desse modo, essa enzima se torna um alvo importante para o planejamento de novas terapias leishmanicidas por apresentar baixo risco de toxicidade devido à diferença entre os substratos presentes no parasita comparada com a glutatona redutase humana homóloga.

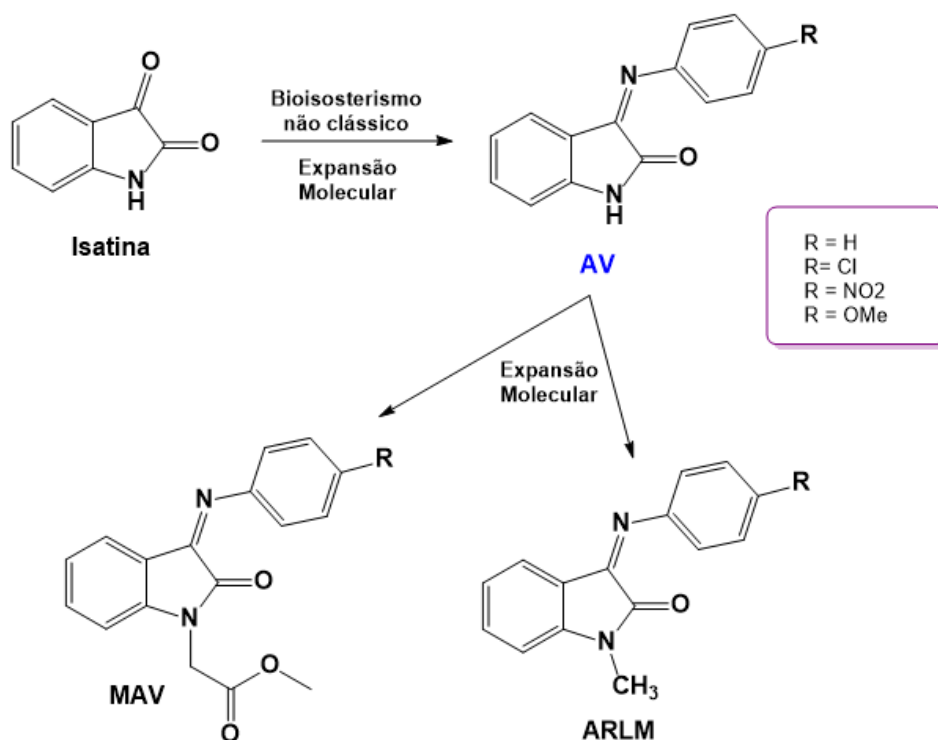
4 METODOLOGIA

4.1 Delineamento da Pesquisa

O presente estudo trata-se de uma pesquisa experimental, com abordagem quantitativa e qualitativa, com o intuito de propor um possível candidato a fármaco para o tratamento de leishmanioses. Esta pesquisa foi construída e desenvolvida através do projeto de pesquisa patrocinado pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), realizada no Laboratório de Desenvolvimento e Síntese de Fármacos (LDSF) da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campus I.

Para o planejamento molecular de novos derivados isatínicos (Figura 7), foi realizada bioisosterismo não clássico com a substituição que afetam a conformação da estrutura química, com a troca do oxigênio por anilina, para formar os intermediários AV, em seguida se planejou a expansão molecular com a adição do metil para formar a série ARLM e do metil acetato para a obtenção da série MAV (séries ainda não sintetizadas).

Figura 7 – Planejamento dos Derivados Isatínicos (Série MAV e ARLM)



Fonte: Autoria própria (2025).

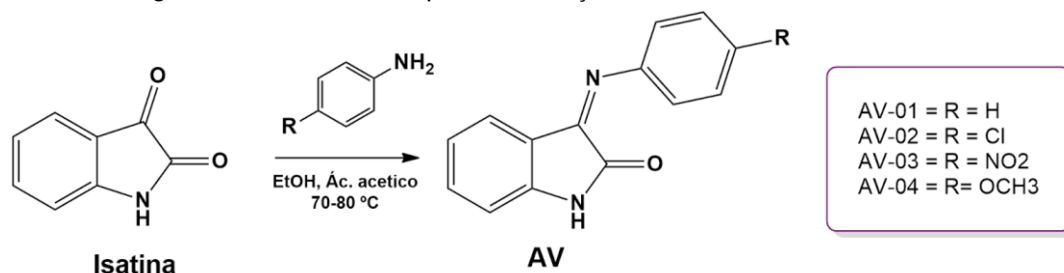
Além disso, foram realizadas diferentes substituições no anel aromático segundo a árvore de decisão de topliss, partindo do composto não substituído (Topliss, 1972) para formar os intermediários AV.

4.2 Metodologia de síntese dos Compostos

4.2.1 Síntese dos compostos intermediários

A síntese dos compostos foi realizada no LDSF/UEPB, que dispõe dos reagentes e equipamentos para síntese. A obtenção dos compostos ocorreu conforme as condições da rota sintética (Figura 8), de forma linear, partindo do núcleo da isatina e através da condensação com a anilina para formar os intermediários AV (Silva, 2024). As metodologias aplicadas para a obtenção dos compostos foram acessíveis e de baixo custo. Para a realização da síntese dos intermediários AV, foram realizadas diferentes substituições no anel benzênico.

Figura 8 – Rota sintética para a obtenção dos intermediários isatinícos



Fonte: Autoria própria (2025).

4.2.1.1 Síntese do AV-01

Para a síntese do intermediário AV-01 foi adicionado 500mg de isatina (0,003398 mols) em um balão de fundo redondo, 10 ml de etanol e 1 gota de ácido acético sob agitação magnética. Após ocorrer a solubilização, foi adicionado 1 equivalente (eq.) de anilina (0,3 ml), à temperatura entre 70-80 °C. A reação ficou sob agitação magnética durante 3 horas e 20 minutos e acompanhada por meio de cromatografia de camada delgada (CCD), a finalização à reação esfriou a temperatura ambiente e foi levada à geladeira em *overnight*. No outro dia, foi realizada a filtração e lavada com etanol para a obtenção dos cristais.

4.2.1.2 Síntese do AV-02

Para a síntese do AV-02 foi adicionado 250mg de isatina (0,001699 mols) em um balão de fundo redondo, 10 ml de etanol e 2 gotas de ácido acético sob agitação magnética. Após a total solubilização, foi adicionada 0,2168 g de 4-cloroanilina, à temperatura entre 70-80 °C. A reação foi acompanhada através de CCD, deixando-a em *overnight*, apresentou-se duração de 2 dias e 9 horas, para finalizar a reação foi filtrada e deixada secar. Foi adicionado gelo para obtenção dos segundos cristais.

4.2.1.3 Síntese do AV-03

Para a síntese do AV-03 foi adicionado 250mg de isatina (0,001699 mols) em um balão de fundo redondo, 10 ml de etanol e 2 gotas de ácido acético sob agitação magnética. Após a solubilização, foi adicionado 0,2347 g de 4-nitroanilina, à temperatura entre 70-80 °C. A reação teve duração de 1 dia e 2 horas, sendo acompanhada através de CCD, para sua finalização foi realizada a filtração e deixado secar.

4.2.1.4 Síntese do AV-04

Para a síntese do AV-04 foi adicionado 500mg de isatina (0,003983 mols) em um balão de fundo redondo, 15 ml de etanol e 3 gotas de ácido acético sob agitação magnética. Após solubilizar, foi adicionado 0,4185 g de 4-metoxianilina, à temperatura entre 70-80 °C. A reação teve duração de 50 minutos, pela formação rápida de precipitado em grande quantidade no balão, sendo acompanhada através de CCD, à reação foi filtrada e deixada secar.

4.3 Caracterização Físico-Química

Para a realização da caracterização físico-química dos compostos foi realizada análises dos parâmetros de aparência, solubilidade aparente, fator de retenção (Rf), através da CCD, faixa de fusão por meio do fusiômetro e rendimento das reações.

4.4 Estudos de *docking* molecular

Os estudos do *docking* molecular foram realizados no *software Gold* 5.8.1, utilizando o algoritmo *ChemPLP* e a região de docagem com 6 Å. Os derivados foram desenhados no programa *MarvinSketch* 23.14.0, posteriormente submetida à minimização de energia no *ArgusLab* 4.0.1, através do parâmetro semi-empírico PM3. Foi realizado o *Redocking* para validação da metodologia, foi selecionada a

conformação do ligante com menor valor de Desvio Quadrático Médio (RMSD) das distâncias entre os átomos, sendo abaixo de 2,0 Å (Bell; Zhang, 2019).

Os alvos de *Leishmania* foram retirados do *Research Collaboratory of Structure Bioinformatics Protein Data Bank* (RCSB PDB), onde foram contemplados 3 alvos para a realização dos estudos *in silico*: enzima *N-miristoiltransferase* (PDB ID: 2WSA) de *Leishmania major*, esteroide 14-alfa desmetilase (CYP51) (PDB ID: 3L4D) de *Leishmania infantum* e *Tripanotona Redutase* (PDB ID: 4APN) de *Leishmania infantum*. Realizando a preparação dos alvos com a adição de hidrogênios, retirada da água e extração do ligante. As interações moleculares entre os ligante-proteína foram observadas no software *Discovery Studio 2024 Client*.

4.5 Perfil Farmacocinético

O perfil farmacocinético dos intermediários foi analisado através das ferramentas *on-line SwissADME* (<http://www.swissadme.ch/index.php>), onde foram coletadas as informações sobre a absorção, distribuição, metabolização e excreção dos compostos. Dessa forma também foram analisados os parâmetros da capacidade de permeação pela barreira hematoencefálica (BHE), absorção pelo trato gastrointestinal, além de solubilidade aquosa. Avaliando-se os compostos estão de acordo com a regra de Lipinski (massa molecular; LogP; presença de átomos doadores e aceptores de ligações de hidrogênio).

4.6 Espectroscopia de Infravermelho

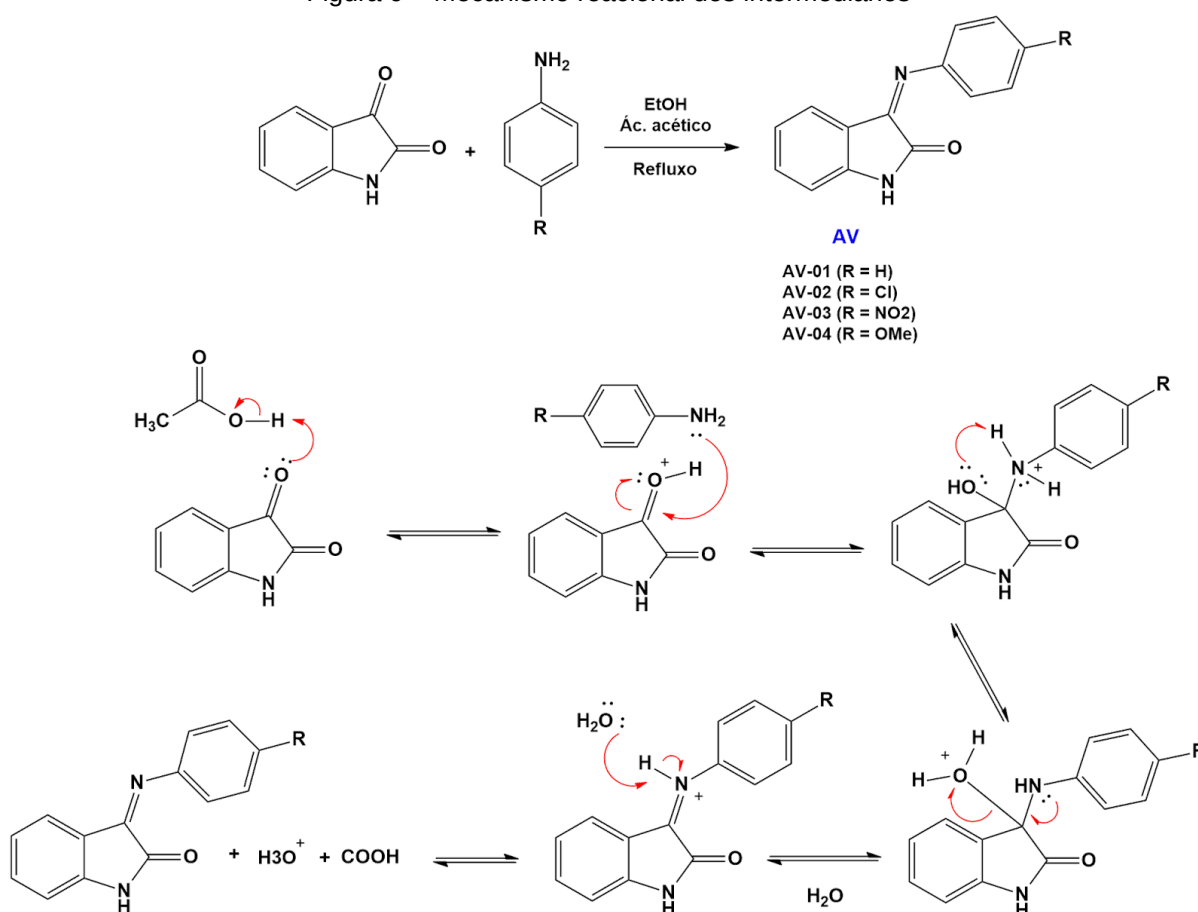
A espectroscopia no infravermelho (IV) foi realizada na Central Multiusuário de Análise e Caracterização Químico-Biológica (CMAC-QuimBio/UEPB), utilizando o equipamento Shimadzu IRSpirit-T, e os espectros foram gerados através do método de Reflectância Total Atenuada (ATR), sendo registrados em Transmittância, com faixa de registro do 400 cm⁻¹ a 4700 cm⁻¹ e 100 scans de leitura.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Mecanismos Reacionais

Os mecanismos reacionais das moléculas sintetizadas já foram previamente elucidados pelo grupo de pesquisa (Silva, 2024), onde há condensação do núcleo isatinico com a anilina, sob o meio reacional contendo etanol e ácido acético. Ao adicionar o ácido acético ocorre a ativação da carbonila com a transferência dos elétrons do carbono para o oxigênio da carbonila. Com a adição da anilina ao meio reacional, há a formação de um intermediário tetraédrico, como ilustra a figura 9. Em seguida, observa-se à ionização para formação da molécula de água, reduzindo o NH_2 para NH , ocorrendo à formação de uma ligação dupla para estabilizar a molécula, liberando a molécula de água e o hidrogênio do grupamento amina, formando, por fim, o íon hidrônio e o intermediário AV.

Figura 9 – Mecanismo reacional dos intermediários



Fonte: Adaptado de Silva (2024).

5.2 Caracterização físico-química

A caracterização físico-química dos compostos intermediários sintetizados estão destacados na tabela 2. Todos os compostos se apresentaram em forma de pó com rendimento superior a 60%, o que mostra a viabilidade na síntese dessas moléculas. As moléculas variaram da cor marrom, amarela e alaranjada, com ponto de fusão superior à 200 °C, apresentando diferentes polaridades entre os compostos sintetizados relacionados ao fator de retenção.

Tabela 2 – Caracterização físico-química dos intermediários sintetizados

Composto	Aparência	Rendimento (%)	FF (°C)	Fator de Retenção (Rf)
AV-01	Pó amarelo ouro	81,41	210-218	0,522
AV-02	Pó alaranjado	68,8	228-244	0,609
AV-03	Pó marrom	92,71	242-283	0,565
AV-04	Pó alaranjado	70,18	231-240	0,619

Fonte: Autoria própria (2025).

Para a complementação dos estudos físico-químicos dos intermediários sintetizados, foi realizado à solubilidade aparente dos compostos em solventes com diferentes polaridades que estavam disponíveis no laboratório: tolueno, clorofórmio, diclorometano, acetona, dioxano, acetato de etila, dimetilsulfóxido, acetonitrila, propanol, etanol, metanol e água (Tabela 3). Todos os compostos apresentaram-se insolúveis em água e solúveis na maior parte dos solventes.

Tabela 3 – Solubilidade aparente dos compostos

SOLVENTE	AV-01	AV-02	AV-03	AV-04
Tolueno	Solúvel	Parcialmente Solúvel	Insolúvel	Parcialmente Solúvel
Clorofórmio	Solúvel	Solúvel	Insolúvel	Solúvel
Diclorometano	Solúvel	Parcialmente Solúvel	Solúvel	Solúvel

Continua

Tabela 3 – Solubilidade aparente dos compostos (continuação)

Acetona	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel
Dioxano	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel
Acetato de etila	Solúvel	Parcialmente Solúvel	Solúvel	Solúvel
Dimetilsulfóxido	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Solúvel
Acetonitrila	Solúvel	Parcialmente Solúvel	Solúvel	Solúvel
Propanol	Solúvel	Parcialmente Solúvel	Insolúvel	Solúvel
Etanol	Solúvel	Parcialmente Solúvel	Solúvel	Solúvel
Metanol	Solúvel	Insolúvel	Solúvel	Solúvel
Água	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel	Insolúvel

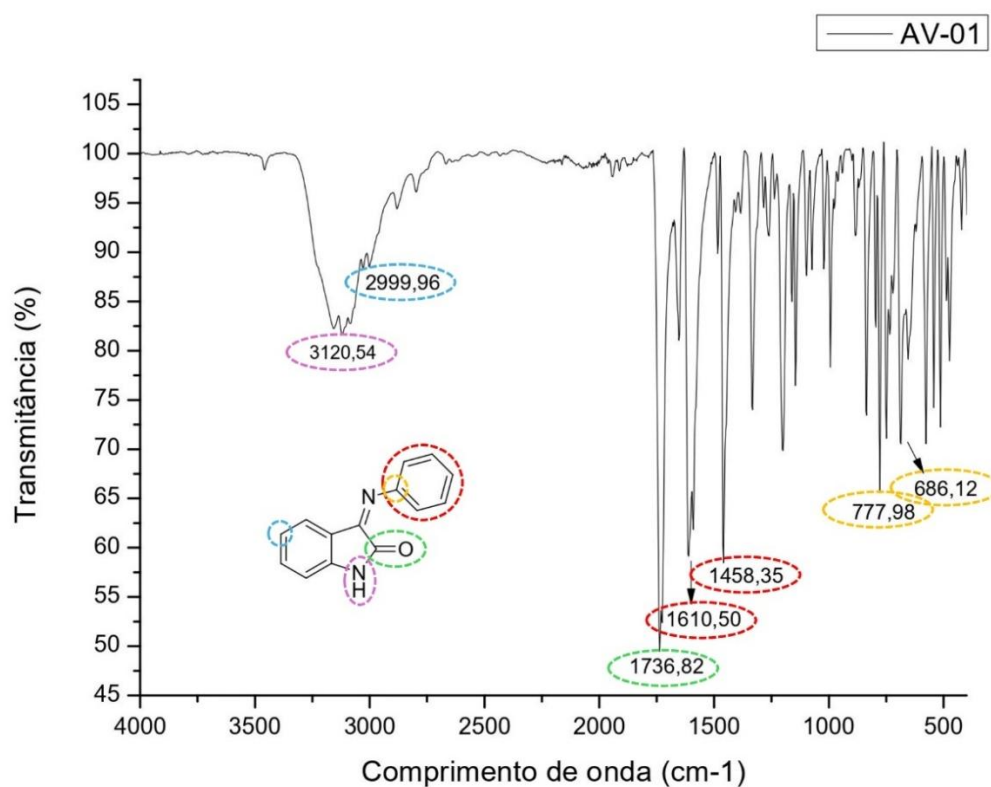
Fonte: Autoria própria (2025).

5.3 Espectroscopia de Infravermelho

A espectroscopia de infravermelho (IV) é utilizada para identificação de estruturas químicas, obtidos a partir do comprimento de onda em que a estrutura da molécula é absorvida, desse modo, a estrutura química de uma substância pode ser analisada através do IV (Pavia *et al.*, 2010).

A obtenção dos espectros de IV dos intermediários AV permitiu o acompanhamento das reações de condensação do núcleo isatinico com a anilina mono e para-dissubstituída. Na figura 10 demonstra o espectro do AV-01 que possui uma banda de estiramento C-sp² do aromático no comprimento de onda 2999,96 cm⁻¹, no comprimento de onda 3120,54 cm⁻¹ o estiramento de ligação N-H, e em 1736,82 cm⁻¹ apresenta um pico de dobramento de C=O, tendo uma sobreposição da banda do grupamento imina (N=C). No espectro à presença de picos característicos de C=C aromático em 1610,50 e 1458,35 cm⁻¹, com picos em 777,98 e 686,12 cm⁻¹ característicos de anel aromático monossustituído. As demais moléculas também apresentaram padrões de picos correspondentes às suas estruturas e os espectros se encontram no apêndice.

Figura 10 – Espectroscopia de Infravermelho do AV-01



Fonte: Autoria própria (2025).

5.4 Estudos in sílico

5.4.1 Ancoragem Molecular

Todos os alvos foram validados através do *Redocking* com a função de pontuação *ChemPLP*, onde foi obtido valores de RMSD < 2 Å mostrados na tabela 4, validando o método nos alvos.

Tabela 4 – Resultados do *Redocking* com os ligantes co-cristalizados

ALVOS	PADRÃO	RMSD (< 2 Å)	<i>FITNESS SCORE</i>
<i>N</i> - miristoiltransferase (2WSA)	Pirazol sulfonamida	1,0611	77,1926

continuação

Tabela 5 – Resultados do *Redocking* com os ligantes co-cristalizados (continuação)

Esterol 14-alfa desmetilase (3L4D)	Fluconazol	1,5430	66,3634
Tripanotiona Redutase (4APN)	Diaril pirrol	1,2333	91,6686

Fonte: Autoria própria (2025).

Na tabela 5 estão apresentados os resultados do *docking* frente à diferentes alvos da *Leishmania spp.* Onde é possível observar que os compostos não apresentaram valores de *fitness score* próximo ou superior aos dos ligantes co-cristalizados, com exceção do AV-03 no alvo estero1 14-alfa-desmetilase, que foi superior ao ligante por apresentar maior afinidade com o alvo. O *docking* molecular é importante para avaliar a ligação entre o alvo e o composto, mostrando que, quanto maior o valor de *fitness*, mais estável é a conformação da molécula no sítio ativo do alvo (Bell; Zhang, 2019).

Tabela 6 – Valores de *fitness score* obtidos para os intermediários por meio do Docking molecular

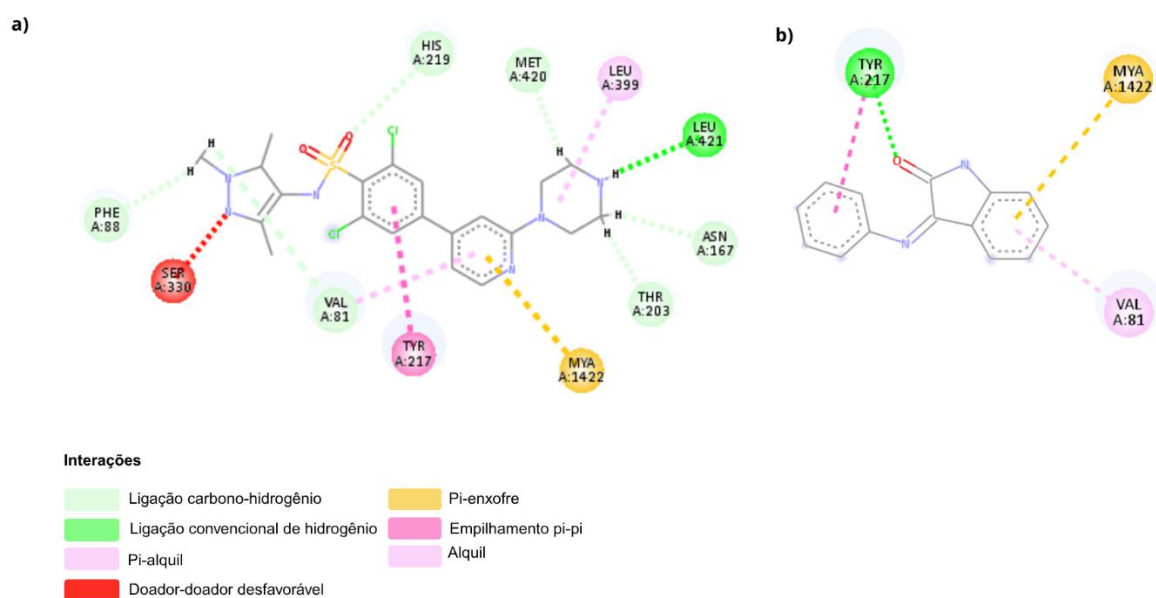
COMPOSTOS	<i>N-miristoiltransferase</i>	Esterol 14-alfa desmetilase	Tripanotiona Redutase
AV-01	51,5519	56,8436	69,7824
AV-02	54,5250	60,3242	68,2339
AV-03	54,2783	67,2581	65,0803
AV-04	51,9094	60,6441	67,4023
Padrão	77,1926	66,3634	91,6686

Fonte: Autoria própria (2025).

Todos os compostos testados frente à enzima *N-miristoiltransferase* apresentaram valores de *fitness score* inferiores ao padrão. No entanto, o AV-01 apresentou valor de *fitness score* maior em relação aos demais compostos testados, mas inferior ao do padrão, visto que, apresenta interações com dois resíduos de

aminoácidos Tyr217 e Val81 (Figura 11), enquanto que o padrão faz interações com os resíduos essenciais para a atividade da enzima, que são His219, Asn376, Ser330, Tyr217 e Leu410 (Nascimento; Cavalcanti; De Moura, 2023). O padrão apresenta o maior número de interações do tipo carbono-hidrogênio e o AV-01 não apresenta tal interação, apesar disso, o AV-01 apresenta uma interação de hidrogênio, que é importante para a estabilização do complexo fármaco-receptor, no entanto, só faz interação com um resíduo importante para a atividade da enzima (Tyr217), o que pode justificar o menor valor de *fitness score*.

Figura 11 – Complexos do *N*-miristoiltransferase (ID: 2WSA) com a) Pirazol sulfonamida e b) AV-01

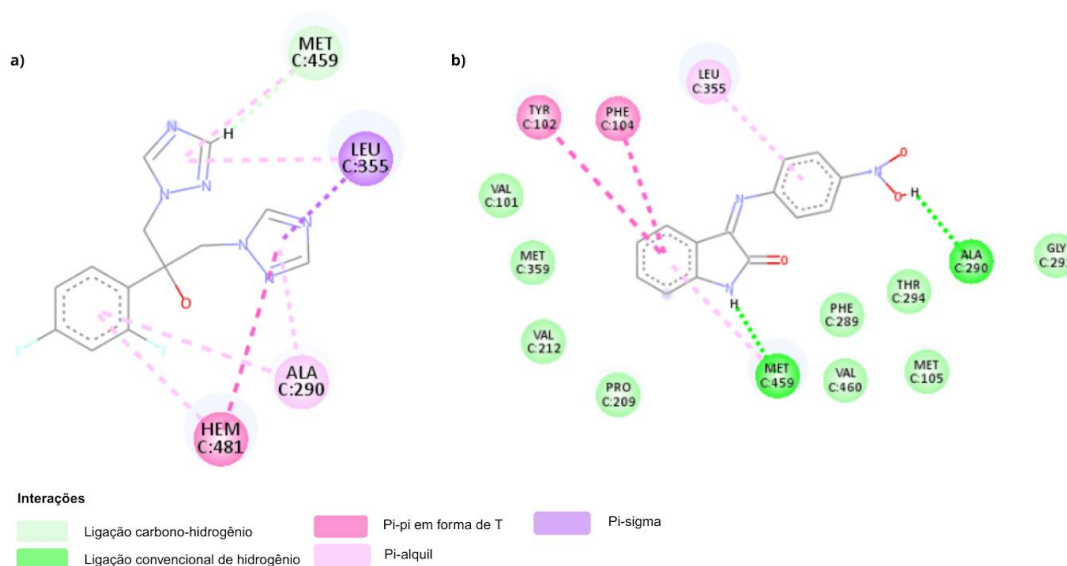


Fonte: Autoria própria (2025).

As estruturas do bolsão hidrofóbico da enzima do CYP51 do *L. infantum*, são sustentadas por resíduos de Tyr-102 e Arg-360 do anel A e resíduos de Tyr-115, Arg-123 e His-420 do anel D no ferro heme no CYP51 do *L. infantum*, esses resíduos são importantes para manter a atividade da enzima (Hargrov *et al.*, 2011).

Neste alvo destacou-se o intermediário AV-03 que apresentou valor de *fitness score* de 67,2581, superior ao fluconazol (66,3634). Embora esses resultados não tenham tido uma diferença grande, ambos apresentaram ligações com os mesmos resíduos de aminoácidos, sendo que o AV-03 apresentou ligações adicionais com os aminoácidos Phe104 e Tyr102 (Figura 12), justificando o aumento no valor de *fitness score*.

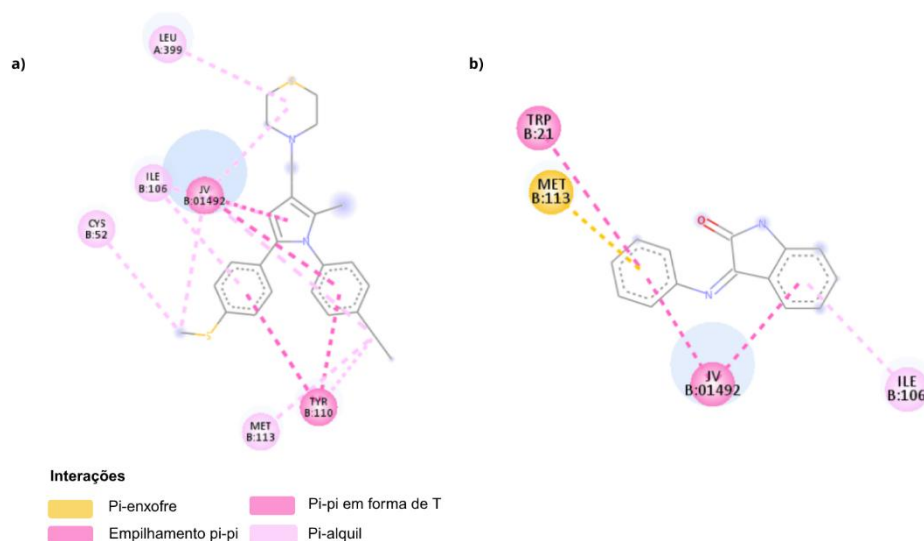
Figura 12 – Complexos com esterol 14-alfa desmetilase (ID: 3L4D) com a) fluconazol e b) AV-03



Fonte: Autoria própria (2025).

Já na *Tripanotona Redutase* do *L. infantum*, o AV-01 sem substituições no anel benzênico apresentou-se com maior valor de *Fitness score* do que os demais intermediários, mesmo não apresentando valor superior ao do ligante Diaril pirrol (91.6686). Desse modo, ambas apresentaram ligações pi-álquil com o resíduo de aminoácido Ile106, o que justifica o valor de *score* baixo é o maior número de ligações pi-álquil que o ligante faz com o alvo (Figura 13). Os resíduos de aminoácidos que os compostos interagem com o alvo estão representados na tabela 6.

Figura 13 – Complexos do Tripanotona redutase (ID: 4APN) com a) diaril pirrol e b) AV-01



Fonte: Autoria própria (2025).

Tabela 7 – Resíduos dos alvos que interagem com as moléculas

Compostos	<i>L. major</i> (ID: 2WSA)	<i>L. infantum</i> (ID: 3L4D)	<i>L. infantum</i> (ID: 4APN)
AV-01	Tyr217, Mya1422, Val81	Met459, Phe104, Tyr102, Hem481, Met105, Tyr115	Trp21, Met113, Jv01492, Ile106
AV-02	His219, Phe88, Phe90, Val81	Leu355, Hem481, Tyr115, Ala286, Ala290, Phe109, Leu126, Met283	Ile106, Jv01492, Met113, Tye110, Trp21
AV-03	Gly205, Val81, Phe90, Mya1422, Tyr217, Asp396, Gly397, His219	Tyr102, Phe104, Leu355, Ala290, Met459	Ser109, Jv01492, Met113, Tyr110, Ile106
AV-04	Tyr217, Val81, Ala204, Val206, Mya1422	Val212, Met359, Pro209, Met459, Phe104, Tyr102, Hem481, Met105, Tyr115	Met113, Trp21, Jv01492, Ile106
Ligante	His219, Met420, Leu399, Leu421, Asn167, Thr203, Mya1422, Tyr217, Val81, Ser330, Phe88	Met459, Leu355, Ala290, Hem481	Leu399, Jv01492, Ile105, Cys52, Met113, Tyr110

Fonte: Autoria própria (2025).

Os resultados mais promissores dos compostos através do *docking* molecular, foram obtidos no alvo esterol 14-alfa desmetilase, em virtude dos valores de *fitness score* dos compostos apresentarem próximos aos valores do ligante co-cristalizado, neste alvo destaca-se o AV-03 que apresentou maior interação com o alvo em relação ao ligante. Os demais compostos apresentaram resultados promissores, com valores de *fitness score* próximos ao do ligante, por se tratar de um estudo preliminar, a expansão molecular poderá gerar moléculas mais promissoras.

5.5 Análise Farmacocinética *In silico*

Embora não tenham sido sintetizados os compostos finais, o estudo farmacocinético foi realizado com os intermediários AV-01, AV-02, AV-03 e AV-04. Dessa forma, foram realizados esses estudos com os intermediários em virtude, de

identificar possíveis implicações farmacocinéticas desses compostos para verificar seu comportamento *in silico* frente às barreiras biológicas.

Nenhuns dos compostos violaram as regras dos cinco de Lipinski, apresentando boa disponibilidade por via oral, baseando-se em parâmetros de peso molecular, lipofilicidade, número de doadores de ligação de hidrogênio e número de aceptores de ligação de hidrogênio (Tabela 7) (Santos; Gonsalves; Araujo, 2018).

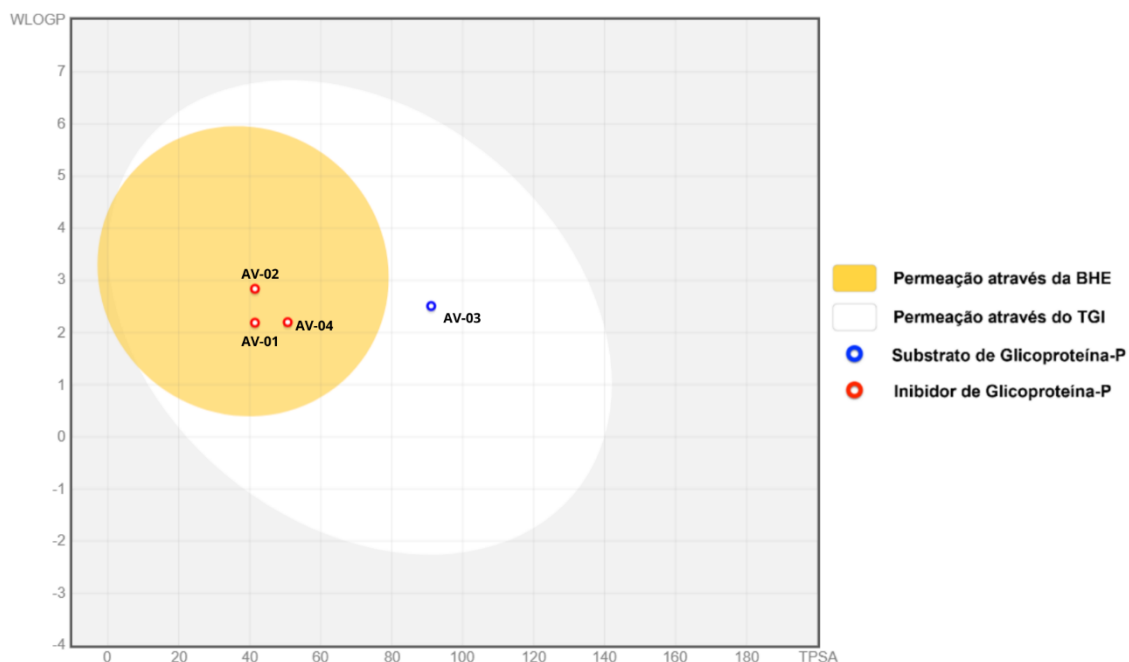
Tabela 8 - Parâmetros de Lipinski dos compostos sintetizados

Composto	Peso Molecular	MLogP (LogP)	Nº Doadores de Ligação de Hidrogênio	Nº Aceptores de Ligação de Hidrogênio
AV-01	222,24	1,93	1	2
AV-02	256,69	2,45	1	2
AV-03	268,25	1,75	2	4
AV-04	252,27	1,60	1	3
Limite	≤500	≤5	≤5	≤10

Fonte: Autoria própria (2025).

De acordo com o modelo de permeação cerebral ou intestinal estimada (*Brain or Intestinal Estimated permeation predictive model – BOILED-Egg*), gerada pelo *SwissADME*, os compostos apresentaram alta taxa de absorção intestinal com permeação através do trato gastrointestinal (TGI) e da barreira hematoencefálica (BHE), com exceção do AV-03 que não se apresentou permeável a BHE, provavelmente devido a presença do grupo nitro (Figura 12). Os compostos AV-01, AV-02 e AV-04 se apresentaram inibidores da glicoproteína-P, somente o AV-03 não apresenta perfil de substrato para essa proteína conhecida como bomba de efluxo. Encontrada nas membranas celulares, a glicoproteína-P está ligada diretamente com transportadores de membrana, e está presente na BHE, sendo responsável pela resistência de algum quimioterápicos, ao atuar bloqueando o transporte de agentes citotóxicos e de alguns medicamentos (Huber; Maruiama; Almeida, 2010).

Figura 14 – Modelo BOILED-Egg dos intermediários



Fonte: Autoria própria (2025).

Portanto é notável a importância dos estudos do perfil farmacocinético *in silico* para determinar a interação do composto com o organismo avaliando as características desejáveis para o desenvolvimento de fármacos, analisando, ainda, o perfil de toxicidade, ligação as glicoproteínas P, a permeação pelo TGI e BHE, se o composto não viola as regras de Lipinsk, o que facilita a aceitação para o desenvolvimento de fármacos orais (Rognan, 2017).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que, todos os 4 compostos intermediários foram obtidos com rendimentos superiores a 60%, demonstrando a viabilidade na síntese desses compostos através de uma rota sintética simples. Os compostos se apresentaram promissores nos alvos, destacando-se o esteroide 14-alfa-desmetilase, onde o AV-03 apresentou com valores de *fitness score* superiores ao padrão. Embora este seja um estudo preliminar, os resultados do *docking* molecular foram promissores. A expansão dessas moléculas pode gerar resultados ainda mais promissores em comparação aos seus intermediários. Sendo assim, esse estudo abre caminhos para a síntese dos compostos finais e a avaliação de seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico, sendo necessário realizar caracterização estrutural desses compostos através de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de H^1 e C^{13} , com avaliação *in vitro* e *in vivo* para verificar sua atividade leishmanicida.

REFERÊNCIAS

- AHMADI; Somayyeh; HATAMINEJAD, Maryam; ESBOEI, Bahman Rahimi; HOSSEINI, Seyed Abdollah; FAKHAR, Mahdi. An update on *Leishmania martiniquensis* infections: Transmission, clinical characteristics, and treatment. **Parasite Epidemiology and Control**. Volume 27, November 2024.
- ANDRADE, Carolina Horta; KUMMERLEB, Arthur E.; GUIDO, Rafael V. C. Perspectivas da química medicinal para o século xxi: desafios e oportunidades. **Quim. Nova**, Vol. 41, No. 4, 476-483, 2018.
- BELL, E. W.; ZHANG, Y. DockRMSD: An open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism. **Journal of Cheminformatics**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2019.
- BELL, André S.; YU, Zhiyong; HUTTON, Jennie A.; WRIGHT, Megan H.; BRANNIGAN, James A.; PAAPE, Daniel; ROBERTS, Shirley M.; SUTHERELL, Charlotte L.; RITZEFELD, Marcos; WILKINSON, Anthony J.; SMITH, Débora F.; LEATHERBARROW, Robin J.; TATE, Edward W. Novel Thienopyrimidine Inhibitors of *Leishmania* N-Myristoyltransferase with On-Target Activity in Intracellular Amastigotes. **Journal of Medicinal Chemistry**, Vol. 63, Issue 14, p. 7740-7765, 23 July 2020.
- BHOR, Renuka; RAFATI, Sima, PAI, Kalpana. Cytokine saga in visceral leishmaniasis. **Cytokine**, Vol. 147, November 2021, 155322.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Leishmaniose*. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/leishmaniose-2/#:~:text=H%C3%A1%20dois%20tipos%20de%20leishmaniose,da%20boca%20e%20da%20garganta>. Acesso em: 22 de fev. de 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Boletim epidemiológico: Doenças tropicais negligenciadas. Brasília-DF, número especial, 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Saúde lança painéis para monitorar leishmanioses no Brasil. Brasília, 2024.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). Boletim epidemiológico: Doenças tropicais negligenciadas: Impacto na morbimortalidade das crianças no Brasil 2010 à 2023. Brasília-DF, número especial, 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Leishmaniose Tegumentar (LT). Brasília: Ministério da Saúde, [s.d]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/lt>. Acesso em: 20 de mar. 2025.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Leishmaniose Visceral (LV). Brasília: Ministério da Saúde, [s.d]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral>. Acesso em: 20 de mar. 2025.

BVS (Biblioteca Mundial da Saúde do Ministério da Saúde). “Agir agora. Agir juntos. Investir em DTNs”: 30/01 – Dia Mundial das Doenças Tropicais Negligenciadas. 2023. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/agir-agora-agir-juntos-investir-em-dtns-30-01-dia-mundial-das-doencas-tropicais-negligenciadas/>. Acesso em: 21 de maio de 2025.

CHOWDHARY, S. *et al.* A Mini Review on Isatin, an Anticancer Scaffold with Potential Activities against Neglected Tropical Diseases (NTDs). **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 5, p. 536, 27 abr. 2022.

DA CONCEIÇÃO, Juliana Rodrigues; LOPES, Cecília Petrilli Gatti; FERREIRA, Elizabeth Igne; EPIFÂNIO, Sabrina; GIAROLLA, Jeanine. Doenças tropicais negligenciadas e racismo sistêmico especialmente no Brasil: dos aspectos socioeconômicos ao desenvolvimento de novos medicamentos. **Acta Tropica**, Vol. 235 ,novembro de 2022, 106654.

DIAS-LOPES, Geovane; CRUZ, Sara Maria Xavier; PEREIRA, Bernardo Acácio Santini; ZABALA-PEÑAFIEL, Anabel; ALVES, Carlos Roberto. Molecular and biochemical approaches of the trypanothione system in *Leishmania* spp.: A key player in parasite resistance to antimonial therapy. **Biochimie**. March 2025.

ECERTIER, Cécile; SALERNO, Alessandra; ANTONELLI, Lorenzo; FIORILLO, Annarita; OCELLO, Riccardo; SEGHETTI, Francesca; CACIOLLA, Jéssica; ULIASSE, Elisa; MASETTI, Matteo; FIORENTINO, Eleonora; ORSINI, Stefania; MUCCIO, Trentina Di; ILARI, Andréa; BOLOGNESI, Maria Laura. Fragment Merging, Growing, and Linking Identify New Trypanothione Reductase Inhibitors for Leishmaniasis. **Journal of Medicinal Chemistry**. Vol. 67, p. 402-419, Issue 1, January 2024.

FENG, Mei; JIN, Yiru; YANG, Sihyung; JOACHIM, Arline M.; NING, Yu; MORI-QUIROZ, Luis M.; FROMM, Jacob; PERERA, Chamani; ZHANG, Kai; WEBOVETZ, Karl A.; WANG, Michael Zhuo. Sterol profiling of *Leishmania* parasites using a new HPLC-tandem mass spectrometry-based method and antifungal azoles as chemical probes reveals a key intermediate sterol that supports a branched ergosterol biosynthetic pathway. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**. Vol. 20, p. 27-42, December 2022.

FERREIRA, Leonardo L.G.; DE MORAES, Josué; ANDRICOPULO, Adriano D. Approaches to advance drug discovery for neglected tropical diseases. **Drug Discovery Today**, Vol. 27, Issue 8, Pages 2278-2287, August 2022.

FREITAS, L. A. B. *et al.* Structural improvement of new thiazolyl-isatin derivatives produces potent and selective trypanocidal and leishmanicidal compounds. **Chemico-Biological Interactions**. Volume 345, 25 August 2021.

HARGROVE, Tatiana Y.; WAWRZAK, Zdzislaw; LIU, Jialin; NES, W. David; WATERMAN, Michael R.; LEPESHEVA, Galina I. Substrate Preferences and Catalytic Parameters Determined by Structural Characteristics of Sterol 14 α -

Demethylase (CYP51) from *Leishmania infantum*. **Journal of biological chemistry**. Vol. 286, p. 26838-26848, Issue 30, 29 July 2011.

HUBER, Paula C.; Maruiama, Cintia H.; ALMEIDA, Wanda P. Glicoproteína-P, resistência a múltiplas drogas (MDR) e relação estrutura-atividade de moduladores. **Revisão**, Quím. Nova 33 (10), 2010.

KHATOON, S. *et al.* Novel coumarin-isatin hybrids as potent antileishmanial agents: Synthesis, *in silico* and *in vitro* evaluations. **Bioorganic Chemistry**. Volume 110, May 2021.

MADIA, V. N.; IALONGO, D.; PATACCHINI, E.; EXERTIER, C.; ANTONELLI, L.; COLOTTI, G.; MESSORE, A.; TUDINO, V.; SACCOLITI, F.; SCIPIONE, L.; ILARI, A.; COSTI, R.; SANTO, R. D. Inhibition of *Leishmania infantum* Trypanothione Reductase by New Aminopropanone Derivatives Interacting with the NADPH Binding Site. **Molecules**. Vol. 28(1), 338, January 2023.
<https://doi.org/10.3390/molecules28010338>.

MARIE, Chelsea; PETRI, William A. Jr. Leishmaniose. **Manual MSD: Versão para profissionais de Saúde**. 2022. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/protozo%C3%A1rios-extraintestinais/leishmaniose>. Acesso em: 20 de mar. 2025.

MEURER, I. R.; COIMBRA, E. S. Doenças tropicais negligenciadas e o seu contexto no Brasil. Revista Editorial, 2022.

MORAES, Bruno Teixeira de. *et al.* Leishmaniose Laríngea. Int. Arch. Otorhinolaryngol. 16 (4), Dezembro 2012. <https://doi.org/10.7162/S1809-97772012000400015>.

MULE, S. N. *et al.* Protein glycosylation in *Leishmania* spp. **Journal Molecular Omics**. 2020. DOI <https://doi.org/10.1039/D0MO00043D>.

NAMBA, A. M.; DA SILVA, V. B., DA SILVA, C. H. T. P. Dinâmica molecular: teoria e aplicações em planejamento de fármacos. **Eclet. Quím.** 33 (4), dez 2008.

NASCIMENTO, Igor José dos Santos; CAVALCANTI, Misael de Azevedo Teotônio; DE MOURA, Ricardo Olimpio. Exploring N-myristoyltransferase as a promising drug target against parasitic neglected tropical diseases. European **Journal of Medicinal Chemistry**. Vol. 258, 5 October 2023, 115550.

NES, W. David; CHAUDHURI, Minu; LEAVER, David J. Druggable Sterol Metabolizing Enzymes in Infectious Diseases: Cell Targets to Therapeutic Leads. **Biomolecules**. 14(3), 249, February 2024.

NEVES, David Pereira. Parasitologia Humana. Editora Atheneu. 13º ed. São Paulo, 2016.

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas. Brasília, D.F.; **Organização Pan-Americana da Saúde**. Segunda edição. 2022. ISBN 978-92-75-72503-0.

OLIVEIRA, Elaine Carvalho *et al.* Pharmacological inhibition of key metabolic pathways attenuates *Leishmania* spp infection in macrophages. **PLoS Negl Trop Dis** 19(1): e0012763, Jan 2025.

Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia y recomendaciones: directrices para el tratamiento de las leishmaniasis en la Región de las Américas. **Rev Panam Salud Publica**. 2023;47:e43. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.43>.

Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Leishmaniose. Brasília, D.F.: Organização Pan-Americana da Saúde, 2020. Disponível em: [https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose#:~:text=Se%20n%C3%A3o%20tratada%2C%20pode%20levar,boca%2C%20podendo%20causar%20grave%20incapacidade](https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose#:~:text=Se%20n%C3%A3o%20tratada%2C%20pode%20levar,boca%2C%20podendo%20causar%20grave%20incapacidade.). Acesso em: 03 de mar. de 2025.

PAL, R. *et al.* Synthetic product-based approach toward potential antileishmanial drug development. **European Journal of Medicinal Chemistry**. Volume 263, 5 January 2024.

PAVIA, Donald L.; LAMPIMAN, Gary M.; KRIZ, George S.; VYVYAN, James R. Introdução à espectroscopia. Cengage Learning. 4^o ed., 2010.

PINZI, L.; RASTELLI, G. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 18, 2019.

RIVIÈRE, Frédéric; DIAN, Cyril; DUTHEIL, Rémi F.; MONASSA, Paul; GIGLIONE, Carmela; MEINNEL, Thierry. Novel, tightly structurally related N-myristoyltransferase inhibitors display equally potent yet distinct inhibitory mechanisms. **Structure**. Vol. 32, p. 1737-1750.e3, Issue 10, 3 October 2024.

ROCHA, S. I. P.; FERNANDES, V. B.; DA SILVA, W. M. B.; FROTA, L. S.; GARCIA, A. R.; SPÍNDOLA, F. F. S. S.; ROBERTO, C. H. A.; DE SOUZA, V. M. R.; RODRIGUES, K. A. da F.; RODRIGUES, I. de A.; MARINHO, E. S.; MARINHO, M. M.; VILA-NOVA, N. S.; DE MORAIS, S. M. Antileishmanial activity of hesperetin on *Leishmania donovani*, *in vitro* and *in silico* inhibition of acetylcholinesterase and investigation of the targets sterol C-24 reductase and N-myristoyltransferase. **Experimental Parasitology**. Vol. 270, March 2025, 108903.

ROGNAN, D. The impact of *in silico* screening in the discovery of novel and safer drug candidates. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 175, p. 47–66, 2017.

SABT, Ahmed; ELDEHNA, Wagdy M.; IBRAHIM, Tamer M.; BEKHIT, Adnan A. Bekhit; BATRAN, Rasha Z. New antileishmanial quinoline linked isatin derivatives targeting DHFR-TS and PTR1: Design, synthesis, and molecular modeling studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**. Vol. 246, 15 January 2023, 114959.

SABE, V. T.; NTOMBELA, T.; JHAMBHA, L. A.; MAGUIRE, G. E. M.; GOVENDER, T.; NAICKER, T.; KRUGER, H. G. Current trends in computer aided drug design and a highlight of drugs discovered via computational techniques: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 224, p. 113705, 2021.

SANTOS, V. L. dos A.; GONSALVES, A. de A.; ARAUJO, C. R. M. Abordagem didática para o desenvolvimento de moléculas bioativas: regra dos cinco de lipinski e preparação de heterociclo 1,3,4-oxadiazol em forno de micro-ondas doméstico. **Educação, Quím. Nova** **41 (1)**, Jan 2018.

SILVA, B. V. Isatin, a Versatile Molecule: Studies in Brazil. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. Vol. 24 (5), May 2013.

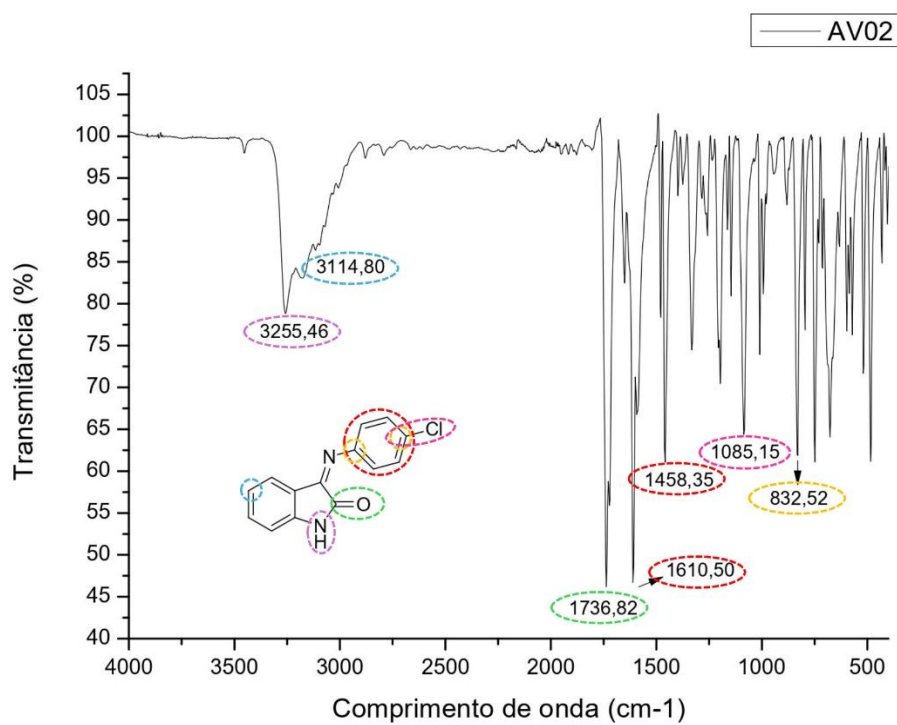
TOPLISS, J. G. Utilization of operational schemes for analog synthesis in drug design. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 10, p. 1006–1011, 1972.

VIANA, Mayara Turetta Barcelos; DOS SANTOS, Viviane Marinho. Desafios Da Terapêutica Da Leishmaniose: Limitações Atuais E Perspectivas Futuras. **Brazilian journal of implantology and health sciences**. 2024. ISSN 2674-88169.

WATERMAN, Michael R.; LEPESHEVA, Galina I. Sterol 14 α -demethylase, an abundant and essential mixed-function oxidase. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. Vol. 338, p. 418-422, Issue 1, 9 December 2005.

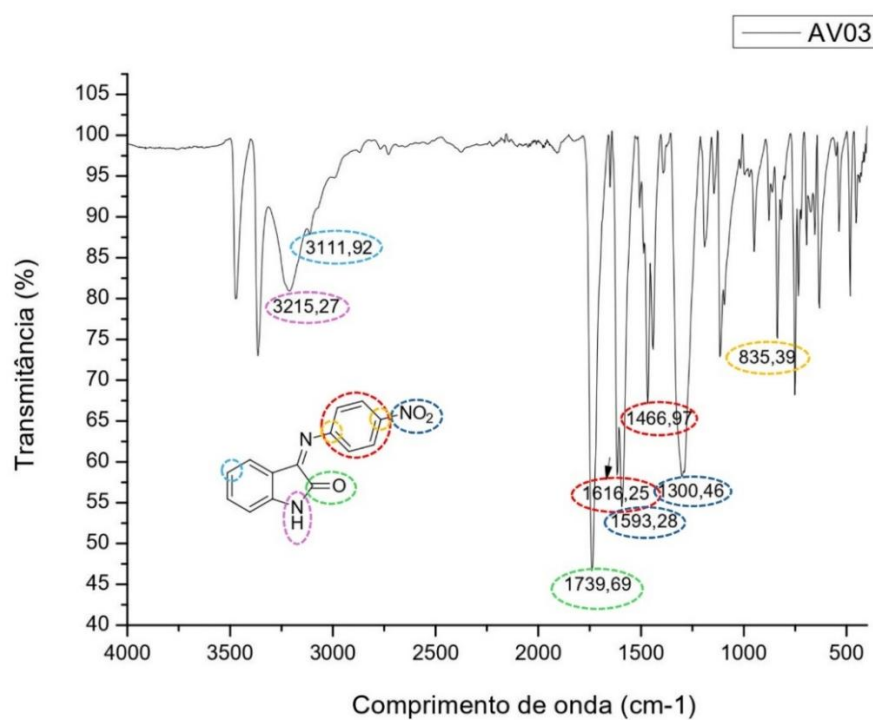
APÊNDICES

Apêndice A – Espectroscopia de Infravermelho do AV-02



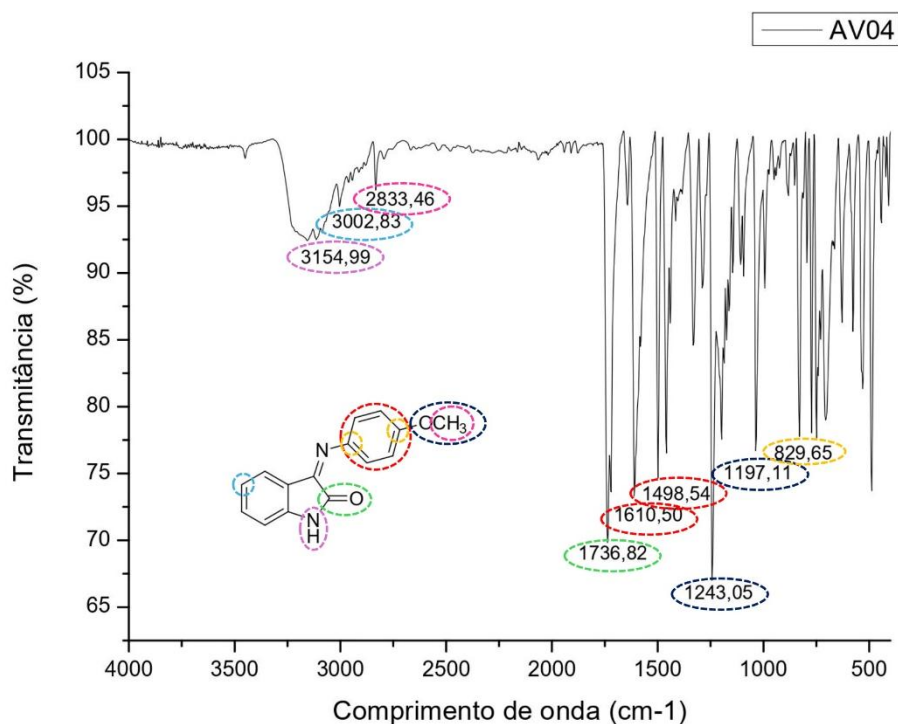
Fonte: Autoria própria (2025).

Apêndice B – Espectroscopia de Infravermelho do AV_03



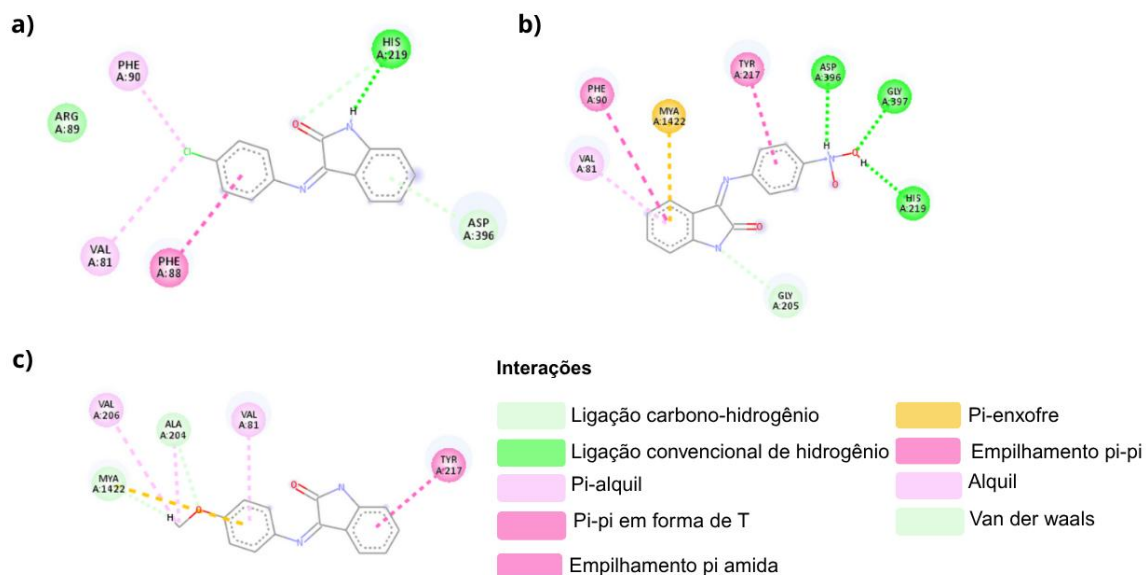
Fonte: Autoria própria (2025).

Apêndice C – Espectroscopia de Infravermelho AV-04



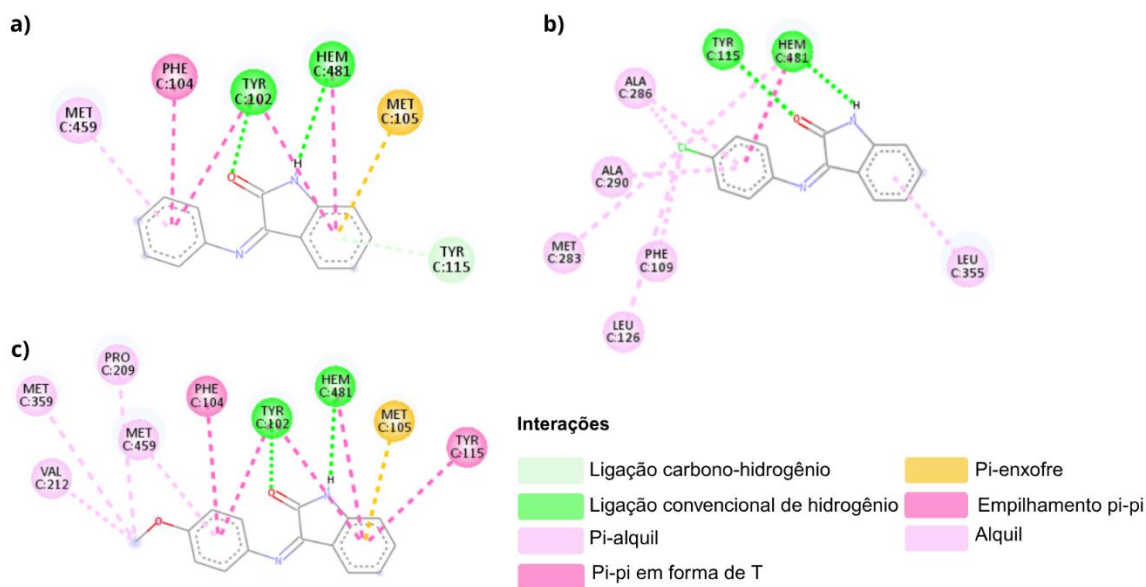
Fonte: Autoria própria (2025).

Apêndice D – Complexos com *N*-miristoiltransferase (ID: 2WSA) com a) AV-02; b) AV-03 e c) AV-04



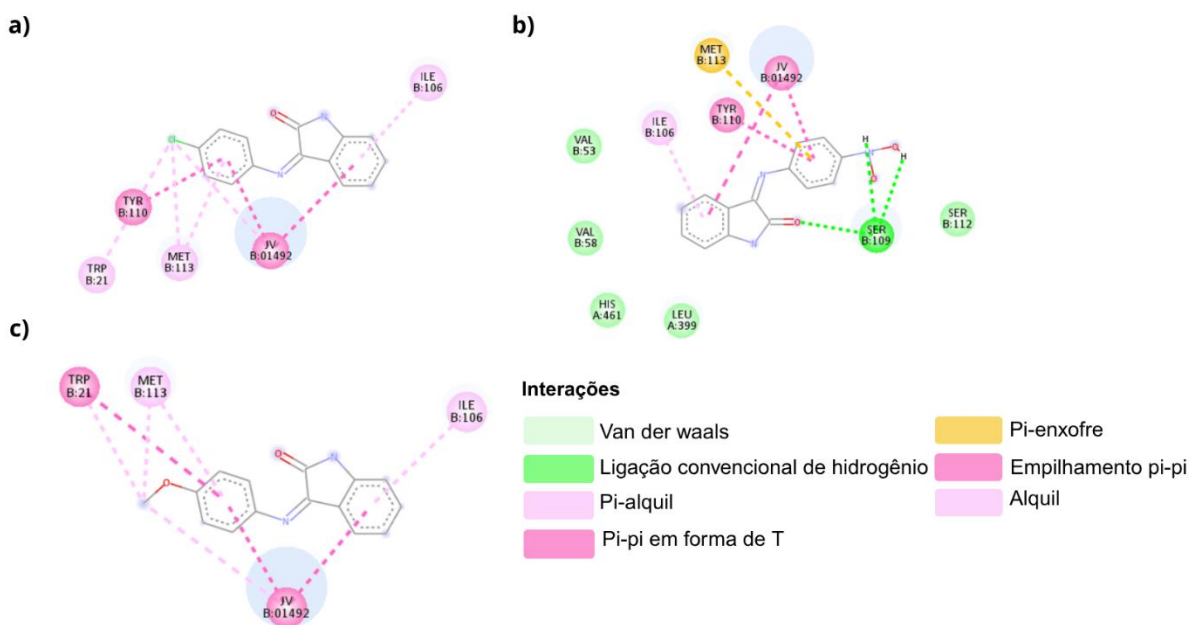
Fonte: Autoria própria (2025).

Apêndice E – Complexos com estero1 14-alfa desmetilase (ID: 3LD4) com a) AV-01; b) AV-02 e c) AV-04



Fonte: Autoria própria (2025).

Apêndice F – Complexo com tripanotona redutase (ID: 4APN) com a) AV-02; b) AV-03 e c) AV-04



Fonte: Autoria própria (2025).