

Fármacos oncológicos utilizados no tratamento de doenças parasitárias: uma abordagem baseada na plataforma Cortellis Drug Discovery Intelligence

Oncological Drugs Used in the Treatment of Parasitic Diseases: an approach based on the Cortellis Drug Discovery Intelligence Platform

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17738654>

Felipe C. R. de Souza^{1,*}

Samanta E. T. Borborema²

1 Graduado em Biologia pelo Centro Universitário Fundação Santo André (FSA). Doutorando no Núcleo de Pesquisa em Doenças Negligenciadas (NPDN) da Universidade Guarulhos, Guarulhos – SP, 07020-071, Brasil. E-mail: souza.fcr@outlook.com (autor correspondente)

2 Doutora em Tecnologia Nuclear pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. Diretora Técnica do Núcleo de Parasitoses Sistêmicas do Instituto Adolfo Lutz – SP, 01246-000, Brasil. E-mail: samanta.borborema@ial.sp.gov.br

RESUMO

Introdução: Diversos compostos oncológicos apresentam características farmacológicas com potencial de aplicação no tratamento de doenças parasitárias. O uso de ferramentas tecnológicas e bancos de dados especializados amplia as possibilidades do reposicionamento de fármacos, acelerando a descoberta de novas terapias para doenças tropicais negligenciadas. **Objetivo:** Identificar compostos oncológicos em fase clínica com atividade contra doenças parasitárias, utilizando a plataforma Cortellis Drug Discovery Intelligence (CDDI). **Método e Resultados:** Foram encontrados 8 compostos oncológicos em estágios clínicos através de uma pesquisa booleana no CDDI, que tiveram seus mecanismos de ação brevemente discutidos. **Conclusão:** A ação multifacetada dos fármacos, que inclui a modulação da resposta imunológica, a regulação do metabolismo celular e a interferência em diversas vias de sinalização, confere uma versatilidade promissora contra diferentes espécies de parasitos.

Palavras-chave: Reposicionamento de Medicamentos. Antineoplásicos. Antiparasitários. Armazenamento e Recuperação da Informação.

ABSTRACT

Introduction: Several oncologic compounds exhibit pharmacological properties with potential applications in the treatment of parasitic diseases. The use of technological tools and specialized databases broadens the possibilities for drug repurposing, accelerating the discovery of new therapies for neglected tropical diseases. **Aim:** To identify clinical-stage oncologic compounds with activity against parasitic diseases using the Cortellis Drug Discovery Intelligence (CDDI) platform.. **Method and Results:** Eight clinical-stage oncologic compounds were identified through a Boolean search in CDDI, and their mechanisms of action were briefly discussed. **Conclusion:** The multifaceted action of these drugs—including modulation of the immune response, regulation of cellular metabolism, and interference with various signaling pathways—offers promising versatility against different parasite species.

Keywords: Drug Repositioning. Antineoplastic Agents. Antiparasitic Agents. Information Storage and Retrieval.



1. INTRODUÇÃO

Globalmente, o câncer configura como uma das principais ameaças à saúde pública. Estima-se que mais de 50 mil novos casos são diagnosticados, enquanto cerca de 27 mil pessoas morrem em decorrência da doença. As projeções para as próximas décadas são igualmente alarmantes: até 2040, estima-se que ocorram mais de 28 milhões de novos casos, resultando em cerca de 16 milhões de óbitos em todo o mundo (Liu et al., 2024). Esse cenário tem mantido a pesquisa oncológica entre as áreas da ciência biomédica que mais recebem investimentos. Anualmente, milhares de artigos são publicados, na tentativa de descrever novos mecanismos moleculares, ou de desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes (Yuzhalin, 2024).

Em contrapartida, as doenças tropicais negligenciadas (DTNs) compreendem um grupo heterogêneo de enfermidades de epidemiologia complexa, incluindo infecções causadas por helmintos e protozoários, que afetam desproporcionalmente as populações mais vulneráveis do mundo — especialmente aquelas residentes em comunidades remotas e em situação de vulnerabilidade social. Essas doenças contribuem para a perpetuação de ciclos intergeracionais de pobreza, com impactos negativos sobre a saúde, o bem-estar social e o desenvolvimento econômico de comunidades inteiras. Em 2023, estimou-se que aproximadamente 1,495 bilhão de pessoas necessitavam de intervenções contra DTNs (OMS, 2025).

No entanto, como o próprio nome sugere, as doenças tropicais negligenciadas continuam a receber investimentos significativamente inferiores em pesquisa, especialmente quando comparadas a enfermidades de maior visibilidade global, como o câncer. Como resultado, a maioria das infecções parasitárias clinicamente relevantes permanece com disparidade no interesse e no investimento global, em comparação com doenças mais prevalentes em países desenvolvidos (Maurice et al., 2020).

Nesse contexto, uma das estratégias promissoras é o reposicionamento de fármacos, que consiste em encontrar novos usos terapêuticos para medicamentos existentes. A abordagem permite que compostos avancem de forma mais ágil entre as fases pré-clínicas e clínicas no tratamento de uma nova patologia, uma vez que seus perfis de segurança, farmacocinética e toxicidade já são, em grande parte, conhecidos. Como consequência, há uma redução significativa no tempo, nos custos e nos riscos envolvidos no desenvolvimento de novos tratamentos (Oprea & Mestres, 2012; Kulkarni et al., 2023).

Sabe-se que diversos compostos oncológicos apresentam características que podem ser aproveitadas no tratamento de doenças parasitárias. Dentre essas propriedades, destaca-se a capacidade de inibir a proliferação celular por meio do bloqueio de sistemas essenciais, como os microtúbulos, afetando tanto células tumorais quanto organismos parasitários. Esse mecanismo de ação é observado, por exemplo, com os fármacos albendazol e mebendazol, que demonstram eficácia em ambos os contextos terapêuticos (Chai, Jung e Hong, 2021).

Outra propriedade interessante é a capacidade de atuar sobre alvos moleculares conservados, como as quinases, que funcionam como enzimas reguladoras do ciclo celular. Essa característica permite o reposicionamento de inibidores originalmente desenvolvidos para o tratamento do câncer, adaptando-os para interferir em enzimas homólogas presentes em parasitos, com potencial de alcançar maior seletividade e menor toxicidade às células humanas (Koike et

al., 2022). Além disso, compostos oncológicos podem modular vias metabólicas específicas, como o metabolismo de poliaminas — essencial para a sobrevivência e proliferação tanto de células neoplásicas quanto de protozoários parasitos (Müller e Walter, 2001). Por fim, a capacidade de estimular respostas imunes ou de atuar em múltiplos alvos celulares são características valorizadas tanto em terapias oncológicas quanto antiparasitárias, ampliando o potencial de reposicionamento desses compostos (Isah et al., 2016; Bruno et al., 2025).

Com a crescente quantidade de fármacos para diferentes usos, pesquisas destacam a importância do uso de ferramentas tecnológicas, como triagens baseadas em bibliotecas de compostos para identificar candidatos promissores, sugerindo que bancos de dados robustos podem ser úteis nesse processo (Liu e Quinn, 2019; Rao et al., 2023).

A fim de identificar compostos promissores, este estudo tem como objetivo utilizar a plataforma Cortellis Drug Discovery Intelligence (CDDI), para realizar uma revisão de fármacos oncológicos que podem ser utilizados no tratamento de doenças parasitárias.

2. MÉTODO

Foi utilizado o banco de dados Cortellis Drug Discovery Intelligence (CDDI), da Clarivate Analytics, para pesquisar o uso de compostos oncológicos no tratamento de doenças parasitárias. O CDDI contém uma coletânea com mais de 300.000 moléculas e compostos biológicos de interesse terapêutico para câncer, em sua biblioteca virtual.

Para a coleta das informações, a busca foi realizada no campo de pesquisa avançada, dentro da categoria "Drugs & Biologics", com o objetivo de identificar compostos bioativos registrados na plataforma, com base em condições específicas. Os dados selecionados foram filtrados para incluir compostos que atingiram marcos comprovados na oncologia e que apresentam um status de desenvolvimento antiparasitário, comprovado em fases clínicas até o primeiro semestre de 2025. Para isso, foram aplicadas as seguintes condições booleanas de pesquisa:

(Milestone Condition: [Cancer]) AND (Development Status Condition: [Infection, helminthic] OR [Infection, protozoal]) AND Highest Phase: [Clinical] OR [Phase I] OR [Phase I/II] OR [Phase II] OR [Phase II/III] OR [Phase III] OR [Launched]

As seleções foram realizadas com base em filtros específicos, seguindo as descrições de filtros fornecidas pela própria plataforma:

1. Condition: Neste nível, o termo "Condition" está diretamente associado a um produto quando este se destina ao diagnóstico ou tratamento de uma condição. Todos os medicamentos e produtos biológicos presentes na base de dados Cortellis Drug Discovery Intelligence estão associados a uma condição, sendo esta a forma mais ampla de pesquisa, que inclui tanto medicamentos em fase de descoberta (teste biológico) quanto os que estão na linha de desenvolvimento clínico.
2. Development Status Condition: Após a entrada de um medicamento na linha de desenvolvimento, ele é associado a uma condição de status de desenvolvimento. A pesquisa por Development Status Condition

restringe-se a medicamentos para os quais foi reportada atividade de desenvolvimento, excluindo aqueles que ainda estão em testes biológicos.

3. Milestone Condition: O nível mais detalhado, relacionado aos marcos do desenvolvimento de um medicamento para uma condição específica. A pesquisa por Milestone Condition identifica os medicamentos que já atingiram certos marcos em seu pipeline, sendo categorizado por empresas e se encontrando em aprovação para uso humano.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo foram encontrados 8 compostos oncológicos em estágios clínicos (Fig. 1), que possuem desenvolvimento para tratamentos parasitários. A seguir, são detalhados brevemente os principais achados no CDDI, conforme os compostos encontrados.

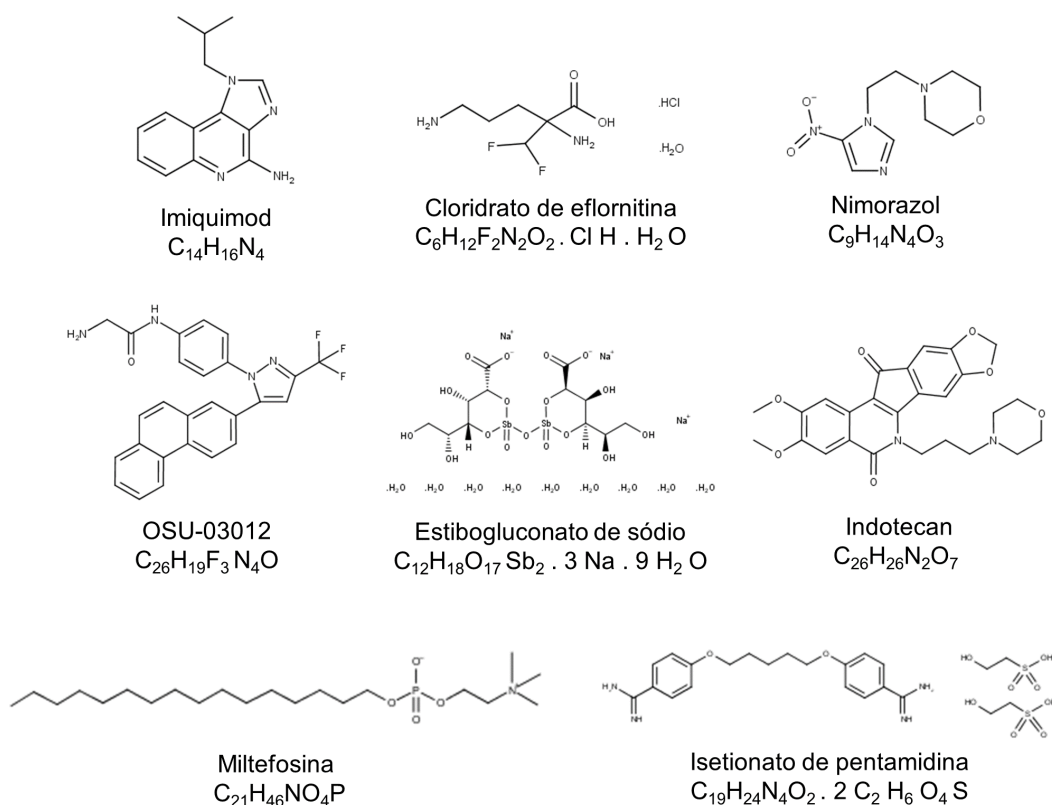


Figura 1. Opções terapêuticas para tratamentos oncológicos e parasitários.
 Fonte: adaptado do CDDI.

3.1. Miltefosina

A miltefosina foi indicada no CDDI como um medicamento de múltiplas propriedades terapêuticas, atuando como inibidor da angiogênese e modulador da hipóxia (HIFs: Hypoxia-inducible factors) em tumores. Embora seu mecanismo de ação não envolva diretamente receptores Toll-Like ou interferons, tem demonstrado efeitos significativos no tratamento de câncer de mama. Na área antiparasitária, possui principalmente ação contra leishmanioses, amebíases e esquistossomose.

Na leishmaniose, seu mecanismo de ação está relacionado a modulação da resposta imune do hospedeiro e atinge diretamente o protozoário. O principal efeito ocorre pela interferência na síntese de fosfatidilcolina, um componente importante nas membranas celulares do parasito, levando à disfunção (Dorlo et al., 2012; Benaim & Paniz-Mondolfi, 2024; Soto & Soto, 2006). Além disso, a miltefosina desestabiliza a homeostase do cálcio intracelular, afetando organelas como mitocôndrias e acidocalcisomos, o que resulta em estresse celular e consequente morte do parasito (Benaim & Paniz-Mondolfi, 2024; Pinto-Martínez et al., 2017). A capacidade de induzir uma resposta imune do tipo Th1, é dada pelo aumento da produção de citocinas como IFN- γ e IL-12 (Palić et al., 2019).

A miltefosina também atua no tratamento da amebíase, especialmente em infecções causadas por *Acanthamoeba* spp. e *Naegleria fowleri*, por meio de sua ação como um composto alquilfosfocolina que interfere nas membranas celulares e processos metabólicos essenciais do protozoário, levando à morte do parasito (Aichelburg et al., 2008; Muhammad et al., 2022; Latifi, 2020; Cope et al., 2016). Estudos *in vitro* demonstram que a miltefosina é capaz de erradicar uma alta porcentagem de amebas em diferentes concentrações, sendo eficaz tanto contra formas trofozoíticas quanto císticas de *Acanthamoeba* (Muhammad et al., 2022; Latifi et al., 2023).

Apesar de sua eficácia, a miltefosina apresenta baixa penetração no sistema nervoso central, o que pode limitar sua ação em casos de encefalite amebiana, já que as concentrações no líquido são muito inferiores às plasmáticas (Monogue & Prokesch, 2019; Monogue et al., 2019). Em casos clínicos, tem sido utilizada como parte de esquemas combinados, mostrando sucesso em alguns pacientes imunocomprometidos com infecções disseminadas (Aichelburg et al., 2008; Brondfield et al., 2017). O uso de formulações nanoestruturadas pode aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade para células do hospedeiro (Muhammad et al., 2022). No geral, a miltefosina é considerada uma opção terapêutica promissora para amebíase de difícil tratamento, embora mais estudos sejam necessários para otimizar sua administração e eficácia em infecções do sistema nervoso central (Monogue & Prokesch, 2019; Monogue et al., 2019; Muhammad et al., 2022; Brondfield et al., 2017).

A atuação na esquistossomose é devido aos danos severos à membrana superficial (tegumento) dos vermes adultos de *Schistosoma mansoni* (Eissa et al., 2011; Bertão et al., 2012). Esse efeito é rápido e dependente da concentração, sendo caracterizado por descamação do tegumento, formação de bolhas, erosão e surgimento de orifícios na superfície do verme (Bertão et al., 2012). Esse efeito pode auxiliar na exposição de antígenos, facilitando o reconhecimento e ataque pelo sistema imunológico do hospedeiro (El-Faham et al., 2017). Estudos em modelos animais mostram que a administração oral de miltefosina reduz significativamente a carga parasitária, o tamanho dos granulomas hepáticos e melhora a patologia do fígado, com eficácia contra

diferentes estágios do ciclo de vida do *Schistosoma* (Eissa et al., 2011; Eissa et al., 2015; El-Moslemany et al., 2016). Formulações em nanocápsulas lipídicas potencializam a ação da miltefosina, permitindo eficácia com dose única e maior direcionamento ao tegumento do parasito (Eissa et al., 2015; El-Moslemany et al., 2016). Sua atividade chega a atingir ovos, larvas e até mesmo os caramujos hospedeiros intermediários, sugerindo um potencial amplo no controle da esquistossomose (Eissa et al., 2011).

Por sua ação multifacetada, a miltefosina é considerada uma opção terapêutica promissora, especialmente em casos resistentes a tratamentos convencionais (Dorlo et al., 2012; Soto & Soto, 2006). Como a droga é administrada por via oral, apresenta boa eficácia em diferentes formas clínicas e é geralmente bem tolerada pelos pacientes, embora efeitos gastrointestinais sejam comuns (Dorlo et al., 2012; Ware et al., 2020; Soto & Soto, 2006).

3.2. Imiquimod

O imiquimod foi associado no CDDI pela atuação no receptor Toll-Like 7 (TLR7) e à modulação da resposta imune, especialmente no direcionamento de macrófagos associados a tumores (TAMs) e na indução de interferon (subtipo não especificado), que parecem favorecer a polarização de macrófagos para o fenótipo M1, o que pode também contribuir para a eliminação de células tumorais. Ou seja, o imiquimod atua como um modulador de transdução de sinal, influenciando a ativação de vias imunológicas e promovendo a resposta antitumoral. Em estudos clínicos e experimentais, tem mostrado potencial no tratamento de vários tipos de câncer, incluindo câncer de bexiga, câncer de mama e câncer de pele.

Também atua no tratamento da leishmaniose, principalmente como um imunomodulador, estimulando a resposta imune do organismo contra o protozoário. Ao ativar macrófagos, promove a produção de óxido nítrico e citocinas pró-inflamatórias, como TNF, que ajudam a eliminar o parasito das células infectadas (Buates & Matlashewski, 1999; Hajj et al., 2018; Melo et al., 2023). A ativação induzida da via do receptor Toll-Like 7 (TLR-7) e a via do fator nuclear kappa B (NF- κ B), desencadeiam uma resposta imune do tipo Th1, considerada protetora contra patógenos (Hajj et al., 2018; Mehravaran et al., 2019).

Estudos clínicos mostram que o imiquimod, quando usado em combinação com antimoniais, como o antimoniato de meglumina, nas leishmanioses, acelera a cicatrização das lesões, melhora a qualidade das cicatrizes e aumenta as taxas de cura, especialmente em casos resistentes ao tratamento convencional (Arevalo et al., 2001; Miranda-Verástegui et al., 2005; Arevalo et al., 2007). Seu uso isolado pode levar a melhora temporária, mas a combinação com outros medicamentos é mais eficaz e reduz o risco de recidiva (Arevalo et al., 2007; Al-Mutairi et al., 2009). Além disso, apresenta baixa toxicidade em células humanas e pode ser considerado uma alternativa ou adjuvante promissora (Melo et al., 2023; Hajj et al., 2018).

3.3. Cloridrato de eflornitina

O cloridrato de eflornitina é um composto terapêutico que atua como inibidor da arginase e da ornitina descarboxilase 1 (ODC1), enzimas chave no metabolismo dos aminoácidos. O efeito inibitório sobre a arginase pode interferir na síntese de poliaminas e no metabolismo celular, enquanto a inibição da ODC1 afeta diretamente a proliferação celular, sendo crucial para a progressão tumoral.

Deste modo, este medicamento tem sido investigado em diversos tipos de câncer, incluindo astrocitoma anaplásico, câncer de bexiga, câncer cerebral, câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC), câncer de pâncreas, próstata, estômago, glioblastoma multiforme, glioma, neuroblastoma e carcinoma de pele, mostrando promissores efeitos antitumorais. Além disso, o cloridrato de eflornitina tem um papel estabelecido no tratamento da tripanossomíase africana (doença do sono), destacando sua versatilidade terapêutica. Seu potencial em combater múltiplos tipos de câncer, especialmente aqueles associados a alterações no metabolismo de poliaminas, reflete sua importância como estratégia terapêutica emergente.

A eflornitina é considerada um fármaco tripanostático, ou seja, impede o crescimento do parasito, mas não o elimina rapidamente, exigindo esquemas de administração prolongados e em altas doses (Burri & Brun, 2003). Inibe de forma irreversível a enzima ornitina descarboxilase, essencial para a síntese de poliaminas no *Trypanosoma brucei gambiense*, bloqueando a proliferação do parasito e levando à sua morte, sendo especialmente eficaz na fase tardia da doença, quando o sistema nervoso central já está acometido (Burri & Brun, 2003; Boberg et al., 2021).

A droga é administrada por via intravenosa, geralmente em combinação com nifurtimox, o que aumenta a eficácia e reduz a toxicidade em relação à monoterapia (Priotto et al., 2009; Hidalgo et al., 2021). Entretanto, a resistência à eflornitina pode ocorrer por mutações no transportador de aminoácidos responsável pela entrada do fármaco no parasito (Kasozi et al., 2022). A eflornitina é pouco eficaz contra *T. brucei rhodesiense* devido à rápida renovação da enzima alvo nesse subtipo (Burri & Brun, 2003).

3.4. Isetionato de pentamidina

O isetionato de pentamidina é citado no CDDI como um inibidor das fosfatases PRL (Phosphatases of Regenerating Liver) e modulador da transdução de sinais celulares, atuando na regulação de proteínas tirosina fosfatases. Esses mecanismos interferem diretamente em vias associadas ao crescimento e à diferenciação celular. No contexto oncológico, essas propriedades conferem ao composto potencial terapêutico no tratamento de diversos tipos de câncer, incluindo câncer de vias biliares, colorretal, hepático, pulmonar, ovariano, pancreático, digestivo-gastrointestinal e melanoma. Já na área de doenças parasitárias, o isetionato de pentamidina possui um histórico comprovado de eficácia no tratamento da leishmaniose e da tripanossomíase africana.

Na leishmaniose, interfere em processos metabólicos essenciais do protozoário, embora o mecanismo exato ainda não seja totalmente elucidado (Zhang et al., 2025). Acredita-se que a pentamidina afete a síntese de DNA, RNA, proteínas e a função mitocondrial do parasito, comprometendo sua sobrevivência (Zhang et al., 2025). O medicamento é administrado principalmente por via intramuscular e tem se mostrado eficaz tanto em leishmaniose cutânea quanto visceral, com taxas de cura variando de 74% a 96% dependendo do regime de doses e da espécie de *Leishmania* envolvida (Piccica et al., 2021; Gadelha et al., 2018; Soto et al., 1994; Soto-Mancipe et al., 1993).

Protocolos com menos doses tendem a apresentar menos efeitos adversos, mantendo boa eficácia, especialmente em casos leves a moderados de leishmaniose cutânea (Gadelha et al., 2018; Heleine et al., 2023; Roussel et

al., 2006). Por isso, é considerada uma alternativa importante quando os tratamentos de primeira linha, como os antimoniais, falham ou não podem ser utilizados devido a efeitos adversos em leishmanioses (Piccica et al., 2021; Hellier et al., 2000). Apesar do perfil de segurança ser geralmente aceitável, podem ocorrer efeitos colaterais como arritmias, hipoglicemia e, raramente, diabetes irreversível, sendo importante o monitoramento durante o tratamento (Piccica et al., 2021; Soto et al., 1994; Soto-Mancipe et al., 1993).

Além disso, a pentamidina também é utilizada no tratamento da fase inicial (hemolinfática) da tripanossomíase africana, quando os parasitos *Trypanosoma brucei* estão restritos ao sangue e à linfa (Wéry, 1994; Bouteille et al., 2003; Singh-Grewal et al., 2016). Seu mecanismo de ação envolve a entrada ativa na célula do parasito, onde interfere em processos essenciais, como a síntese de DNA, RNA, proteínas e fosfolipídios, levando à morte do parasito (Singh-Grewal et al., 2016). Afeta rapidamente a viabilidade e a motilidade dos tripomastigotas, o que é um indicativo de sua eficácia tripanocida (Van Genderen et al., 2021).

Entretanto o composto não atravessa bem a barreira hematoencefálica, não sendo eficaz na fase neurológica da doença, quando o sistema nervoso central já está acometido (Sanderson et al., 2019; Wéry, 1994). Devido a este fato, novas formulações, como nanopartículas direcionadas têm sido estudadas para aumentar a eficácia, reduzir a dose necessária e superar mecanismos de resistência, permitindo que a pentamidina entre nos parasitos por endocitose e não apenas por transportadores de membrana, o que pode contornar mutações que conferem resistência (Unciti-Broceta et al., 2015; Arias et al., 2015).

3.5. Nimorazol

O nimorazol é destacado no CDDI por suas propriedades terapêuticas, que incluem a capacidade de induzir danos no DNA e atuar em condições de hipóxia, o que pode ser explorado em diversos contextos clínicos. No tratamento oncológico, tem se mostrado eficaz em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, especialmente no carcinoma de células escamosas, ao promover dano genético e morte celular em células tumorais. Sua ação em ambientes hipoxêmicos, frequentemente presentes em tumores sólidos, pode contribuir para a redução da viabilidade celular e a limitação do crescimento tumoral.

No campo da parasitologia, se destaca como um derivado nitroimidazólico eficaz no tratamento da tricomoniase por *Trichomonas vaginalis*, com propriedades terapêuticas semelhantes ao metronidazol. Seu mecanismo de ação envolve a redução do grupo nitro em ambientes anaeróbios dentro do parasito, gerando radicais livres tóxicos que danificam o DNA e outras estruturas celulares essenciais (Raether e Hänel, 2003). Estudos clínicos demonstram que o nimorazol apresenta uma boa eficácia e aceitação pelos pacientes (Hayward e Roy, 1976; Saeed, Roy e Huq, 1980; Roy, Laird, Heasman, 1975; Chung et al., 1992). Por ser livre de efeitos colaterais significativos, pode ser uma alternativa mais viável no tratamento da tricomoniase, especialmente em pacientes com intolerância ao metronidazol (Roy et al., 1975; Saeed, Roy e Huq, 1980).

3.6. Estibogluconato de sódio

O estibogluconato de sódio é mencionado no CDDI como um inibidor da proteína tirosina fosfatase e modulador da transdução de sinal celular. Seu mecanismo de ação interfere na regulação de vias de sinalização envolvidas no

crescimento celular. Na oncologia, tem mostrado resultados no tratamento de leucemia mieloide aguda e outros tipos de cânceres sólidos, pois afeta as vias de sinalização essenciais para a proliferação e sobrevivência das células tumorais.

Na parasitologia, é utilizado no tratamento da leishmaniose, tanto na forma cutânea quanto visceral. O fármaco atua diretamente no protozoário, além de potencializar a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) por células fagocitárias. Isso ocorre por meio da inibição das fosfatases de tirosina (PTPases), o que resulta no aumento da fosforilação de proteínas e na amplificação das respostas a citocinas, fortalecendo a resposta imunológica e aumentando a capacidade do organismo de eliminar o parasita (Rais et al., 2000; Pathak e Yi, 2001).

O estibogluconato de sódio pode ser administrado por via sistêmica (intravenosa ou intramuscular) ou intralesional, mostrando-se eficaz em diferentes formas clínicas da leishmaniose, com taxas de cura que podem ultrapassar 90% (Aronson et al., 1998; Llanos-Cuentas et al., 1997; Ballou et al., 1987). Novas formulações, como lipossomas para aplicação tópica, demonstraram maior penetração na pele, maior eficácia na redução da carga parasitária e menor toxicidade local (Dar et al., 2018; Dar et al., 2020).

Apesar de sua eficácia, o uso do fármaco pode estar associado a efeitos adversos severos, como dor no local da aplicação, pancreatite e alterações hematológicas. Esses efeitos são relativamente comuns e exigem monitoramento contínuo durante o tratamento (Tilahun-Zewdu et al., 2022; Aronson et al., 1998).

3.7. OSU-03012

Trata-se de um composto multifuncional que atua como inibidor de várias proteínas e vias celulares essenciais para a sobrevivência e proliferação celular. Entre seus alvos, destacam-se a inibição da proteína quinase 1 dependente de 3-fosfoinositídeo (PDK1), da acetil-coenzima A sintetase (em fungos), das proteínas de choque térmico 70 (HSP70) e 90 (HSP90), além da serina/treonina-proteína quinase PKH2 (também em fungos), modulando assim a transdução de sinal celular.

O OSU-03012 tem demonstrado potencial terapêutico no tratamento de tumores sólidos e linfomas, uma vez que a inibição dessas proteínas pode induzir apoptose em células tumorais, interferindo diretamente na progressão do câncer. Além disso, o composto está sendo investigado para o tratamento da leishmaniose, ampliando seu potencial terapêutico para doenças infecciosas.

Atualmente, o composto encontra-se em fase de desenvolvimento clínico inicial para o tratamento de tumores sólidos avançados e linfomas, e está sendo avaliado em estudos pré-clínicos para o tratamento de doenças infecciosas, como a leishmaniose. Esses testes estão sendo conduzidos nos laboratórios da Ohio State University, com informações limitadas disponíveis na literatura (CDDI, 2025).

3.8. Indotecan

O indotecan foi localizado no CDDI como inibidor da topoisomerase I de DNA, que é uma enzima essencial para o processo de replicação e transcrição do material genético. Ao interferir na função dessa enzima, o indotecan induz quebras no DNA, resultando em morte celular, especialmente em células tumorais. Este mecanismo de ação tem mostrado grande potencial terapêutico

no tratamento de diversos tipos de neoplasias, incluindo câncer de mama, câncer colorretal, glioma, linfoma, neuroblastoma, feocromocitoma, sarcoma de Ewing e tumores sólidos em geral.

Em *Leishmania*, observa-se uma inibição enzimática similar, tendo como alvo a topoisomerase IB do DNA, impedindo o relaxamento do DNA superenrolado e levando ao acúmulo de quebras no DNA que, consequentemente, causam a morte do parasito. Por sua versão ser estruturalmente distinta da enzima humana, ela se torna um alvo seletivo para o fármaco. Estudos em modelos murinos demonstraram que o indotecan foi capaz de reduzir em mais de 80% a carga parasitária no baço e fígado de camundongos infectados, indicando uma alternativa para o tratamento da leishmaniose visceral, por ser mais ativo do que outros compostos da mesma classe em testes *in vitro* e *in vivo* (Balaña-Fouce et al., 2012).

3.9. Limitações

Embora o Cortellis Drug Discovery Intelligence (CDDI) ofereça uma base de dados abrangente e confiável, esta pesquisa apresenta limitações relacionadas à possível ausência de artigos não indexados na plataforma, à falta de algumas *tags* ou classificações específicas, e à recuperação parcial de informações devido aos filtros e palavras-chave utilizados. Outro ponto a ser considerado é que o CDDI é uma plataforma paga, exigindo o uso de login individual ou a vinculação a uma instituição com acesso autorizado. No contexto brasileiro, o acesso ao CDDI é frequentemente concedido pela CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), por meio do sistema de acesso remoto CAFE (Comunidade Acadêmica Federada), a alunos matriculados em programas específicos, com a duração do acesso limitada ao período da pesquisa em um programa de auxílio.

4. CONCLUSÃO

Compostos oncológicos em fases de pesquisa clínica demonstram um amplo potencial terapêutico que vai além do tratamento do câncer, estendendo-se a doenças parasitárias. Sua ação multifacetada, que inclui a modulação da resposta imunológica, a regulação do metabolismo celular e a interferência em diversas vias de sinalização, confere a esses fármacos uma versatilidade promissora. Essa diversidade de mecanismos de ação sugere que tais compostos podem beneficiar pacientes com uma vasta gama de patologias, abrindo caminho para novas estratégias de reposicionamento farmacológico.

No entanto, a translação desses achados para a prática clínica enfrenta desafios significativos. Fatores como efeitos adversos, toxicidade, desenvolvimento de resistência terapêutica, custo de produção, métodos de *drug delivery* e vias de administração devem ser cuidadosamente considerados. A otimização desses aspectos é importante para o desenvolvimento de regimes terapêuticos mais eficazes, especialmente ao se levar em consideração as particularidades de cada parasitose e os locais distintos de ação dos compostos no organismo humano.

REFERÊNCIAS

- Aichelburg AC, Walochnik J, Assadian O, Prosch H, Steuer A, Perneczky G, Visvesvara GS, Aspöck H, Vetter N. Successful treatment of disseminated *Acanthamoeba* sp. infection with miltefosine. *Emerg Infect Dis*. 2008 Nov;14(11):1743-6. doi: 10.3201/eid1411.070854.
- Al-Mutairi N, Alshiltawy M, El Khalawany M, Joshi A, Eassa BI, Manchanda Y, Gomaa S, Darwish I, Rijhwani M. Tropical medicine rounds: Treatment of Old World cutaneous leishmaniasis with dapsone, itraconazole, cryotherapy, and imiquimod, alone and in combination. *Int J Dermatol*. 2009 Aug;48(8):862-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.04010.x.
- Arevalo I, Tulliano G, Quispe A, Spaeth G, Matlashewski G, Llanos-Cuentas A, Pollack H. Role of imiquimod and parenteral meglumine antimoniate in the initial treatment of cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2007 Jun 15;44(12):1549-54. doi: 10.1086/518172.
- Arevalo I, Ward B, Miller R, Meng TC, Najjar E, Alvarez E, Matlashewski G, Llanos-Cuentas A. Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator. *Clin Infect Dis*. 2001 Dec 1;33(11):1847-51. doi: 10.1086/324161.
- Arias JL, Unciti-Broceta JD, Maceira J, Del Castillo T, Hernández-Quero J, Magez S, Soriano M, García-Salcedo JA. Nanobody conjugated PLGA nanoparticles for active targeting of African Trypanosomiasis. *J Control Release*. 2015 Jan 10;197:190-8. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.11.002.
- Aronson NE, Wortmann GW, Johnson SC, Jackson JE, Gasser RA Jr, Magill AJ et al. Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience. *Clin Infect Dis*. 1998 Dec;27(6):1457-64. doi: 10.1086/515027.
- Ballou WR, McClain JB, Gordon DM, Shanks GD, Andujar J, Berman JD et al. Safety and efficacy of high-dose sodium stibogluconate therapy of American cutaneous leishmaniasis. *Lancet*. 1987 Jul 4;2(8549):13-6. doi: 10.1016/s0140-6736(87)93053-4.
- Balaña-Fouce R, Prada CF, Requena JM, Cushman M, Pommier Y, Álvarez-Velilla R, Escudero-Martínez JM, Calvo-Álvarez E, Pérez-Pertejo Y, Reguera RM. Indotecan (LMP400) and AM13-55: two novel indenoisoquinolines show potential for treating visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Oct;56(10):5264-70. doi: 10.1128/AAC.00499-12.
- Benaim G, Paniz-Mondolfi A. Unmasking the Mechanism behind Miltefosine: Revealing the Disruption of Intracellular Ca^{2+} Homeostasis as a Rational Therapeutic Target in Leishmaniasis and Chagas Disease. *Biomolecules*. 2024 Mar 27;14(4):406. doi: 10.3390/biom14040406.
- Bertão HG, da Silva RA, Padilha RJ, de Azevedo Albuquerque MC, Rádis-Baptista G. Ultrastructural analysis of miltefosine-induced surface membrane damage in adult *Schistosoma mansoni* BH strain worms. *Parasitol Res*. 2012 Jun;110(6):2465-73. doi: 10.1007/s00436-011-2786-5.

Boberg M, Cal M, Kaiser M, Jansson-Löfmark R, Mäser P, Ashton M. Enantiospecific antitrypanosomal in vitro activity of eflornithine. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Jul 12;15(7):e0009583. doi: 10.1371/journal.pntd.0009583.

Bouteille B, Oukem O, Bisser S, Dumas M. Treatment perspectives for human African trypanosomiasis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2003 Apr;17(2):171-81. doi: 10.1046/j.1472-8206.2003.00167.x.

Buates S, Matlashewski G. Treatment of experimental leishmaniasis with the immunomodulators imiquimod and S-28463: efficacy and mode of action. *J Infect Dis*. 1999 Jun;179(6):1485-94. doi: 10.1086/314782.

Burri C, Brun R. Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis. *Parasitol Res*. 2003 Jun;90 Supp 1:S49-52. doi: 10.1007/s00436-002-0766-5.

Brondfield MN, Reid MJ, Rutishauser RL, Cope JR, Tang J, Ritter JM, Matanock A, Ali I, Doernberg SB, Hiltz-Horeczko A, DeMarco T, Klein L, Babik JM. Disseminated *Acanthamoeba* infection in a heart transplant recipient treated successfully with a miltefosine-containing regimen: Case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2017 Apr;19(2):10.1111/tid.12661. doi: 10.1111/tid.12661.

Bruno PS, Biggers P, Nuru N, Versaci N, Chirila MI, Darie CC, Neagu A-N. Small Biological Fighters Against Cancer: Viruses, Bacteria, Archaea, Fungi, Protozoa, and Microalgae. *Biomedicines*. 2025; 13(3):665. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13030665>

Chai JY, Jung BK, Hong SJ. Albendazole and Mebendazole as Anti-Parasitic and Anti-Cancer Agents: an Update. *Korean J Parasitol*. 2021 Jun;59(3):189-225. doi: 10.3347/kjp.2021.59.3.189.

Chunge CN, Kangethe S, Pamba HO, Owate J. Treatment of symptomatic trichomoniasis among adult women using oral nitroimidazoles. *East Afr Med J*. 1992 Jul;69(7):398-401.

Cortellis Drug Discovery Intelligence [internet]. OSU-03012. CDDI; 2025 [atualizado Abr 14, 2025]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/drugdiscovery/entity/drug/374487/product?ent=m3RX2W0d>

Dar MJ, Din FU, Khan GM. Sodium stibogluconate loaded nano-deformable liposomes for topical treatment of leishmaniasis: macrophage as a target cell. *Drug Deliv*. 2018 Nov;25(1):1595-1606. doi: 10.1080/10717544.2018.1494222.

Dar MJ, Khalid S, Varikuti S, Satoskar AR, Khan GM. Nano-elastic liposomes as multidrug carrier of sodium stibogluconate and ketoconazole: A potential new approach for the topical treatment of cutaneous Leishmaniasis. *Eur J Pharm Sci*. 2020 Mar 30;145:105256. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105256.

Dorlo TP, Balasegaram M, Beijnen JH, de Vries PJ. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother*. 2012 Nov;67(11):2576-97. doi: 10.1093/jac/dks275.

Eissa MM, El-Azzouni MZ, Amer EI, Baddour NM. Miltefosine, a promising novel agent for schistosomiasis mansonii. *Int J Parasitol*. 2011 Feb;41(2):235-42. doi:10.1016/j.ijpara.2010.09.010.

Eissa MM, El-Moslemany RM, Ramadan AA, Amer EI, El-Azzouni MZ, El-Khordagui LK. Miltefosine Lipid Nanocapsules for Single Dose Oral Treatment of Schistosomiasis

Mansoni: A Preclinical Study. PLoS One. 2015 Nov 17;10(11):e0141788. doi: 10.1371/journal.pone.0141788.

El-Faham MH, Eissa MM, Igetei JE, Amer EI, Liddell S, El-Azzouni MZ, Doenhoff MJ. Treatment of *Schistosoma mansoni* with miltefosine in vitro enhances serological recognition of defined worm surface antigens. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Aug 25;11(8):e0005853. doi: 10.1371/journal.pntd.0005853.

El-Moslemany RM, Eissa MM, Ramadan AA, El-Khordagui LK, El-Azzouni MZ. Miltefosine lipid nanocapsules: Intersection of drug repurposing and nanotechnology for single dose oral treatment of pre-patent schistosomiasis mansoni. Acta Trop. 2016 Jul;159:142-8. doi: 10.1016/j.actatropica.2016.03.038.

Hajj R, Bou Youness H, Lachaud L, Bastien P, Masquefa C, Bonnet PA, El Hajj H, Khalifeh I. EAPB0503: An Imiquimod analog with potent in vitro activity against cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major* and *Leishmania tropica*. PLoS Negl Trop Dis. 2018 Nov 21;12(11):e0006854. doi: 10.1371/journal.pntd.0006854.

Hayward MJ, Roy RB. Two-day treatment of trichomoniasis in the female. Comparison of metronidazole and nimorazole. Br J Vener Dis. 1976 Feb;52(1):63-4. doi: 10.1136/sti.52.1.63.

Hidalgo J, Ortiz JF, Fabara SP, Eissa-Garcés A, Reddy D, Collins KD, Tirupathi R. Efficacy and Toxicity of Fexinidazole and Nifurtimox Plus Eflornithine in the Treatment of African Trypanosomiasis: A Systematic Review. Cureus. 2021 Aug 4;13(8):e16881. doi: 10.7759/cureus.16881.

Isah MB, Ibrahim MA, Mohammed A, Aliyu AB, Masola B, Coetzer TH. A systematic review of pentacyclic triterpenes and their derivatives as chemotherapeutic agents against tropical parasitic diseases. Parasitology. 2016 Sep;143(10):1219-31. doi: 10.1017/S0031182016000718.

Gadelha EPN, Ramasawmy R, da Costa Oliveira B, Morais Rocha N, de Oliveira Guerra JA, Allan Villa RCG et al. An open label randomized clinical trial comparing the safety and effectiveness of one, two or three weekly pentamidine isethionate doses (seven milligrams per kilogram) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon Region. PLoS Negl Trop Dis. 2018 Oct 31;12(10):e0006850. doi: 10.1371/journal.pntd.0006850.

Kasozi KI, MacLeod ET, Ntulume I, Welburn SC. An Update on African Trypanocide Pharmaceuticals and Resistance. Front Vet Sci. 2022 Mar 7;9:828111. doi: 10.3389/fvets.2022.828111.

Koike A, Becker F, Sennhenn P, Kim J, Zhang J, Hannus S, Brehm K. Targeting *Echinococcus multilocularis* PIM kinase for improving anti-parasitic chemotherapy. PLoS Negl Trop Dis. 2022 Oct 3;16(10):e0010483. doi: 10.1371/journal.pntd.0010483.

Kulkarni VS, Alagarsamy V, Solomon VR, Jose PA, Murugesan S. Drug Repurposing: An Effective Tool in Modern Drug Discovery. Russ J Bioorg Chem. 2023;49(2):157-166. doi: 10.1134/S1068162023020139.

Latifi A. Reviewing the Effects of Miltefosine and Suggesting It for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19). Infect Dis (Auckl). 2020 Dec 1;13:1178633720977488. doi: 10.1177/1178633720977488.

Liu M, Quinn RJ. Fragment-based screening with natural products for novel anti-parasitic disease drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2019 Dec;14(12):1283-1295. doi: 10.1080/17460441.2019.1653849.

Liu B, Zhou H, Tan L *et al*. Exploring treatment options in cancer: tumor treatment strategies. *Sig Transduct Target Ther* 9, 175 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01856-7>.

Llanos-Cuentas A, Echevarría J, Cruz M, La Rosa A, Campos P, Campos M, Franke E, Berman J, Modabber F, Marr J. Efficacy of sodium stibogluconate alone and in combination with allopurinol for treatment of mucocutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 1997 Sep;25(3):677-84. doi: 10.1086/513776.

Gadelha EPN, Ramasawmy R, da Costa Oliveira B, Morais Rocha N, de Oliveira Guerra JA, Allan VRSG *et al*. An open label randomized clinical trial comparing the safety and effectiveness of one, two or three weekly pentamidine isethionate doses (seven milligrams per kilogram) in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the Amazon Region. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Oct 31;12(10):e0006850. doi: 10.1371/journal.pntd.0006850.

Heleine M, Elenga N, Njuieyon F, Martin E, Piat C, Pansart C *et al*. Using pentamidine to treat cutaneous leishmaniasis in children: a 10-year study in French Guiana. *Clin Exp Dermatol*. 2023 Jul 21;48(8):913-915. doi: 10.1093/ced/llad146.

Hellier I, Dereure O, Tournillac I, Pratlong F, Guillot B, Dedet JP, Guilhou JJ. Treatment of Old World cutaneous leishmaniasis by pentamidine isethionate. An open study of 11 patients. *Dermatology*. 2000;200(2):120-3. doi: 10.1159/000018343.

Maurice, A.P., Jenkin, A., Norton, R.E., Hamilton, A., Ho, YH. (2020). Epidemiology of Parasitic Diseases. In: Tsoulfas, G., Hoballah, J., Velmahos, G., Ho, YH. (eds) *The Surgical Management of Parasitic Diseases*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-47948-0_1.

Mehravarán A, Nasab MR, Mirahmadi H, Sharifi I, Alijani E, Nikpoor AR, Akhtari J. Protection induced by *Leishmania major* antigens and the imiquimod adjuvant encapsulated on liposomes in experimental cutaneous leishmaniasis. *Infect Genet Evol*. 2019 Jun;70:27-35. doi: 10.1016/j.meegid.2019.01.005.

Melo MGN, Reino IBDSM, Vaitkevicius-Antão V, Silva JMD, Júnior JNDS, Andrade AF, Bezerra RP, Marques DAV, Silva SFFD, Araújo PSR, Lorena VMB, Morais RCS, Paiva-Cavalcanti M. *Chlorella vulgaris* extract and Imiquimod as new therapeutic targets for leishmaniasis: An immunological approach. *Immunobiology*. 2024 Jan;229(1):152779. doi: 10.1016/j.imbio.2023.152779.

Miranda-Verástegui C, Llanos-Cuentas A, Arévalo I, Ward BJ, Matlashewski G. Randomized, double-blind clinical trial of topical imiquimod 5% with parenteral meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Peru. *Clin Infect Dis*. 2005 May 15;40(10):1395-403. doi: 10.1086/429238.

Monogue ML, Watson D, Alexander JS, Cavuoti D, Doyle LM, Wang MZ, Prokesch BC. Minimal Cerebrospinal Fluid Concentration of Miltefosine despite Therapeutic Plasma Levels during the Treatment of Amebic Encephalitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Dec 20;64(1):e01127-19. doi: 10.1128/AAC.01127-19.

Muhammad J, Akbar N, Cagliani R, Rawas-Qalaji M, Saeed B, Khan N, Siddiqui R. Antiparasitic properties of miltefosine-based nanoformulations against protozoan

pathogen, *Acanthamoeba castellanii*. *Advances in Biomedical and Health Sciences*. Oct–Dec 2022, 1(4): 219 - 227. https://doi.org/10.4103/abhs.abhs_35_22

Müller S, Coombs GH, Walter RD. Targeting polyamines of parasitic protozoa in chemotherapy. *Trends Parasitol*. 2001 May;17(5):242-9. doi: 10.1016/s1471-4922(01)01908-0.

Oprea TI, Mestres J. Drug repurposing: far beyond new targets for old drugs. *AAPS J*. 2012 Dec;14(4):759-63. doi: 10.1208/s12248-012-9390-1.

Palić S, Bhairosing P, Beijnen JH, Dorlo TPC. Systematic Review of Host-Mediated Activity of Miltefosine in Leishmaniasis through Immunomodulation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Jun 24;63(7):e02507-18. doi: 10.1128/AAC.02507-18.

Pathak MK, Yi T. Sodium stibogluconate is a potent inhibitor of protein tyrosine phosphatases and augments cytokine responses in hemopoietic cell lines. *J Immunol*. 2001 Sep 15;167(6):3391-7. doi: 10.4049/jimmunol.167.6.3391.

Piccica M, Lagi F, Bartoloni A, Zammarchi L. Efficacy and safety of pentamidine isethionate for tegumentary and visceral human leishmaniasis: a systematic review. *J Travel Med*. 2021 Aug 27;28(6):taab065. doi: 10.1093/jtm/taab065.

Pinto-Martinez AK, Rodriguez-Durán J, Serrano-Martin X, Hernandez-Rodriguez V, Benaim G. Mechanism of Action of Miltefosine on *Leishmania donovani* Involves the Impairment of Acidocalcisome Function and the Activation of the Sphingosine-Dependent Plasma Membrane Ca²⁺ Channel. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Dec 21;62(1):e01614-17. doi: 10.1128/AAC.01614-17.

Priotto G, Kasparian S, Mutombo W, Ngouama D, Ghorashian S, Arnold U, Ghabri S et al. Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage African Trypanosoma brucei gambiense trypanosomiasis: a multicentre, randomised, phase III, non-inferiority trial. *Lancet*. 2009 Jul 4;374(9683):56-64. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61117-X.

Rais S, Perianin A, Lenoir M, Sadak A, Rivollet D, Paul M, Deniau M. Sodium stibogluconate (Pentostam) potentiates oxidant production in murine visceral leishmaniasis and in human blood. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 Sep;44(9):2406-10. doi: 10.1128/AAC.44.9.2406-2410.2000.

Rao SPS, Manjunatha UH, Mikolajczak S, Ashigbie PG, Diagana TT. Drug discovery for parasitic diseases: powered by technology, enabled by pharmacology, informed by clinical science. *Trends Parasitol*. 2023 Apr;39(4):260-271. doi: 10.1016/j.pt.2023.01.010.

Roussel M, Nacher M, Frémont G, Rotureau B, Clyti E, Sainte-Marie D, Carme B, Pradinaud R, Couppié P. Comparison between one and two injections of pentamidine isethionate, at 7 mg/kg in each injection, in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Ann Trop Med Parasitol*. 2006 Jun;100(4):307-14. doi: 10.1179/136485906X105561.

Roy RB, Laird SM, Heasman L. Treatment of trichomoniasis in the female. A comparison of metronidazole and nimorazole. *Br J Vener Dis*. 1975 Aug;51(4):281-4. doi: 10.1136/sti.51.4.281.

Saeed A, Roy RB, Huq MA. Two-day treatment of trichomoniasis in the female--a comparison of metronidazole and nimorazole. *Br J Clin Pract*. 1980 Feb;34(2):41-4.

Sanderson L, da Silva M, Sekhar GN, Brown RC, Burrell-Saward H, Fidanboyly M et al. Drug reformulation for a neglected disease. The NANO-HAT project to develop a safer more effective sleeping sickness drug. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Apr 15;15(4):e0009276. doi: 10.1371/journal.pntd.0009276.

Singh-Grewal A, Pandita D, Bhardwaj S, Lather V. Recent Updates on Development of Drug Molecules for Human African Trypanosomiasis. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(20):2245-65. doi: 10.2174/1568026616666160413125335.

Soto J, Buffet P, Grogl M, Berman J. Successful treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis with four injections of pentamidine. *Am J Trop Med Hyg*. 1994 Jan;50(1):107-11. doi: 10.4269/ajtmh.1994.50.107.

Soto-Mancipe J, Grogl M, Berman JD. Evaluation of pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Clin Infect Dis*. 1993 Mar;16(3):417-25. doi: 10.1093/clind/16.3.417.

Soto J, Soto P. Miltefosine: oral treatment of leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006 Apr;4(2):177-85. doi: 10.1586/14787210.4.2.177.

Tilahun-Zewdu F, Tessema AM, Zerga AA, van Henten S, Lambert SM. Effectiveness of intralesional sodium stibogluconate for the treatment of localized cutaneous leishmaniasis at Boru Meda general hospital, Amhara, Ethiopia: Pragmatic trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 Sep 9;16(9):e0010578. doi: 10.1371/journal.pntd.0010578.

Unciti-Broceta JD, Arias JL, Maceira J, Soriano M, Ortiz-González M, Hernández-Quero J, Muñoz-Torres M, de Koning HP, Magez S, Garcia-Salcedo JA. Specific Cell Targeting Therapy Bypasses Drug Resistance Mechanisms in African Trypanosomiasis. *PLoS Pathog*. 2015 Jun 25;11(6):e1004942. doi: 10.1371/journal.ppat.1004942.

Ware JM, O'Connell EM, Brown T, Wetzler L, Talaat KR, Nutman TB, Nash TE. Efficacy and Tolerability of Miltefosine in the Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2021 Oct 5;73(7):e2457-e2562. doi: 10.1093/cid/ciaa1238.

Wéry M. Drug used in the treatment of sleeping sickness (human African trypanosomiasis: HAT). *Int J Antimicrob Agents*. 1994 Aug;4(3):227-38. doi: 10.1016/0924-8579(94)90012-4.

World Health Organization [internet]. World Health Statistics 2025: Monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. WHO; 2025 [criado Mai 15, 2025]. Disponível em <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/381418/9789240110496-eng.pdf?sequence=1>

Yuzhalin AE. Redefining cancer research for therapeutic breakthroughs. *Br J Cancer*. 2024 Apr;130(7):1078-1082. doi: 10.1038/s41416-024-02634-6.

Zhang H, Yan R, Liu Y, Yu M, He Z, Xiao J, Li K, Liu G, Ning Q, Li Y. Progress in antileishmanial drugs: Mechanisms, challenges, and prospects. *PLoS Negl Trop Dis*. 2025 Jan 3;19(1):e0012735. doi: 10.1371/journal.pntd.0012735.