



## ATIVIDADE CONTRA O GÊNERO *Leishmania* POR MEIO DO DESENVOLVIMENTO DE COMPOSTOS À BASE DE INDOL

<sup>1</sup> Jose Wheslley Rodrigues de Lucena; <sup>2</sup> Douglas Soares de Oliveira; <sup>3</sup> Raiza Raianne Rodrigues; <sup>4</sup> Julyanne Maria Saraiva de Sousa; <sup>5</sup> Rikelmy Santos Sales; <sup>6</sup> Klinger Antonio da Franca Rodrigues.

<sup>1</sup> Graduando em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr; <sup>2</sup> Graduando em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPAr; <sup>3</sup> Doutorado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPAr; <sup>4</sup> Mestrado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr; <sup>5</sup> Bacharel em Fisioterapia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr; <sup>6</sup> Prof. Dr. Do curso de Medicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr;

1. **Área temática:** Biomedicina e Inovações em Pesquisas

**Modalidade:** Comunicação Oral

**E-mail dos autores:** wheslleyrodrigues04@gmail.com<sup>1</sup>; douglassoaresoliv@gmail.com<sup>2</sup>; raizzaraianneluz@gmail.com<sup>3</sup>; julyannesaraiva@gmail.com<sup>4</sup>; rikelmysantossales@gmail.com<sup>5</sup>; klinger.antonio@gmail.com<sup>6</sup>.

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** As leishmanioses têm um impacto significativo na saúde pública e os tratamentos existentes apresentam graves efeitos adversos e há inúmeros relatos de parasitos resistentes aos tratamentos convencionais. Portanto, há um interesse crescente na investigação dos compostos derivados de indol devido ao seu potencial antileishmania, proporcionando menor toxicidade aos pacientes. **OBJETIVO:** Este estudo busca analisar compostos derivados do indol como uma nova opção de tratamento antileishmania, visando maior eficácia e menos prejuízo à saúde dos pacientes. **MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão integrativa de artigos publicados entre os anos de 2018 a 2023, em bases de dados como o PubMed, Science Direct e Scopus. **RESULTADOS:** A revisão incluiu artigos tratando-se de estudos experimentais sobre a atividade antileishmania de compostos derivados de indol. Todos os compostos demonstraram níveis satisfatórios de seletividade, com inibição parasitária de alto a moderado e baixa citotoxicidade. **CONCLUSÃO:** Os derivados de indol são uma abordagem promissora para o desenvolvimento de novos medicamentos contra as leishmanioses, com resultados positivos de boa seletividade e baixa citotoxicidade em comparação aos fármacos atuais, tornando-os potentes candidatos para um novo tratamento.

**Palavras-chave:** (Leishmaniose), (Indol), (Derivados de Indol).





## 1 INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças parasitárias que pertencem à família Trypanosomatidae, ordem Kinetoplastida, gênero *Leishmania*, transmitidas aos humanos por diferentes espécies de flebotomos, possuindo grande impacto na saúde coletiva. Esses protozoários passam por um ciclo de vida alternando entre duas formas morfológicas: amastigotas e promastigotas. As amastigotas são parasitas intracelulares obrigatórios, não possuem mobilidade e são encontradas nos macrófagos do hospedeiro vertebrado. Por outro lado, as promastigotas são encontradas no trato digestivo do inseto vetor, sendo esta a forma infectante ao humano (SCARABELOTTI *et al.*, 2023).

Consideradas fatais, as leishmanioses estão incluídas entre as Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs), um conjunto com mais de 20 doenças transmissíveis, consideradas desinteressantes por serem originárias em países com condições socioeconômicas desfavoráveis, acarretando na falta de pesquisas e opções de tratamento disponíveis (CINARDO *et al.*, 2022). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 1 bilhão de pessoas vivem em áreas endêmicas para leishmaniose e correm risco de infecção. Estima-se que 30.000 novos casos de leishmaniose visceral (LV) e mais de 1 milhão de novos casos de leishmaniose tegumentar (LT) ocorram anualmente (OMS, 2023).

Hodiernamente, a terapêutica dessas doenças ainda é muito complexa. Desde a década de 1940, os antimonialis pentavalentes têm sido a primeira escolha recomendada pela OMS e assim permanecem até hoje. O Estibogluconato de sódio e o Antimoniato de meglumina são seus principais representantes, mas esses compostos apresentam efeitos colaterais graves como pancreatite, toxicidade hepática e cardíaca. Além disso, essas drogas apresentam limitações, como administração parenteral por tempo prolongado, necessidade de internação, alto custo, capacidade de induzir resistência em parasitas e perdem sua eficácia com o tempo, fazendo com que essas drogas não sejam ideais para o tratamento. Visto isso, torna-se necessário o desenvolvimento de novos agentes para o tratamento das leishmanioses (HUSEIN-ELAHMED, 2020; BERBERT, 2018).

Diante dessas carências por substâncias com menores efeitos colaterais, os compostos inspirados em derivados de indol vem sendo investigados devido ao seu potencial antileishmania e por apresentarem eficácia inibitória contra outras classes de parasitas tripanosomatídeos. Esse composto possui boa atividade antiparasitária, citotoxicidade variando de baixa a moderada e alta



seletividade entre às células e o parasita, conseqüentemente, torna-se um candidato promissor ao combate dessa enfermidade (PACHECO; SANTOS, 2022).

À vista disso, o objetivo deste trabalho foi analisar os compostos derivados do indol que possuem atividade antileishmania, como proposta de um novo tratamento com maior eficácia e com menores prejuízos a saúde dos pacientes, por meio de uma revisão na literatura.

## 2 MÉTODO

O vigente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica do gênero descritivo com abordagem qualitativa. Foram usados os seguintes critérios de inclusão: artigos completos que relatavam a atividade do indol contra as leishmanioses publicados entre os anos de 2018 a 2023, contendo no seu título as palavras “indol” e “leishmania” ou seus sinônimos, disponíveis em todos os idiomas. E como critérios de exclusão: publicações cujos títulos não abordavam o tema em questão, que apresentaram resumos incompletos, que não tinham a questão norteadora da pesquisa bem definida, assim como artigos duplicados.

A pesquisa foi efetuada em inglês nas bases de dados eletrônicas Pubmed, ScienceDirect e Scopus, usando os descritores da Medical Subject Headings (MeSH): leishmaniose; indól; derivados de indól; e a aplicação do operadores *booleanos* “AND” e “OR”. Dessa forma, nesta revisão estão os achados dos artigos selecionados que examinaram o impacto dos derivados de indol para uso antileishmania.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao todo foram encontrados 162 artigos nas bases de dados utilizadas: PubMed (41), Scopus (36), Science Direct (85). Desses, nove foram excluídos por serem duplicados, 104 por título, 28 por resumo, cinco por impossibilidade de acesso ao texto completo e seis foram excluídos após a leitura do texto na íntegra. Por fim, foram incluídos 10 artigos para discussão.

Os 10 artigos incluídos eram estudos experimentais publicados na língua inglesa. Eles relataram a atividade antileishmania a partir de compostos derivados de indol. Além disso, todos os compostos apresentaram bons níveis de seletividade, com alto a moderados níveis de inibição parasitária e baixos níveis de citotoxicidade, principalmente comparados aos fármacos já utilizados.

No estudo Ashok et al. (2019), os derivados de piperazinil- $\beta$ -carbolina-3-carboxamida foram utilizados como agentes antileishmania por técnicas de hibridização molecular, sendo sintetizadas e





avaliadas quanto à sua atividade nas espécies *L. infantum* e *L. donovani*. Os análogos demonstraram inibição significativa das formas promastigotas e amastigotas das espécies estudadas. Em estudos anteriores, também foram observadas atividades anti-promastigotas relevantes, seguidas de testes contra as formas amastigotas, obtendo resultados positivos em ambos os casos. (ASHOK et al., 2018).

Já no estudo de Long et al. (2022), foi visto que a substância pirazino[2,1-b]quinazolina-3,6-dinona contendo indol apresentou atividade antiparasitária em algumas espécies, incluindo a *L. infantum*. Além disso, nesse trabalho também foi apontado que o composto não apresenta atividade hemolítica significativa em eritrócitos de indivíduos saudáveis.

Por outra perspectiva, foi analisado a ação do composto indol-3-yl-thiosemicarbazone com atividade leishmanicida, nas espécies *L. infantum* e *L. amazonensis*. Como resultado, o seu mecanismo de ação levou os parasitas à morte por meio de alterações na sua morfologia e organização celular. Esse desfecho foi caracterizado como provável morte celular programada (apoptose), evidenciado por conter inchaço na mitocôndria, condensação da cromatina e encolhimento do corpo celular (PORRELLI et al., 2020). Anteriormente no estudo de Gabriel et al. (2019), as espécies *L. infantum* e *L. amazonensis* também sofreram morte por apoptose após serem testadas com o composto ácido  $\beta$ -carbolina-1-propiónico.

Um pouco antes, no estudo de Antonio et al. (2018) foi encontrado atividade leishmanicida contra a espécie de *L. amazonensis* sendo relacionada à modulação da resposta imune do hospedeiro, promovendo a eliminação do parasita ao utilizar o composto 2-amino-thiophene. Visto isso, em outro trabalho, utilizando compostos seleno-indoles, observou-se que os mesmos apresentam uma boa inibição contra as formas promastigotas e amastigotas da mesma espécie, demonstrando baixa toxicidade para células de mamíferos. Os seleno-indoles interferem na integridade da membrana, levando à disfunção mitocondrial e produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) (SANTANA et al., 2023).

A pesquisa de Cartuche et al. (2020) revelou que o 7-oxostaurosporina, um alcaloide indolocarbazol, também apresenta atividade contra os espécies *L. amazonensis* e *L. donovani*, resultando em índices positivos de seletividade principalmente para amastigotas de *L. amazonensis*. Em contrapartida, as substâncias derivadas de indolo[3,2-a]phenanthridine exibem eficácia especificamente contra as formas promastigotas, bem como amastigotas intracelulares da espécie *L. donovani*. Além do mais, esses derivados têm atividades antileishmania dose dependentes,





demonstrando significância citotóxica, afetando o funcionamento mitocondrial do parasita (BANERJEE et al., 2022).

Outra atividade contra a espécie *L. donovani* foi demarcada à partir dos compostos derivados de pirido[2,3- d ]pirimidina-2,4(1H , 3H )–diona. Os testes realizados na forma promastigota apontam que tais derivados podem ser uma possível alternativa de composto antiparasitário, em razão de serem menos citotóxico para macrófagos quando comparados aos medicamentos comercializados (RAMESH et al., 2022).

Nesse estudo, foi avaliada a concentração inibitória média (CI<sub>50</sub>) das substâncias investigadas em relação à atividade antileishmania. Os resultados revelaram uma ampla variação nos valores de IC<sub>50</sub>, com valores que variaram de 3,09 µmol/mL a 45,91 µmol/mL. Dentre as substâncias testadas, os derivados do 9-metil-1-fenil- 9H -pirido[3,4- b ]indol apresentaram os menores IC<sub>50</sub>. Por outro lado, os seleno-indoles apresentaram o maior, sugerindo uma menor especificidade na ação contra o parasita. Os achados são relevantes para entender a atividade antileishmania das substâncias e podem auxiliar no desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes contra as leishmanioses.

#### 4 CONCLUSÃO

Embora a pesquisa nessa área ainda esteja em andamento, os resultados obtidos até o momento indicam que os derivados de indol representam uma abordagem promissora para o desenvolvimento de novos medicamentos contra as leishmanioses. Nesse sentido, esse estudo traz que os compostos a base de indol constata resultados positivos, como boa seletividade e baixa citotoxicidade, principalmente quando comparados aos fármacos utilizados atualmente. Desse modo, se tornam potentes candidatos para um novo tratamento contra as leishmanioses.

#### REFERÊNCIAS

1. ANTONIO et al. SB-83, a 2-Amino-thiophene derivative orally bioavailable candidate for the leishmaniasis treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 108, p. 1670–1678, 1 dez. 2018.
2. ASHOK, P. et al. Biological evaluation and structure activity relationship of 9-methyl-1-phenyl-9H-pyrido[3,4-b]indole derivatives as anti-leishmanial agents. **Química Bioorgânica**, v. 84, p. 98–105, 1 mar. 2019.
3. ASHOK, P. et al. Design, synthesis and biological evaluation of piperazinyl-β-carbolinederivatives as anti-leishmanial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 150, p. 559–566, 25 abr. 2018.





4. BANERJEE, J. et al. Synthesis, bio-physical and anti-leishmanial studies of some novel indolo[3,2-a]phenanthridine derivatives. **Bioorganic Chemistry**, v. 123, p. 105766–105766, 1 mar. 2022.
5. BERBERT, T.R.N.; MELLO, T.F.P.; NASSIF, P.W.; MOTA, C.A. Pentavalent Antimonials Combined with Other Therapeutic Alternatives for the Treatment of Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review. **Dermatology Research and Practice**, v. 2018, 2018.
6. CARTUCHE, L. et al. Antikinetoplastid Activity of Indolocarbazoles from *Streptomyces sanyensis*. **Biomoléculas**, v. 10, n. 4, p. 657–657, 24 abr. 2020.
7. CINARDO, P. et al. Screening for neglected tropical diseases and other infections in refugee and asylum-seeker populations in the United Kingdom. **Therapeutic Advances in Infectious Disease**, v. 9, p. 204993612211166-204993612211166, 1 jan. 2022.
8. GABRIEL, R. S. et al.  $\beta$ -Carboline-1-propionic acid alkaloid: antileishmanial and cytotoxic effects. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 29, n. 6, p. 755–762, 1 nov. 2019.
9. HUSEIN-ELAHMED, Husein et al. Evidence supporting the enhanced efficacy of pentavalent antimonials with adjuvant therapy for cutaneous leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 10, p. 16333, 2020.
10. LONG, S. et al. Indole-Containing Pyrazino[2,1-*b*]quinazoline-3,6-diones Active against *Plasmodium* and Trypanosomatids. **ACS Letras de química medicinal**, v. 13, n. 2, p. 225–235, 11 jan. 2022.
11. PAULO SANTANA PACHECO; MARIA JOSÉ SANTOS. Recent Progress in the Development of Indole-Based Compounds Active against Malaria, Trypanosomiasis and Leishmaniasis. **Molecules**, v. 27, n. 1, p. 319–319, 5 jan. 2022.
12. PORRELLI, P. et al. Novel indol-3-yl-thiosemicarbazone derivatives: Obtaining, evaluation of in vitro leishmanicidal activity and ultrastructural studies. **Chermico-biological Interactions**, v. 315, p. 108899–108899, 5 jan. 2020.
13. RAMESH, D. et al. First-in-class pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-diones against leishmaniasis and tuberculosis: Rationale, in vitro, ex vivo studies and mechanistic insights. **Archiv der Pharmazie**, v. 355, n. 4, p. 2100440–2100440, 1 fev. 2022.
14. SANTANA, C. et al. Seleno-indoles trigger reactive oxygen species and mitochondrial dysfunction in *Leishmania amazonensis*. **Tetrahedron**, v. 135, p. 133329–133329, 1 abr. 2023.
15. SCARABELOT, Bianka Aparecida et al. LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: EXISTEM TRATAMENTOS ALTERNATIVOS? **Revista BioSalus**, v. 5, 2023.
16. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Leishmaniasis**. Disponível em: <[https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1)>. Acesso em: 7 jun. 2023.