



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JOSÉ DEIWSON MENDONÇA DA SILVA

**ROTAS SINTÉTICAS E POTENCIAL TERAPÊUTICO DE NÚCLEOS
ISOXAZÓIS/ISOXAZOLINAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS E
LEISHMANIOSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Recife
2025

JOSÉ DEIWSON MENDONÇA DA SILVA

**ROTAS SINTÉTICAS E POTENCIAL TERAPÊUTICO DE NÚCLEOS
ISOXAZÓIS/ISOXAZOLINAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS E
LEISHMANIOSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito parcial para obtenção do
título de Farmacêutico.

Orientador (a): Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria

Coorientador (a): Dr. Felipe Neves Coutinho

Recife

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

da Silva, José Deiwson Mendonça .

Rotas sintéticas e potencial terapêutico de núcleos isoxazóis/isoxazolinas
no tratamento da doença de Chagas e leishmaniose: Uma revisão de literatura /
José Deiwson Mendonça da Silva. - Recife, 2025.

60 p. : il., tab.

Orientador(a): Antônio Rodolfo de Faria

Coorientador(a): Felipe Neves Coutinho

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2025.

Inclui referências, apêndices, anexos.

1. Isoxazol. 2. Isoxazolina. 3. Doença de Chagas. 4. Leishmaniose. 5.
Terapias antiparasitárias. 6. Rotas sintéticas. I. de Faria , Antônio Rodolfo .
(Orientação). II. Coutinho, Felipe Neves. (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 21/02/2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br ANTONIO RODOLFO DE FARIA
Data: 24/02/2025 22:49:36-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Antônio Rodolfo de Faria
(Presidente e Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br ELBA LUCIA CAVALCANTI DE AMORIM
Data: 25/02/2025 14:23:35-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Elba Lucia Cavalcanti de Amorim
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br DENIS ROBERTO DA SILVA
Data: 25/02/2025 18:13:34-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Me. Dênis Roberto da Silva
(Examinador)
Drogaria São Paulo

Dra. Ana Vitória Araújo Lima
(Suplente)
Hospital Militar de Área do Recife

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho é merecida pelo apoio e empenho de muitas pessoas que estiveram ao meu lado ao longo desta jornada acadêmica. Em primeiro lugar, agradeço a Deus por me conceder forças e clareza mental para enfrentar diversos desafios.

Ao meu orientador, Professor Antônio Rodolfo de Faria, pela orientação certa e paciência, mas principalmente pela confiança no meu potencial. Sua experiência foi determinante para eu ter finalizado este trabalho. Ao meu coorientador, Felipe Neves Coutinho, por todo o suporte técnico e científico. Sempre pronto para compartilhar seus conhecimentos e contribuir com valiosas sugestões.

À minha família, sempre meu suporte. Em especial, à minha mãe, Dayze Cristina da Silva e ao meu pai, Dilson Mendonça da Silva, pelo amor incondicional, pelo exemplo de empenho e pelos incontáveis sacrifícios para que eu pudesse chegar até aqui. Sem o suporte de vocês, isso não teria sido possível.

Aos meus amigos, pelo suporte nas horas difíceis e pelas palavras amigas que sempre me ajudaram a continuar. Vocês tornaram essa jornada mais leve e divertida.

A todos, minha eterna gratidão.

RESUMO

As doenças tropicais negligenciadas representam um grave problema de saúde pública, afetando principalmente populações em situação de vulnerabilidade em regiões tropicais e subtropicais. Entre essas doenças, a doença de Chagas e a Leishmaniose se destacam pela alta morbimortalidade e pela falta de opções terapêuticas eficazes, sendo o tratamento atual marcado por toxicidade e baixa eficácia em estágios avançados. Essas patologias, causadas pelos protozoários *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania spp.*, representam um desafio significativo à saúde global, pois ambas dependem exclusivamente de quimioterapia. Diante disso, a revisão investigou rotas sintéticas, modificações estruturais e estudos de atividade biológica de compostos contendo esses núcleos isoxazol e isoxazolina, analisando artigos publicados entre 2014 e 2024. Os resultados demonstraram que os derivados de isoxazolininas e isoxazóis possuem alta atividade antiparasitária, seletividade e menor toxicidade, destacando sua viabilidade como alternativas terapêuticas. Além disso, as rotas sintéticas exploradas, como a cicloadição 1,3-dipolar, oferecem eficiência e sustentabilidade no desenvolvimento desses compostos. Apesar dos avanços, ressalta-se a necessidade de maior investimento em pesquisa translacional e ensaios clínicos para viabilizar a aplicação terapêutica em larga escala. Este trabalho reforça a relevância de estudos químicos e farmacológicos para o enfrentamento de doenças negligenciadas, trazendo esperança de soluções mais seguras e eficazes para populações vulneráveis.

Palavras-chave: Isoxazol; Isoxazolina; Doença de Chagas; Leishmaniose; Terapias antiparasitárias; Rotas sintéticas.

ABSTRACT

Neglected tropical diseases represent a serious public health issue, primarily affecting vulnerable populations in tropical and subtropical regions. Among these diseases, Chagas disease and leishmaniasis stand out due to their high morbidity and mortality rates, as well as the lack of effective therapeutic options. Current treatments are characterized by toxicity and low efficacy in advanced stages. These pathologies, caused by the protozoa *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* spp., pose a significant challenge to global health, as both rely exclusively on chemotherapy. In this context, the present review investigated synthetic routes, structural modifications, and biological activity studies of compounds containing isoxazole and isoxazoline cores, analyzing articles published between 2014 and 2024. The results demonstrated that isoxazoline and isoxazole derivatives exhibit high antiparasitic activity, selectivity, and lower toxicity, highlighting their potential as therapeutic alternatives. Furthermore, the explored synthetic routes, such as 1,3-dipolar cycloaddition, offer efficiency and sustainability in the development of these compounds. Despite recent advancements, further investment in translational research and clinical trials is needed to enable large-scale therapeutic application. This study reinforces the importance of chemical and pharmacological research in tackling neglected diseases, offering hope for safer and more effective solutions for vulnerable populations.

Keywords: Isoxazole; Isoxazoline; Chagas Disease; Leishmaniasis; Antiparasitic Therapies; Synthetic Routes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01	Núcleos isoxazol e isoxazolina	16
Figura 02	Distribuição das espécies vetoras de <i>Trypanosoma cruzi</i> nas Américas (Fonte: Cucunubá <i>et al.</i> , 2024).	19
Figura 03	A. Forma tripomastigota de <i>T. cruzi</i> em esfregaço fino de sangue corado com Giemsa. B. Triatomíneos, vetores de vetores de <i>Trypanosoma cruzi</i> (barbeiro) (Fonte: CDC, 2019).	19
Figura 04	Ciclo evolutivo do <i>Trypanosoma cruzi</i> (Fonte: CDC, 2019).	20
Figura 05	Fármacos antichagásicos: 1 Benznidazol e 2 Nifurtimox	22
Figura 06	Ciclo de vida do parasita <i>Leishmania spp</i> (Fonte: CDC, 2019).	24
Figura 07	Lesão ulcerativa de Leishmaniose cutânea (Fonte: Pasteur-cayenne).	26
Figura 08	Lesões de Leishmaniose mucocutânea oronasal grave em um homem alemão de 73 anos com história de viagem ao Panamá (Fonte: Burza <i>et al.</i> , 2018).	27
Figura 09	Esplenomegalia em paciente pediátrico com Leishmaniose Visceral (Fonte: Sarnarmed).	28
Figura 10	Estrutura química dos principais medicamentos utilizados na leishmaniose (Fonte: Araujo Neta, 2019).	29
Figura 11	Medicamentos que contém o núcleo isoxazol em sua constituição (Adaptado: Pandhurnekar <i>et al.</i> , 2022).	31
Esquema 01	Preparação de análogos de isoxazol triciclo (Fonte: Wang <i>et al.</i> , 2020).	32
Esquema 02	Preparação de acridona com isoxazóis (Fonte: Aarjane <i>et al.</i> , 2021).	32
Esquema 03	Síntese de derivados de isoxazolina através de química verde (Fonte: Gangadhara <i>et al.</i> , 2014).	34
Esquema 04	Reação de obtenção do núcleo 2-isoxazolina (Fonte: Ismail <i>et al.</i> , 2015).	34
Fluxograma 01	Fluxograma metodológico	36
Esquema 05	Síntese de novos derivados de isoxazolina-6-nitro-1H-indazol (Fonte: Mohamed <i>et al.</i> , 2022)	41

Esquema 06	Síntese dos derivados de 3-bromo-isoxazolina (Fonte: Galbiati <i>et al.</i> , 2021)	42
Esquema 07	Síntese para a preparação de derivados de eugenol-isoxazolina (Fonte: Rani <i>et al.</i> , 2024).	43
Esquema 08	Síntese de derivados de isoxazol 3,5-dissubstituídos inspiradas nas lignanas naturais grandisina e veraguensina (Fonte: Rosa <i>et al.</i> , 2017)	44
Esquema 09	Síntese de compostos 3,5-diaril-isoxazol (Fonte: Trefzger <i>et al.</i> , 2019)	45
Esquema 10	Síntese do 2-nitroimidazol-isoxazol (Fonte: Carvalho <i>et al.</i> , 2023).	46
Esquema 11	Síntese de isoxazóis 3,5-dissubstituídos a base de nitrofurano (Fonte: Trefzger <i>et al.</i> , 2020)	48
Figura 12	Derivados de 3-cloro-6-nitro-1H-indazol (Fonte: Mohamed <i>et al.</i> , 2022).	49
Figura 13	Derivado de 3-bromo-isoxazolina (Fonte: Galbiati <i>et al.</i> , 202).	50
Figura 14	Derivados dos compostos eugenol-isoxazolina (Fonte: Rani <i>et al.</i> , 2024).	50
Figura 15	Derivados inspirados nas lignanas naturais grandisina e veraguensina (Fonte: Rosa <i>et al.</i> , 2017).	51
Figura 16	Derivados 3,5-diaril-isoxazol, baseados nas neolignanas grandisina, veraguensina e machilina G (Fonte: Trefzger <i>et al.</i> , 2019).	52
Figura 17	Derivados 2-nitroimidazol-3,5-dissubstituídos (Fonte: Carvalho <i>et al.</i> , 2023)	53
Figura 18	Derivados de ácido hidroxâmico (Fonte: Menezes <i>et al.</i> , 2016)	53
Figura 19	R1 de Derivados de isoxazóis 3,5-dissubstituídos (Fonte: Trefzger <i>et al.</i> , 2020)	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Artigos selecionados após aplicação dos critérios de seleção	37
Tabela 2	Efetividade biológica dos compostos pesquisados	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DTNs	Doenças tropicais negligenciadas
OMS	Organização Mundial da Saúde
DC	Doença de Chagas
ELISA	Ensaio imunoenzimático ligado à enzima
IFI	Teste de Imunofluorescência indireta
HAI	Teste de Hemoaglutinação indireta
BZ	Benznidazol
NFX	Nifurtimox
EROs	Espécies reativas de oxigênio
OPAS	Organização Pan-americana de Saúde
LC	Leishmaniose cutânea
LV	Leishmaniose visceral
LMC	Leishmaniose muco-cutânea
LT	Leishmaniose tegumentar
PCR	Proteína C reativa
PEG400	Polietilenoglicol
NCS	N-clorosuccinimida
IC₅₀	Concentração inibitória média
HAD1	3-(2-etoxifenil)- <i>N</i> -hidroxi-4,5-di-hidroidroisoxazol-5-carboxamida
HAD2	3-(4-etoxifenil)- <i>N</i> -hidroxi-4,5-di-hidroidroisoxazol-5-carboxamida
TcCA	Anidrase carbônica de <i>T. cruzi</i>
IS	Índice de seletividade
CC₅₀	Concentração citotóxica máxima
FMO	Orbitais moleculares de fronteira
HOMO	Orbital de mais alta energia ocupada
LUMO	Orbital de mais baixa energia desocupada
RMN	Ressonância magnética nuclear
TryR	Tripanotiona redutase
GAPDH	Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase
SAR	Relação estrutura-atividade
TNTR	Nitroredutase mitocondrial

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 Objetivo geral.....	17
2.2 Objetivos específicos.....	17
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
3.1 Doença de Chagas	18
3.1.1 Epidemiologia e agente etiológico.....	18
3.1.2 Sintomatologia e fases da doença	20
3.1.3 Diagnóstico e tratamento	21
3.2 Leishmaniose	23
3.2.1 Epidemiologia e a doença	24
3.2.2 Leishmaniose cutânea (LC) e Leishmaniose muco-cutânea ou Tegumentar (LMC ou LT).....	25
3.2.3 Leishmaniose Visceral (LV) ou Calazar.....	27
3.2.4 Diagnóstico e tratamento.....	28
3.3.1 Heterocíclicos.....	31
3.3.2 Isoxazol e sua síntese.....	31
3.3.3 Isoxazolina	33
3.3.4 Abordagens Sintéticas de Isoxazolinas: Cicloadição 1,3-Dipolar.....	33
4 METODOLOGIA.....	35
5 RESULTADO E DISCUSSÃO.....	36
5.1 Rotas Sintéticas e Modificações Estruturais de Isoxazolinas e Isoxazóis envolvidas no Tratamento da Doença de Chagas e Leishmaniose.....	40
5.2 Núcleos isoxazóis e isoxazolina sintetizados e sua eficácia contra a doença de Chagas e a Leishmaniose.....	48
6 CONCLUSÃO.....	56

1 INTRODUÇÃO

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) representam um grupo diverso de doenças que, em sua maioria, afetam populações vulneráveis em regiões tropicais, especialmente aquelas que vivem em condições de pobreza extrema. Essas doenças são causadas por uma ampla gama de agentes infecciosos, incluindo vírus, bactérias, parasitas, fungos e toxinas, e estão associadas a impactos significativos na saúde, além de consequências sociais e econômicas severas, estimando-se que as DTNs afetem mais de 1 bilhão de pessoas ao redor do mundo (OMS, 2024).

A Doença de Chagas, também conhecida como tripanossomíase americana, é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* e foi descoberta pelo médico Carlos Chagas em 1909. Reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma das 13 doenças tropicais negligenciadas, ela afeta principalmente populações em áreas rurais da América Latina. (Rassi *et al.*, 2010).

Segundo o boletim epidemiológico, a doença de Chagas tem baixa incidência na fase aguda no Brasil, representando 0,2% dos casos de doenças tropicais negligenciadas em 2015, mas sua relevância está na elevada carga de morbimortalidade associada à fase crônica. De 2016 a 2020, a doença foi responsável por 31.342 óbitos, destacando-se como a principal causa de morte entre as DTNs (Ministério da Saúde, 2024).

A leishmaniose é uma doença tropical negligenciada causada por protozoários do gênero *Leishmania*, pertencentes à família Trypanosomatidae, a mesma da *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas. Transmitida pela picada de fêmeas de flebotomíneos infectadas (mosquitos-palha), a leishmaniose possui amplo impacto global, com cerca de 0,7 a 1 milhão de novos casos reportados anualmente em quase 100 países, especialmente em regiões tropicais e subtropicais. (Burza S *et al.*, 2018)

A leishmaniose apresenta três formas principais: visceral, a mais grave e frequentemente fatal se não tratada; cutânea, que causa úlceras na pele e cicatrizes permanentes; e muco cutânea ou tegumentar, que destrói mucosas oronasais e provoca desfiguração. A gravidade varia conforme a espécie de *Leishmania* e a resposta imunológica do hospedeiro. A leishmaniose visceral (calazar) é endêmica

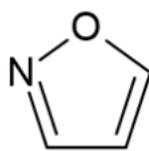
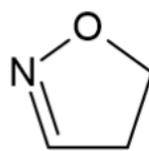
em países como Brasil, Índia, Sudão e Etiópia e possui alta taxa de mortalidade. Já a leishmaniose cutânea, é mais comum na América Latina e Oriente Médio, com grande impacto social e psicológico (Burza S *et al.*, 2018; Ministério da saúde, 2024a; Ministério da Saúde, 2024b)

Ambas as infecções, tanto a leishmaniose quanto a doença de chagas dependem exclusivamente de quimioterapia, pois não existem vacinas disponíveis. Apesar de apresentarem diferentes manifestações clínicas e epidemiológicas, esses parasitas compartilham mecanismos semelhantes de resistência a medicamentos, como a superexpressão de transportadores ABC (grupo diverso de proteínas transmembrana), que atuam no efluxo de fármacos, e a alteração de transportadores de superfície, que limita a entrada dos medicamentos na célula (Garcia-Salcedo *et al.*, 2016; Fiocruz, 2019). Portanto, a resistência dos agentes causadores aos medicamentos disponíveis, somada ao aparecimento de efeitos colaterais graves e à falta de eficácia do tratamento em todas as fases da doença, torna-se necessário e fundamental o desenvolvimento de novas opções terapêuticas para combater essas enfermidades de forma mais eficiente.

Pensando nessa problemática, a Química Farmacêutica se dispõe a desempenhar um papel fundamental na descoberta e aprimoramento de novos fármacos. Entre as estratégias utilizadas, destaca-se a hibridização molecular, que consiste em combinar diferentes grupos farmacofóricos em uma única molécula. Essa abordagem busca reduzir toxicidades conhecidas e aumentar a eficácia farmacológica de compostos promissores para o desenvolvimento de novos fármacos (Gontijo *et al.*, 2020).

Dessa forma, moléculas contendo núcleos isoxazol e isoxazolina, como mostra a Figura 01, que são núcleos já conhecidos pelas suas bioatividades antichagásica, antimicrobiana, antileishmania e antifúngica (Menezes *et al.*, 2016; Ozildéia S. *et al.*, 2020; Aarjane *et al.*, 2020), surgem como promissoras alternativas terapêuticas. Explorar essas estruturas, suas rotas sintéticas e atividade biológica não apenas amplia as possibilidades de tratamento, mas também traz esperança no combate a doenças negligenciadas como a doença de Chagas e a Leishmaniose, incentivando a busca por soluções mais eficazes e seguras.

Figura 01 - Núcleos isoxazol e isoxazolina

**Isoxazol****2-Isoxazolina**

Fonte: Autor, 2025

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Explorar as rotas sintéticas e a aplicação dos núcleos isoxazol e isoxazolina no desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas para doenças negligenciadas, com foco na doença de Chagas e a leishmaniose.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever a doença de Chagas e a leishmaniose
- Analisar as propriedades químicas e farmacológicas dos núcleos isoxazol e isoxazolina.
- Investigar estudos biológicos relacionados ao uso dessas moléculas na doença de Chagas e da leishmaniose
- Comparar rotas sintéticas e possíveis modificações estruturais que aumentem a eficácia das moléculas que contenham o núcleo isoxazol e isoxazolina aplicada à doença de Chagas e a leishmaniose.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Doença de Chagas

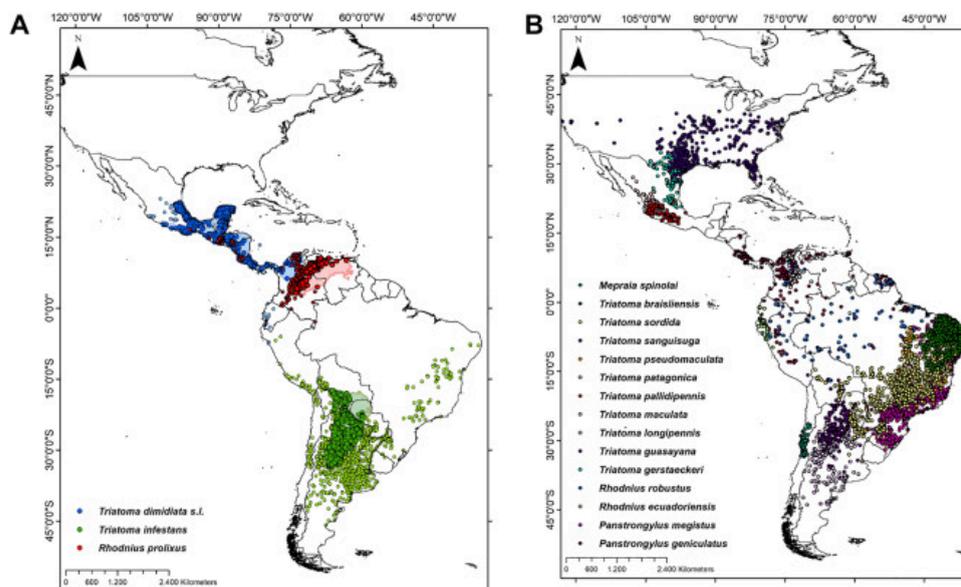
3.1.1 Epidemiologia e agente etiológico

A Doença de Chagas (DC), causada pelo protozoário zoonótico *Trypanosoma cruzi*, foi identificada pela primeira vez em 1909 e, desde então, tem sido reconhecida como um importante problema de saúde pública nas Américas. Sua transmissão ocorre predominantemente por vetores triatomíneos, mas também pode acontecer por via oral, vertical, transfusões sanguíneas e transplantes de órgãos. Estima-se que aproximadamente 6 a 8 milhões de pessoas estejam infectadas globalmente, com maior concentração na América Latina. Embora o controle de vetores não nativos tenha reduzido significativamente a transmissão, espécies nativas continuam a manter ciclos de transmissão domésticos e silvestres, especialmente em áreas rurais e periurbanas (Figura 02) (Cucunubá *et al.*, 2024)

Segundo o boletim epidemiológico da doença de Chagas, ela apresenta elevada prevalência e significativa carga de morbimortalidade, perpetuando ciclos de pobreza. É endêmica em 21 países das Américas, com cerca de 30 mil novos casos anuais, 14 mil mortes por ano e 8 mil recém-nascidos infectados durante a gestação. Tendo aproximadamente 70 milhões de pessoas vivendo em áreas de risco.

No Brasil, as ações de controle vetorial e triagem de doadores de sangue reduziram novos casos, mas o país ainda concentra uma grande coorte de indivíduos infectados. Estima-se que 1 a 2,4% da população brasileira esteja infectada, com uma média anual de 4 mil óbitos atribuídos à doença nos últimos 10 anos. A migração desordenada, condições socioeconômicas precárias e mudanças ambientais intensificam a vulnerabilidade das populações afetadas. Embora a DC tenha sido recentemente incluída como doença de notificação compulsória no Brasil, a sistematização dos dados para monitoramento epidemiológico ainda está em fase inicial, o que limita a construção de indicadores robustos (Boletim epidemiológico da doença de Chagas, 2022).

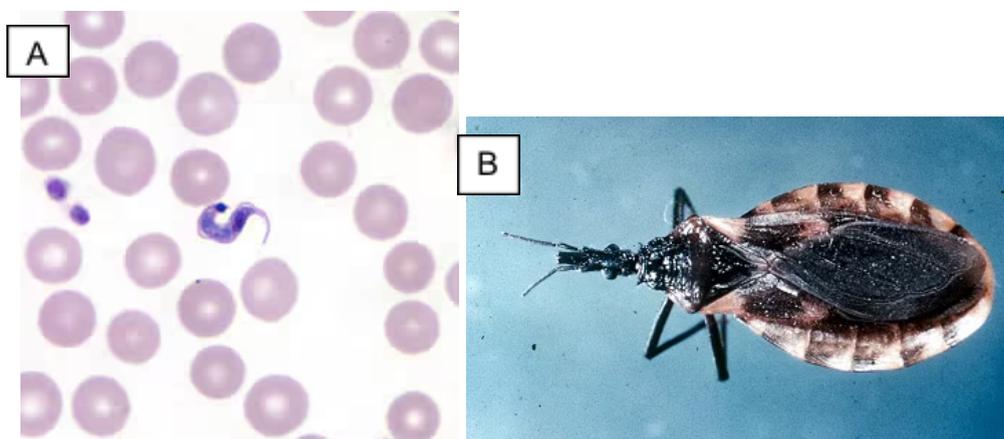
Figura 02 - Distribuição das espécies vetoras de *Trypanosoma cruzi* nas Américas



Fonte: Cucunubá *et al.*, 2024.

Trypanosoma cruzi (Figura 03A) é um protozoário flagelado, transmitido principalmente por insetos hematófagos conhecidos como barbeiros (Figura 03B). Durante a alimentação, esses insetos depositam fezes contendo as formas infectantes do parasita, os tripomastigotas metacíclicos, próximos ao local da picada. O parasita pode penetrar no organismo humano através da pele lesionada ou de mucosas, iniciando a infecção, ou seja, o protozoário *T. cruzi* possui um ciclo de vida heteroxênico, dessa forma, necessita de dois hospedeiros distintos para completar seu desenvolvimento. (De Souza *et al.*, 2010; CDC, 2019)

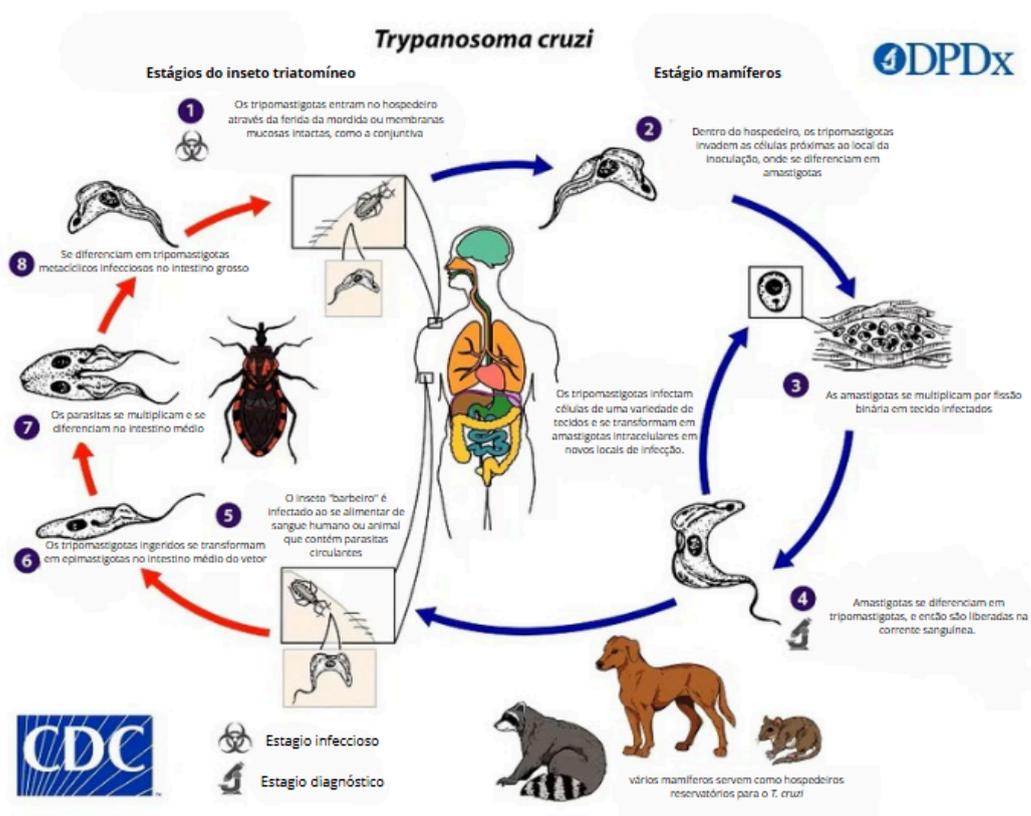
Figura 03 - A. Forma tripomastigota de *T. cruzi* em esfregaço fino de sangue corado com Giemsa. B. Triatomíneo (barbeiro), vetor de *Trypanosoma cruzi*.



Fonte: CDC, 2019.

No hospedeiro mamífero, o *T. cruzi* apresenta diferentes formas morfológicas: tripomastigotas metacíclicas, epimastigotas e amastigotas. Após a invasão celular, as formas tripomastigotas se transformam em amastigotas, que se multiplicam no interior das células, levando à sua destruição. As formas amastigotas então se diferenciam novamente em tripomastigotas, que são liberadas na corrente sanguínea, perpetuando o ciclo infeccioso. A doença de Chagas possui uma fase aguda, geralmente com sintomas leves ou inexistentes, e uma fase crônica, que pode resultar em complicações cardíacas e digestivas graves. O ciclo evolutivo completo, incluindo todas as fases do parasita, é ilustrado na Figura 04. (De Souza *et al.*, 2010; Araújo Neta, 2019; CDC, 2019)

Figura 04 - Ciclo evolutivo do *Trypanosoma cruzi*



Adaptado: CDC, 2019.

3.1.2 Sintomatologia e fases da doença

A Doença de Chagas passa por três fases distintas: aguda, indeterminada e crônica, apresentando-se com um período de incubação que varia entre 5 e 14 dias

após a exposição às fezes de triatomíneos, podendo chegar a 20 a 40 dias em casos de infecção por transfusão de sangue. Muitos casos permanecem assintomáticos até a fase crônica, que pode surgir de 5 a 40 anos após a infecção. A doença é dividida em duas fases principais. (Soares. B. P. *et al.*, 2024)

Na fase aguda, que dura cerca de dois meses após a infecção, há uma alta concentração de parasitas no sangue. Os sintomas, quando presentes, são geralmente leves e inespecíficos. Menos da metade dos pacientes apresenta sinais iniciais característicos, como lesão cutânea ou inchaço arroxeadado em uma pálpebra. Outros sintomas possíveis incluem febre, cefaleia, linfadenopatia, palidez, dores musculares, dificuldade para respirar, edemas e dor abdominal ou torácica. Na fase crônica, os parasitas se alojam principalmente nos músculos cardíaco e digestivo. Até 30% dos pacientes desenvolvem alterações cardíacas, enquanto até 10% apresentam problemas digestivos, como megaesôfago ou megacólon, além de complicações neurológicas ou mistas. A infecção pode levar à morte súbita por arritmias cardíacas ou à insuficiência cardíaca progressiva, resultante da destruição do músculo cardíaco e suas inervações (Soares. B. P. *et al.*, 2024; Arciniega; Castellón, 2023).

De acordo com Ribeiro e Rocha (1998), a forma indeterminada da doença de Chagas ocorre quando uma pessoa está infectada pelo *T. cruzi*, mas não apresenta sintomas ou alterações nos exames básicos, como raio-X, eletrocardiograma ou sinais clínicos evidentes. Apesar disso, até um terço dos pacientes pode desenvolver problemas cardíacos em 5 a 10 anos, e em casos raros, a morte súbita pode ser a primeira manifestação da doença. Por conta disso, especialistas sugerem revisar os critérios de diagnóstico e o tratamento, especialmente considerando que o tratamento precoce pode ajudar a evitar o desenvolvimento de complicações cardíacas no futuro.

3.1.3 Diagnóstico e tratamento

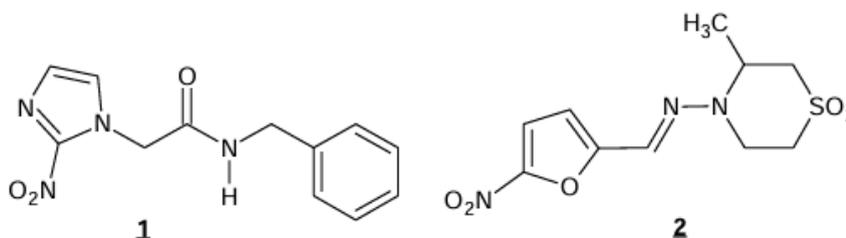
A Doença de Chagas é diagnosticada de forma diferente conforme suas fases, aguda ou crônica. Na fase aguda, o diagnóstico baseia-se em sinais clínicos sugestivos, como febre prolongada, mal-estar, cefaleia, astenia, hepatomegalia, esplenomegalia, miocardite e encefalite, associados a fatores epidemiológicos compatíveis. Exames parasitológicos diretos, como o exame a fresco, métodos de

concentração (Strout) e o micro hematócrito, são indicados, pois detectam a presença de *Trypanosoma cruzi* no sangue periférico, aproveitando a alta parasitemia característica dessa fase (Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Doença de Chagas, 2018).

Em relação a fase crônica da doença, o diagnóstico é baseado em história epidemiológica e na combinação de dois testes sorológicos distintos, como ELISA, IFI ou HAI, que apresentam alta sensibilidade e especificidade. Testes rápidos podem ser úteis para triagem em áreas remotas ou em pacientes de difícil acesso, porém, os resultados positivos requerem confirmação sorológica devido ao risco de falso-positivos. Contextos de risco incluem residir ou ter residido em áreas endêmicas, convívio com pessoas diagnosticadas, ou histórico de transfusão de sangue antes de 1992 (Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: Doença de Chagas, 2018; CDC, 2019).

Quanto ao tratamento para a DC, apenas dois fármacos antichagásicos são de fato utilizados na medicina para o tratamento desta doença, segundo Sales *et al.*, (2017), o benznidazol (BZ) 1 e o nifurtimox (NFX) 2 (Figura 05). Ambos são indicados tanto para a fase aguda quanto para a fase crônica da doença, embora sua eficácia seja maior na fase aguda. Na fase crônica, as taxas de cura são consideravelmente menores, variando entre 8% e 20%. Além disso, esses medicamentos estão associados a efeitos colaterais que frequentemente levam à interrupção do tratamento, como manifestações dermatológicas, neuropatias, sintomas gastrointestinais e alterações hematológicas.

Figura 05 - Fármacos antichagásicos: 1 Benznidazol e 2 Nifurtimox



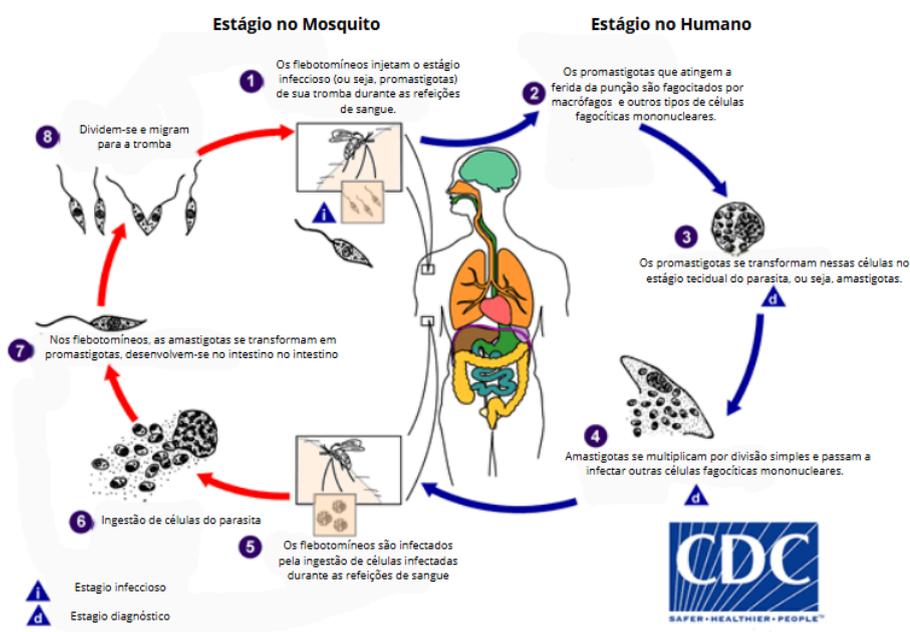
Fonte: Autor, 2025

Os seus mecanismos de ação atuam principalmente pela geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) através de um mecanismo conhecido como

ciclo redox. Ele reduz o grupo nitro presente em sua estrutura molecular por meio de nitroreduases do parasita, gerando um radical nitro. Este radical reage com oxigênio molecular, formando superóxido e outras EROs, como peróxido de hidrogênio e hidroxila radical. Essas espécies causam danos irreversíveis às biomoléculas do parasita, como lipídeos, proteínas e DNA, levando à sua morte. (Araújo Neta, 2019; Alexandre, *et al.*, 2014). Assim, os graves efeitos colaterais do benznidazol e nifurtimox, como neuropatias e distúrbios hematológicos, comprometem a adesão e eficácia no tratamento da doença de Chagas. Isso ressalta a urgência de desenvolver terapias mais eficazes e menos tóxicas. Novas alternativas, portanto, são essenciais para melhorar o manejo clínico e a qualidade de vida dos pacientes.

3.2 Leishmaniose

A leishmaniose, transmitida por flebotomíneos (mosquitos-palha) e causada por protozoários intracelulares obrigatórios, chamada de *Leishmania spp*, pertence à família Trypanosomatidae, mesma família de *Trypanosoma cruzi*. Por ser da mesma família, possui um ciclo de vida (Figura 06) semelhante, ou seja, a infecção ocorre quando as fêmeas infectadas picam o hospedeiro humano, injetando promastigotas, estágio infeccioso da doença. Essas formas são fagocitadas por macrófagos e outras células fagocíticas mononucleares, onde se transformam em amastigotas, o estágio tecidual do parasita. Os amastigotas multiplicam-se por divisão simples e infectam outras células, desencadeando manifestações clínicas que podem variar entre leishmaniose cutânea e visceral, dependendo de fatores relacionados ao parasita, ao hospedeiro e ao ambiente. Já os flebotomíneos tornam-se infectados ao ingerir células contendo as amastigotas durante a alimentação. No intestino do inseto, os amastigotas transformam-se novamente em promastigotas, desenvolvendo-se no intestino médio (no caso do subgênero *Leishmania*) ou no intestino posterior (para o subgênero *Viannia*). Esses promastigotas migram para a tromba do inseto, completando o ciclo de vida. (CDC, 2024; Burza *et al.*, 2018)

Figura 06 - Ciclo de vida do parasita *Leishmania spp.*

Adaptado: CDC, 2019.

3.2.1 Epidemiologia e a doença

Nas Américas, as leishmanioses são zoonoses transmitidas por vetores com um ciclo de transmissão complexo, envolvendo uma ampla diversidade de parasitas, reservatórios e vetores. A epidemiologia das leishmanioses é influenciada por fatores sociais, ambientais e climáticos, sendo mais prevalente em regiões de pobreza. Na região das Américas, foram identificadas 15 das 22 espécies de *Leishmania* patogênicas aos humanos e cerca de 54 espécies de vetores envolvidas na transmissão. As manifestações clínicas incluem a forma cutânea, caracterizada por lesões ulcerativas e cicatrizes permanentes; a forma mucosa ou mucocutânea, que pode causar destruição das mucosas do nariz e da boca; e a forma visceral, a mais grave, associada a febre, perda de peso, hepatoesplenomegalia e anemia, com letalidade superior a 90% em casos não tratados (OPAS, 2024a).

A leishmaniose é uma doença parasitária endêmica em cerca de 100 países, afetando principalmente populações em situações de vulnerabilidade socioeconômica, com mais de 12 milhões de pessoas infectadas. Globalmente, a

leishmaniose visceral é amplamente registrada em países como Brasil, Índia, Sudão e Etiópia. No Brasil, concentra-se em áreas rurais e periurbanas, onde o cão doméstico atua como principal reservatório de *Leishmania infantum*. Na Índia e na África Oriental, a *Leishmania donovani* é o agente predominante, com transmissão peridomiciliar (Burza S *et al.*, 2018).

Ainda segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), entre 2001 e 2021, foram notificados 1.105.545 casos de leishmaniose cutânea (LC) e mucosa (LMC), o que representa uma média anual de 52.645 casos. Durante o mesmo período, foram registrados 69.665 novos casos de leishmaniose visceral (LV), com uma média anual de 2.488 casos. A leishmaniose visceral apresentou uma taxa de letalidade de aproximadamente 8%, sendo a mais elevada em comparação com outros continentes.

3.2.2 Leishmaniose cutânea (LC) e Leishmaniose muco-cutânea ou Tegumentar (LMC ou LT)

A leishmaniose cutânea (Figura 07) é o tipo mais comumente encontrado da doença, manifesta-se principalmente na pele, com lesões ulcerativas que podem variar em tamanho e gravidade. De acordo com a OPAS, entre os 9 países do mundo com maior número de casos de leishmaniose cutânea, 3 estão nas Américas: Brasil, Colômbia e Peru. Além disso, em 2021, foram notificados 37.786 casos de leishmaniose cutânea, dos quais 22,5% ocorreram em áreas de fronteira.

A doença apresenta uma epidemiologia complexa nas Américas, envolvendo diversas espécies de *Leishmania*, reservatórios animais e vetores flebotomíneos, além de variações nas manifestações clínicas e na resposta ao tratamento. As espécies causadoras pertencem aos subgêneros *Leishmania* (como o complexo *L. mexicana*) ou *Viannia* (como *L. braziliensis*), sendo que infecções por este último podem evoluir para a forma mucocutânea em até 10% dos casos (Burza S *et al.*, 2018, OPAS, 2024b).

A LC é uma doença que pode levar semanas, meses ou até anos para se manifestar, com sintomas que começam a aparecer cerca de 2 a 3 meses após a infecção, em média. Tudo começa com pequenas manchas na pele, que evoluem para caroços, depois feridas que se tornam úlceras. Essas úlceras têm bordas bem definidas, uma base firme e uma coloração rosada e que podem sofrer infecções

secundárias. Quando a doença afeta a orelha, pode causar mutilações, uma condição conhecida como "úlceras de los chicleros", muito comum em áreas como a península de Yucatán, no México (OPAS, 2024b).

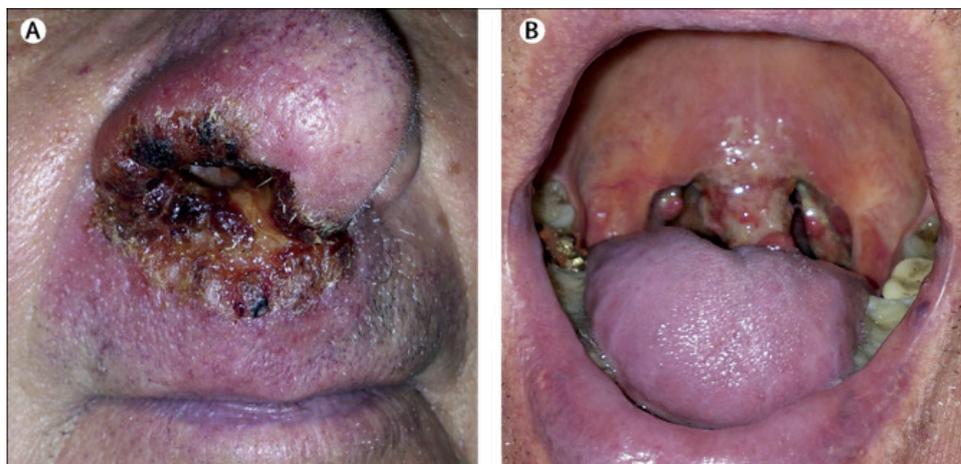
Figura 07 - Lesão ulcerativa de Leishmaniose cutânea.



Fonte: l'Institut Pasteur de la Guyane, 2025.

A Leishmaniose Tegumentar (LT) é uma doença infecciosa, não contagiosa, que provoca, além de lesões na pele, afeta também as mucosas. No Brasil, sete espécies estão associadas à LT, sendo as principais *Leishmania amazonensis*, *L. guyanensis* e *L. braziliensis*. A transmissão ocorre por meio da picada de fêmeas de flebotomíneos infectadas, conhecidos popularmente como mosquito-palha, tatuquira ou birigui, pertencentes ao gênero *Lutzomyia*. Os sintomas incluem lesões que podem ser únicas ou múltiplas, com bordas elevadas, fundo granular e geralmente indolores. Quando a mucosa (Figura 08) é afetada, especialmente no nariz, boca e garganta, pode haver entupimento nasal, sangramentos, dor ao engolir, rouquidão e tosse (Ministério da Saúde, 2024a; OPAS, 2024b).

Figura 08 - Lesões de Leishmaniose mucocutânea oronasal grave em um homem alemão de 73 anos com história de viagem ao Panamá.



Fonte: Burza *et al.*, 2018

3.2.3 Leishmaniose Visceral (LV) ou Calazar

A leishmaniose visceral (LV) é também chamada de calazar, sendo o tipo mais grave da doença, de evolução crônica, a doença ocorre principalmente em áreas tropicais e subtropicais, sendo o Brasil responsável por 93% dos casos nas Américas. Afeta principalmente crianças menores de cinco anos, adultos acima de 50 anos e pessoas imunossuprimidas. Se não tratada, pode ser fatal em até 90% dos casos (OPAS, 2024b; Ministério da Saúde, 2024c).

A LV tem um período de incubação que geralmente dura de 2 semanas a 2 meses. Os sintomas mais comuns incluem febre persistente, aumento do baço (esplenomegalia) (Figura 09) e, em alguns casos, do fígado (hepatomegalia), anemia, perda de peso gradual e alterações no sangue, como diminuição de glóbulos brancos (leucopenia) e plaquetas (trombocitopenia). Em casos graves, podem surgir complicações como desnutrição, edema, sangramentos e outros sinais, aumentando o risco de morte por infecções ou hemorragias. Além disso, em pacientes imunocomprometidos, os parasitas *da Leishmania* podem persistir por décadas após o tratamento, uma vez que parece não haver imunidade estéril (OPAS, 2024c; Burza S *et al.*, 2018).

Figura 09 - Esplenomegalia em paciente pediátrico com Leishmaniose Visceral.



Fonte: Sanarmed, 2023.

3.2.4 Diagnóstico e tratamento

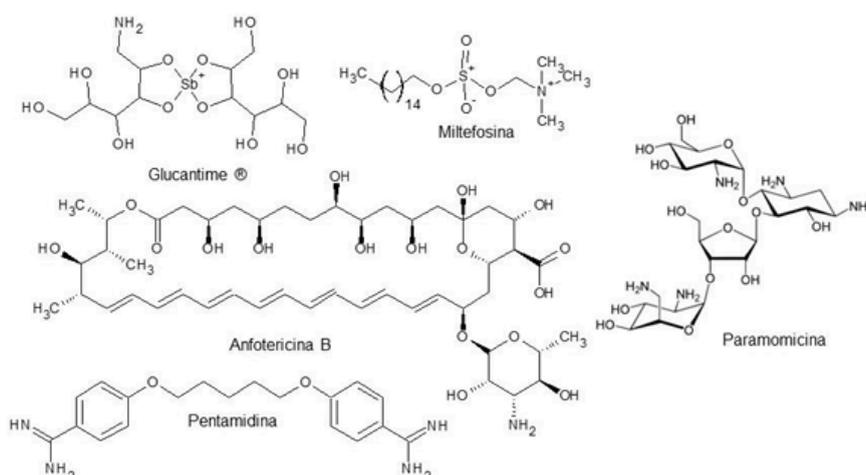
O diagnóstico da Leishmaniose Tegumentar (LT) ou Cutânea (LC) envolve a avaliação clínica e exames laboratoriais, especialmente em pacientes de áreas endêmicas que apresentem sinais e sintomas sugestivos. Os testes laboratoriais incluem métodos parasitológicos, como a visualização direta do parasita (microscopia), cultura e PCR. No caso de lesões cutâneas, amostras como esfregaços, aspirados ou biópsias são coletadas, dependendo do exame necessário. Quanto ao tratamento da LV, também são feitos por meio de exames imunológicos e parasitológicos. Entre os testes imunológicos, os mais usados atualmente é o teste rápido imunocromatográfico, que utiliza o antígeno recombinante rK39 e pode ser aplicado na atenção primária (Ministério da Saúde, 2024 ab; OPAS, 2024 bc).

Em alguns países, também são realizados exames como imunofluorescência indireta (IFI) e ensaio imunoenzimático (ELISA), geralmente em níveis mais especializados de atendimento. Já os testes parasitológicos identificam o parasita diretamente nos tecidos infectados, como a medula óssea, por meio de exame direto ou cultivo em laboratório (*in vitro*). Além disso, os testes moleculares, como o PCR, conseguem detectar o DNA de *Leishmania spp*, proporcionando um diagnóstico preciso (Ministério da Saúde, 2024 ab; OPAS, 2024 bc).

Em relação às atuais terapias utilizadas no tratamento da leishmaniose varia conforme o perfil do paciente. Atualmente, o tratamento medicamentoso para a leishmaniose conta com apenas cinco opções disponíveis. Esses medicamentos

incluem os antimoniais pentavalentes, a anfotericina B e sua formulação lipossomal conhecida como AmBisome, além da miltefosina, paramomicina e pentamidina como mostra a Figura 10 (Tiwari *et al.*, 2018). A anfotericina B lipossomal é fortemente recomendada tanto para crianças quanto para adultos, independentemente de serem imunocompetentes ou imunossuprimidos. Para adultos e crianças com sistema imunológico saudável, o uso de antimoniais pentavalentes ou anfotericina B desoxicolato é uma opção condicional. Já para pacientes imunossuprimidos, os antimoniais pentavalentes não são recomendados. Além disso, na visceral o uso de miltefosina não é indicado para tratar a doença em nenhum grupo de pacientes, seja pediátrico ou adulto (OPAS, 2024d).

Figura 10 - Estrutura química dos principais fármacos utilizados na leishmaniose.



Fonte: Araújo Neta, 2019

Além disso, com exceção dos antimoniais, os demais medicamentos atualmente utilizados contra a leishmaniose não foram criados originalmente para combater o parasita. Além disso, esses tratamentos enfrentam desafios importantes, como alta toxicidade, necessidade de uso prolongado e o risco de o parasita desenvolver resistência ao longo do tempo (Tiwari *et al.*, 2018).

Os medicamentos atualmente utilizados atuam por diferentes mecanismos para eliminar o parasita, interferindo em processos essenciais como integridade da membrana celular, síntese de proteínas, metabolismo energético e mecanismos antioxidantes do parasita. A compreensão desses mecanismos é fundamental para otimizar o uso terapêutico, prevenir o desenvolvimento de resistência e direcionar

pesquisas para novas opções terapêuticas mais seguras e eficazes (Tiwari *et al.*, 2018).

Dentre os principais mecanismos, podemos citar os antimoniais pentavalentes, como o antimoniato de meglumina e o estibogluconato de sódio, que foram por décadas a principal escolha no tratamento de todas as formas de leishmaniose. Esses compostos atuam como pró-fármacos, convertendo-se em antimoniais trivalentes dentro dos fagócitos, onde inibem enzimas vitais do parasita, como a tripanotiona redutase. No entanto, o uso extensivo levou ao surgimento de cepas resistentes, especialmente no subcontinente indiano, restringindo sua eficácia clínica (Tiwari *et al.*, 2018).

Quanto a anfotericina B, um potente antifúngico poliênico, age ligando-se ao ergosterol da membrana do parasita, formando poros que levam à perda de íons essenciais e à morte celular. Sua formulação lipossomal (AmBisome) minimiza os efeitos tóxicos, como a nefrotoxicidade, tornando-se a escolha preferencial em áreas com alta resistência a antimoniais. Contudo, casos de resistência à anfotericina B também têm surgido, representando um novo desafio terapêutico (Tiwari *et al.*, 2018).

A miltefosina, originalmente desenvolvida como antitumoral, destaca-se como o único fármaco oral aprovado para a leishmaniose. Seu mecanismo promove a apoptose dos parasitas, despolarizando a membrana mitocondrial e inibindo a citocromo c oxidase. Apesar de sua praticidade e eficácia, efeitos colaterais como toxicidade gastrointestinal, teratogenicidade e o risco de resistência — devido à sua longa meia-vida — limitam seu uso em alguns grupos, como gestantes e crianças (Tiwari *et al.*, 2018). Já paromomicina, um antibiótico aminoglicosídeo, apresenta ação antileishmania ao inibir a síntese proteica e alterar o potencial da membrana mitocondrial do parasita. Administrada por via intramuscular devido à sua baixa absorção oral, é eficaz, mas o risco potencial de resistência, observado em estudos laboratoriais, exige atenção (Tiwari *et al.*, 2018).

A pentamidina, inicialmente empregada no tratamento da tripanossomíase, também mostrou eficácia contra a leishmaniose. Ela penetra no parasita por transportadores específicos e se acumula nas mitocôndrias, onde inibe a topoisomerase II. Entretanto, seus efeitos colaterais severos, como toxicidade cardíaca e gastrointestinal, restringem seu uso clínico (Tiwari *et al.*, 2018).

3.3 Isoxazol e isoxazolina

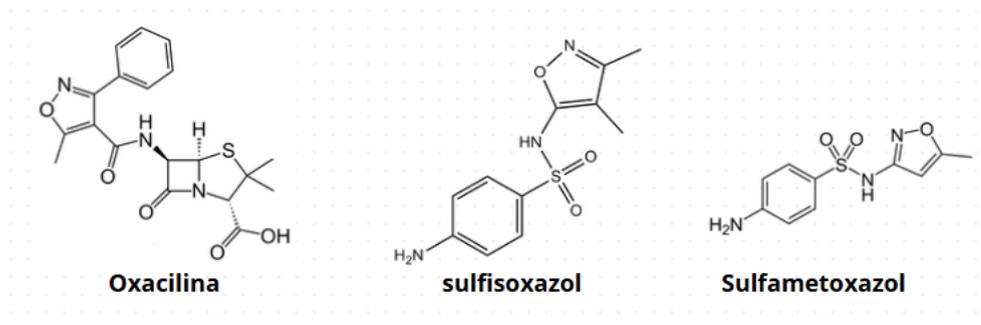
3.3.1 Heterocíclicos

Os heterociclos contendo nitrogênio e outros átomos, como o oxigênio, possuem importantes propriedades biológicas e desempenham um papel essencial na composição de muitos compostos farmacologicamente ativos. Entre eles, destacam-se os isoxazóis e as isoxazolinas, seus análogos parcialmente saturados, que são compostos heterocíclicos de cinco membros com átomos de oxigênio e nitrogênio que podem estar em diferentes posições no ciclo. Estes compostos exibem ampla atividade biológica e são componentes estruturais de diversos agentes bioativos. Tais heterociclos tiveram suas atividades biológicas investigadas e comprovadas, como as atividades antiinflamatória, além de antibacteriano, antioxidante e inseticida (Kumar, G.; Shankar, R., 2021; Pandhurneka *et al.*, 2022; Abu-Hashem, A.A.; El-Shazly, M., 2018 e Oliveira *et al.*, 2019; Aarjane *et al.*, 2021; Shaik *et al.*, 2020; Gul e Eryilmaz, 2019; Pothuri; Machiraju e Rao, 2020; Huang *et al.*, 2022).

3.3.2 Isoxazol e sua síntese

Os derivados de isoxazol são altamente relevantes na química orgânica e farmacêutica devido à sua presença em fármacos importantes como mostra a Figura 11, além de sua versatilidade química. O anel de isoxazol, que possui uma ligação nitrogênio-oxigênio fraca e características aromáticas, é suscetível a transformações úteis sob condições específicas, tornando-se um elemento chave na síntese de compostos bioativos potentes (Pandhurnekar *et al.*, 2022).

Figura 11 - Fármacos que contém o núcleo isoxazol em sua constituição.

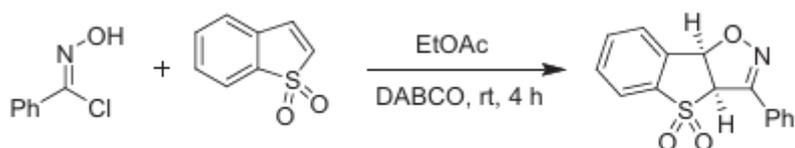


Adaptado: Pandhurnekar *et al.*, 2022.

Dessa forma, as rotas sintéticas para a obtenção de isoxazóis têm despertado grande interesse devido à ampla aplicação desses compostos em áreas, como a farmacêutica. Um dos principais meios para a obtenção do núcleo isoxazol ou isoxazolina é pela rota de cicloadição 1,3-dipolar (Kondacs *et al.*, 2015).

Como descrito por Wang e colaboradores, em 2020, foram sintetizados derivados tricíclicos de isoxazol fundidos ao benzo[b]tiofeno-1,1-dióxido, utilizando essa reação de cicloadição com altos rendimentos (até 98%), esse trabalho emprega condições brandas, livres de metais, e utiliza óxidos de nitrila gerados *in situ* a partir de cloretos de hidroxiiiminoila, como mostra o esquema 01.

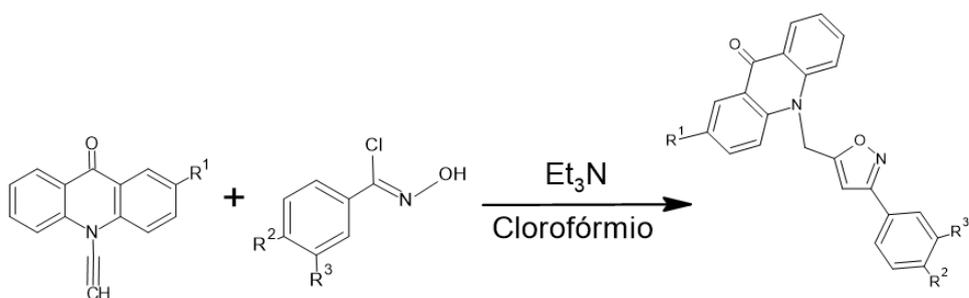
Esquema 01 - Preparação de análogos de isoxazol triciclo.



Fonte: Wang *et al.*, 2020.

Outros autores que mostram essa síntese é Aarjane *et al.*, 2021, na qual descreveram a síntese e avaliação biológica de novos derivados de isoxazol baseados em acridona, com o objetivo de desenvolver potenciais agentes antibacterianos. Utilizando a reação de cicloadição 1,3-dipolar entre o *N*-propargil acridonas e cloreto de *N*-hidroxibenzimidoíla (Esquema 02), os compostos foram sintetizados de maneira eficiente, incluindo a aplicação de irradiação por micro-ondas para otimizar os rendimentos e reduzir o tempo de reação.

Esquema 02 - Preparação de acridona com isoxazóis



Fonte: Aarjane *et al.*, 2021.

3.3.3 Isoxazolina

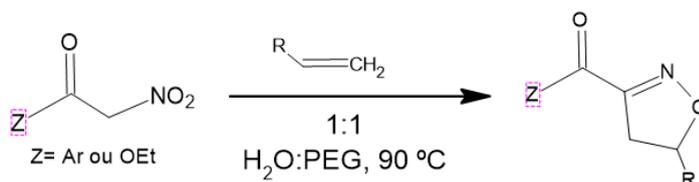
As isoxazolinas, assim como os isoxazóis, são compostos heterocíclicos formados por um anel de cinco membros contendo nitrogênio e oxigênio, no entanto, são parcialmente saturados. Essa estrutura confere às isoxazolinas uma versatilidade significativa na química medicinal, permitindo sua aplicação no desenvolvimento de novas moléculas bioativas. Como o isoxazol, sua síntese é frequentemente realizada por meio de reações de cicloadição 1,3-dipolar entre nitronas e alquinos ou alenos, resultando em rendimentos elevados sob condições experimentais brandas e eficientes (Kumar e Shankar, 2021).

3.3.4 Abordagens Sintéticas de Isoxazolinas: Cicloadição 1,3-Dipolar

A cicloadição 1,3-dipolar pode ser explicada pela Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira (FMO), que considera a interação entre o HOMO (orbital de mais alta energia ocupada) do dipolarófilo e o LUMO (orbital de mais baixa energia desocupada) do 1,3-dipolo. No caso dos óxidos de nitrila, o LUMO tem maior coeficiente no oxigênio, enquanto o HOMO do dipolarófilo é mais denso no carbono α . Essa sobreposição orbital favorece a formação simultânea de duas ligações, a regioseletividade da reação também é determinada por essas interações (Zhao *et al.*, 2004)

Na busca por novas metodologias sintéticas sustentáveis visando a redução de resíduos e o uso de reagentes perigosos Gangadhara e colaboradores, 2014, apresentaram uma metodologia de síntese verde para a obtenção de isoxazolinas por meio de uma cicloadição 1,3-dipolar. A reação envolve a utilização de benzonitrometano ou 2-nitroacetato de etila como dipolos, que reagem com alquenos na presença de uma mistura de água e polietilenoglicol (PEG-400) na proporção de 1:1. Essa abordagem dispensa o uso de catalisadores, agentes desidratantes, bases ou solventes perigosos, tornando o processo mais seguro e sustentável, demonstrado pelo Esquema 03.

Esquema 03 - Síntese de derivados de isoxazolina através de química verde.



Fonte: Gangadhara *et al.*, 2014.

Ainda segundo o trabalho publicado por Ismail *et al.* (2015) foi descrita uma rota sintética para a obtenção de derivados de 2-isoxazolina por meio de uma estratégia de cicloadição 1,3-dipolar com geração *in situ* de óxido de nitrila. A síntese parte da reação entre oximas e *N*-clorossuccinimida (NCS), seguida pela cicloadição com acrilatos, resultando na formação de bis-heterociclos contendo unidades de triazol e 2-isoxazolina (Esquema 04). O processo ocorre sem o uso de bases, catalisadores ou reagentes externos, destacando-se pelo caráter *eco-friendly*. Os acrilatos utilizados variam em comprimento de cadeia e natureza dos substitutos.

Esquema 04 - Reação de obtenção do núcleo 2-isoxazolina.



Fonte: Ismail *et al.*, 2015.

4 METODOLOGIA

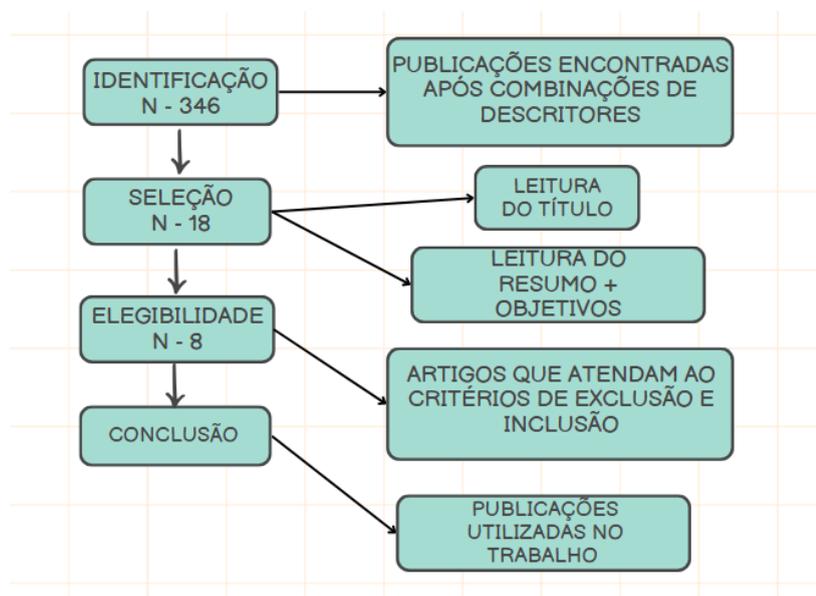
Neste estudo, foi realizada uma revisão de literatura do tipo integrativa sobre o uso de derivados de isoxazol e isoxazolina no tratamento das doenças de Chagas e leishmaniose. A busca pelos artigos foi conduzida nas bases de dados SCIELO, PUBMED, Google Acadêmico e ScienceDirect utilizando os descritores: isoxazol, isoxazolina, síntese, doença de Chagas, leishmaniose e tratamento antiparasitário.

A pesquisa bibliográfica considerou artigos publicados entre 2014 e 2024, aplicando filtros temporais para garantir a atualidade das informações nos campos de Resultados e Discussão. Para a Introdução, referencial teórico e na discussão, foram incluídos estudos anteriores a esse período, desde que fossem considerados fundamentais para a base teórica do tema, identificados por meio da análise das referências bibliográficas dos artigos selecionados.

Os critérios de inclusão foram artigos originais ou de revisão publicados em inglês ou português, que abordassem diretamente a síntese, atividade biológica ou aplicação terapêutica de isoxazóis e isoxazolinas contra *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania spp.* Estudos que discutiam outras aplicações desses compostos como a sua aplicação em animais ou não abordassem a sua síntese foram excluídos, bem como artigos duplicados ou trabalhos que focaram em sua utilização aplicada a outras doenças.

Também foram consultadas diretrizes internacionais e nacionais, como as da Organização Mundial da Saúde (OMS) e do Ministério da Saúde do Brasil que discutem sobre os parasitas ou os tratamentos antiparasitários e perspectivas futuras para o combate a doenças negligenciadas.

Fluxograma 01 - Fluxograma metodológico



Fonte: Autor, 2025.

5 RESULTADO E DISCUSSÃO

Nesta revisão integrativa, foram analisados 08 artigos publicados entre 2014 e 2024, que abordam diferentes rotas sintéticas de isoxazol e isoxazolininas e suas aplicações terapêuticas. Os artigos foram selecionados com base em critérios previamente estabelecidos, incluindo relevância para o tema, período de publicação e idioma. A maioria dos estudos focou em métodos de síntese de isoxazóis e isoxazolininas, exploração de novos compostos derivados e análise de atividades biológicas.

Dentre os compostos analisados, os derivados de isoxazol e isoxazolinina se destacam por seu potencial antiparasitário. Estudos recentes exploram diferentes abordagens sintéticas e modificações estruturais para otimizar a atividade contra a doença de Chagas e a Leishmaniose. A seguir, serão discutidos os principais avanços na síntese e bioatividade dessas classes de compostos. As principais características dos artigos analisados estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1 - Artigos selecionados após aplicação dos critérios de seleção

Autores/ano	Título	Objetivo geral do estudo
Trefzger <i>et al.</i> , 2020	Design, synthesis, antileishmanial, and antifungal biological evaluation of novel 3,5-disubstituted isoxazole compounds based on 5-nitrofurans scaffolds.	Sintetizar uma série de compostos com núcleo de isoxazol, conectando um esqueleto de 5-nitrofurano a diferentes substituintes, além de avaliar suas atividades biológicas, com foco na ação antileishmanial e antifúngica, visando explorar seu potencial como novos agentes terapêuticos.
Carvalho <i>et al.</i> , 2023	Design, synthesis and antitrypanosomatid activity of 2-nitroimidazole-3,5-disubstituted isoxazole compounds based on benznidazole.	Projetar, sintetizar e avaliar a atividade antitrypanosomatídea de compostos 2-nitroimidazol-3,5-dissubstituídos contendo núcleo isoxazol, baseados no benznidazol, para explorar sua eficácia contra doenças negligenciadas como a doença de Chagas e leishmaniose. O estudo busca identificar compostos com maior potência, menor toxicidade e potencial mecanismo de ação associado à ativação por nitroredutases.
Rani <i>et al.</i> , 2024	Design, synthesis, and biological evaluation of eugenol-isoxazoline hybrid derivatives as potential anti-leishmanial agents.	Desenvolver, sintetizar e avaliar biologicamente derivados híbridos de eugenol e isoxazolina como potenciais agentes anti-leishmanial. O estudo busca explorar a eficácia desses compostos no combate ao parasita <i>Leishmania donovani</i> , avaliando propriedades como citotoxicidade, mecanismos de ação e índices de

		seletividade, além de realizar estudos computacionais para prever interações moleculares que explicam a atividade observada.
Menezes <i>et al.</i> , 2016	Hydroxamic acid derivatives: a promising scaffold for rational compound optimization in Chagas disease.	Investigar a atividade anti-trypanosoma de derivados de ácido hidroxâmico (HAD1 e HAD2), contendo núcleo isoxazolina em sua estrutura molecular, avaliando seu potencial como candidatos promissores para o desenvolvimento racional de fármacos para o tratamento da doença de Chagas. O estudo busca explorar a eficácia desses compostos contra formas intracelulares do parasita, sua citotoxicidade em células hospedeiras e os possíveis mecanismos de ação relacionados à inibição de enzimas-chave, como peptidases e anidrases carbônicas, essenciais para o ciclo de vida do <i>T. cruzi</i> .
Rosa <i>et al.</i> , 2017	Design and synthesis of a new series of 3,5-disubstituted isoxazoles active against <i>Trypanosoma cruzi</i> and <i>Leishmania amazonensis</i>	Desenvolver e sintetizar uma nova série de derivados de isoxazol 3,5-dissubstituídos, avaliando sua atividade contra <i>Trypanosoma cruzi</i> e <i>Leishmania amazonensis</i> . O estudo busca entender as relações estrutura-atividade desses compostos e explorar seu potencial como candidatos a fármacos no combate à doença de Chagas e a leishmaniose, além de

		investigar preliminarmente os mecanismos de ação relacionados à enzima tripanotiona redutase.
Trefzger <i>et al.</i> , 2019	Design, synthesis and antitrypanosomatid activities of 3,5-diaryl-isoxazole analogues based on neolignans veraguensin, grandisin and machilin G	Sintetizar e avaliar a atividade antitrypanosomatídea de novos análogos de 3,5-diaril-isoxazol, baseados nas estruturas de neolignanas como veraguensina, grandisina e machilina G. O trabalho busca desenvolver compostos mais potentes e seletivos contra protozoários dos gêneros <i>Leishmania</i> e <i>Trypanosoma</i> , utilizando bioisosterismo como ferramenta.
Galbiati <i>et al.</i> , 2021	Development of Potent 3-Br-isoxazoline-Based Antimalarial and Antileishmanial Compounds	Projetar compostos de 3-Br-isoxazolina com atividades antimaláricas e antileishmania usando estratégias químicas, como bioisosterismo e simplificação estrutural, para melhorar sua potência, objetivando identificar novos compostos que sejam úteis para o controle seletivo e eficaz dos parasitas <i>Plasmodium falciparum</i> e <i>Leishmania spp</i> com efeito mínimo em células de mamíferos.
Mohamed <i>et al.</i> , 2022	Novel 3-chloro-6-nitro-1H-indazole derivatives as promising antileishmanial candidates: synthesis, biological activity, and molecular modelling studies	Sintetizar e avaliar novos derivados de 3-cloro-6-nitro-1H-indazol como potenciais candidatos antileishmanial, empregando reações de cicloadição para formar sistemas heterocíclicos, testando suas atividades biológicas

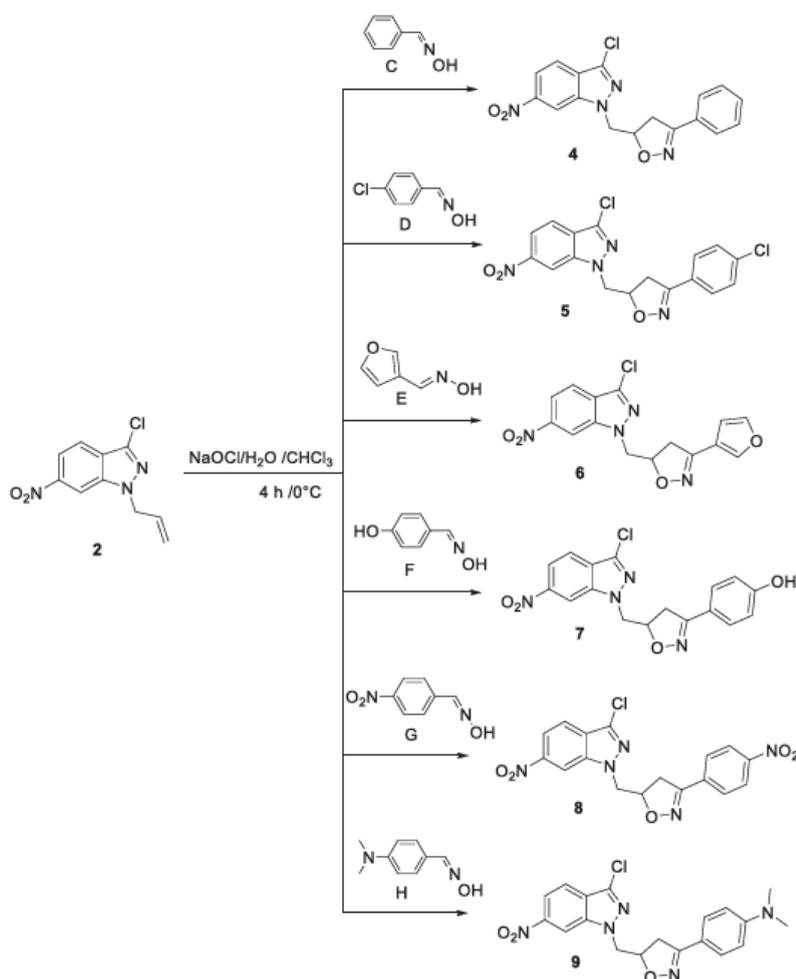
		contra três espécies de <i>Leishmania</i> (<i>L. infantum</i> , <i>L. tropica</i> e <i>L. major</i>). O trabalho também inclui estudos de modelagem molecular para entender as interações entre os compostos sintetizados e a enzima alvo (tripanotiona redutase), visando identificar compostos promissores para posterior otimização estrutural e aplicação terapêutica.
--	--	--

Fonte: Autor, 2025.

5.1 Rotas Sintéticas e Modificações Estruturais de Isoxazolinas e Isoxazóis envolvidas no Tratamento da Doença de Chagas e Leishmaniose

No estudo de Mohamed et al. (2022), foram descritas as sínteses de compostos por meio de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar, focada em um derivado de 3-cloro-6-nitro-1H-indazol funcionalizado com o núcleo isoxazolina. O objetivo era explorar as propriedades antileishmaniais desses compostos. A reação foi realizada sob condições controladas, com temperaturas variando entre -5°C e 0°C, o que permitiu a formação de produtos cíclicos contendo o núcleo isoxazolina, conforme ilustrado no Esquema 5. Os derivados obtidos foram, então, purificados por cromatografia em coluna flash utilizando sílica gel 60 (malha 230–400).

Esquema 5 - Síntese de novos derivados de isoxazolina-6-nitro-1H-indazol



Fonte: Mohamed *et al.*, 2022.

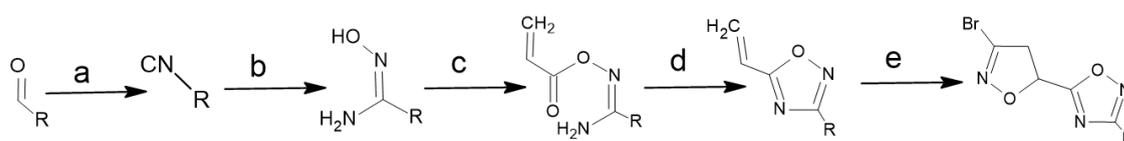
Essa cicloadição permitiu a formação de uma estrutura bi-heterocíclica envolvendo o núcleo de indazol, modificado com substitutos como 3-cloro e 6-nitro, conectados à isoxazolina. Esse núcleo adicional foi estrategicamente escolhido por suas propriedades farmacológicas já conhecidas e pela capacidade de formar interações específicas com enzimas-alvo, como a tripanotona redutase (*TryR*) (Mohamed *et al.*, 2022).

Dentre as estruturas que foram adicionadas, foi revelado que a presença do grupo 6-nitro no núcleo indazol desempenhou um papel importante na atividade biológica, aumentando a afinidade com o sítio ativo da enzima devido às interações eletrostáticas e hidrofóbicas. Além disso, o grupo 3-cloro contribuiu para estabilizar a interação com a enzima, enquanto, por outro lado, modificações no núcleo isoxazolina, como a introdução de grupos funcionais volumosos ou eletronegativos,

mostraram potencial para melhorar a seletividade e a potência dos compostos contra a leishmaniose (Mohamed *et al.*, 2022).

Uma outra abordagem para o uso de núcleo isoxazolina contra a leishmaniose é a síntese dos derivados de 3-bromo-isoxazolina por uma reação de [3+2] (cicloadição 1,3-dipolar) entre óxido de nitrila e dipolarófilos apropriados em que rendimentos de moderados a muito bons, entre 45–91%, (Esquema 6). Essa etapa gerou os anéis isoxazolina substituídos de forma seletiva (Galbiati *et al.*, 2021).

Esquema 6 - Síntese dos derivados de 3-bromo-isoxazolina



Reagentes e condições: (a) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, piridina, Ac_2O , temperatura ambiente, 3 h; (b) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Na_2CO_3 , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (10:1 v/v), rt, 4–24 h; (c) Cloreto de acrilóilo, THF, 1–3 h; (d) 1 M TBAF em THF seco, 30–60 min; (e) DBF, NaHCO_3 , EtOAc, overnight;

Fonte: Galbiati *et al.*, 2021

Os pesquisadores tiveram como objetivo desenvolver derivados de 3-bromo-isoxazolina com atividade antimalárica e antileishmanial aprimoradas. O estudo foi motivado por compostos inibidores da enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (*PfGAPDH*) de *Plasmodium falciparum*. Para melhorar a estabilidade metabólica e a atividade biológica, os autores utilizaram substituição bioisostérica, trocando grupos éster ou amida por anéis oxadiazol. Os derivados foram sintetizados a partir do aminoácido 3-bromo-acivicina, resultando em compostos mais estáveis quimicamente e farmacocineticamente, com menor risco de interações fora do alvo (Galbiati *et al.*, 2021).

Os compostos sintetizados, contendo o núcleo isoxazolina e grupos oxadiazol, demonstraram atividade antimalárica e antileishmanial em concentrações nanomolar, com alta seletividade para células mamíferas. O composto mais promissor exibiu interações covalentes com o sítio ativo enzimático, enquanto substituintes aromáticos, como metoxila, e grupos hidrofóbicos, como halogênios, aumentaram a afinidade biológica e otimizaram o perfil farmacocinético.

Comparativamente, Mohamed *et al.* (2022) exploraram a funcionalização com o núcleo indazol para melhorar a interação com alvos enzimáticos, enquanto Galbiati *et al.* (2021) optaram pela inserção de grupos halogenados visando maior

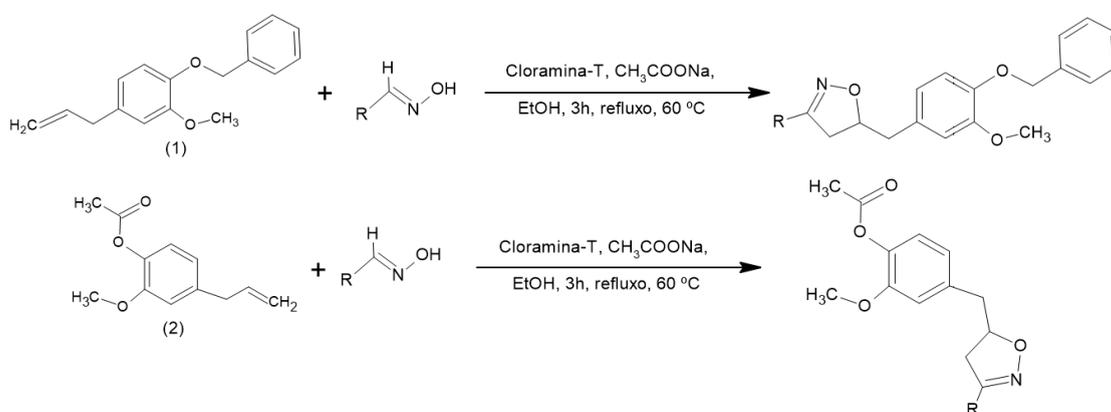
estabilidade metabólica e seletividade biológica. Essa análise reforça como pequenas modificações estruturais podem influenciar significativamente a eficácia dos compostos, destacando diferentes estratégias para aprimorar o potencial antiparasitário das isoxazolinias.

Outros autores que abordam o uso da isoxazolina para um possível tratamento alternativo para a *Leishmania spp.* é Rani *et al* (2024). Na qual eles trazem o desenvolvimento de derivados híbridos de eugenol e isoxazolina como candidatos promissores para o tratamento da leishmaniose. O eugenol, um composto fenólico derivado de óleos essenciais, têm sido amplamente estudado devido às suas propriedades antiparasitárias (Nakamura *et al.*, 2006).

A síntese dos derivados híbridos de eugenol-isoxazolina foi conduzida utilizando a reação de cicloadição 1,3-dipolar. Inicialmente, o eugenol foi funcionalizado para gerar seus derivados acetilados ou benzilados, por meio de reações de acetilação com anidrido acético e piridina ou benzilação com brometo de benzila na presença de carbonato de potássio e acetona seca. Em seguida, os aldeídos apropriados foram transformados em aldoximas por reação com hidroxilamina hidrocloreídrica, formando os intermediários necessários para gerar óxido de nitrila *in situ*.

Esses óxido de nitrila foram então submetidos à cicloadição com os derivados de eugenol, resultando na formação de 3,5-disubstituídos isoxazolinias (Esquema 07). Os compostos sintetizados foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel (malha 100–200), apresentando rendimentos globais entre 69–86% (Rani *et al.*, 2024).

Esquema 07 - Síntese para a preparação de derivados de eugenol-isoxazolina

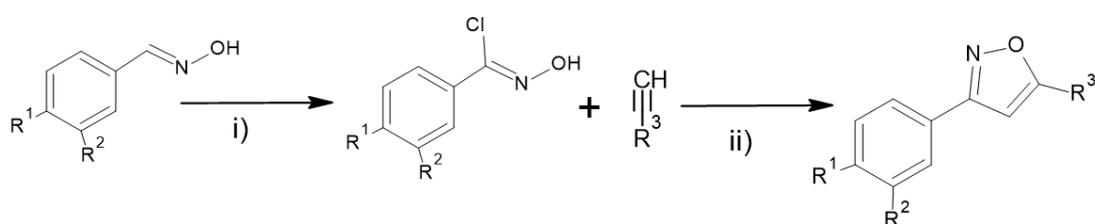


Fonte: Rani *et al.*, 2024.

Analisando a sua relação estrutura atividade, a isoxazolina foi essencial para a atividade antileishmanial, fornecendo rigidez estrutural e capacidade de interagir com alvos biológicos. Substituições com grupos aromáticos ou alquilados no núcleo isoxazolina aumentaram a atividade biológica, assim como os outros artigos citados durante esse trabalho, no entanto, substituintes volumosos - como metilenodióxi (-OCH₂O-) -, reduziram a eficácia, provavelmente devido a dificuldades de interação com o sítio ativo do alvo, que difere do estudo feito por Mohamed *et al* (2022). Além disso, a funcionalização do eugenol, com grupos benzilados ou acetilados, também contribuiu para melhorar a permeabilidade celular e a afinidade com as enzimas alvo (Rani *et al.*, 2024).

Os compostos heterocíclicos, em especial os derivados de isoxazol, têm atraído atenção crescente devido às suas propriedades farmacológicas diversificadas e à capacidade de interagir com alvos biológicos específicos. No trabalho publicado por Rosa *et al* (2017). os autores descreveram a síntese de uma série de derivados de isoxazol 3,5-dissubstituídos (Esquema 8), com rendimentos iniciais que variavam de 18 a 72%, com base em modificações estruturais inspiradas nas lignanas naturais grandisina e veraguensina, que apresentam atividade antiparasitária.

Esquema 8 - Síntese de derivados de isoxazol 3,5-dissubstituídos inspiradas nas lignanas naturais grandisina e veraguensina



R1 = -H, -OMe, -F, -NO₂, -OCH₂O-

R2 = -H, -OMe, -OCH₂O-

R3 = -CH₂OH, -CH₂N₃, -COOH, -CH₂Oglucose, -ph, -ph(4-CH₂OH), -ph(4-NHR), -ph(4-CH₃), -ph(4-CH₂Cl), -ph(4-CH₂OAc)

i) NCS, DMF, MW: 30 C, 150 W, 1 min; ii) CuSO₄, ascorbato de sódio, NaHCO₃, MW: 30 C, 150 W, 10 min

Fonte: Rosa *et al.*, 2017.

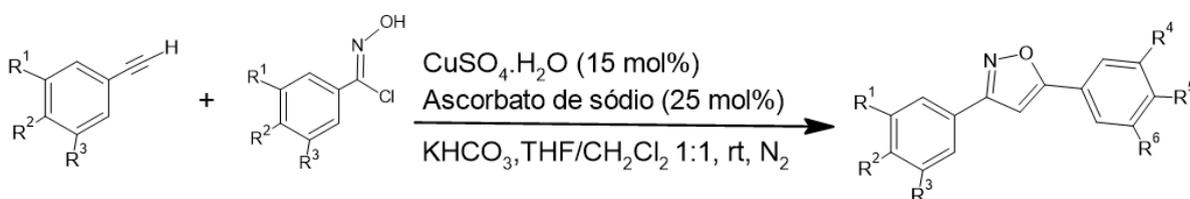
A síntese desses compostos, assim como os outros, foi realizada por meio de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar [3+2], utilizando óxido de nitrila e alquinos terminais como reagentes principais. Inicialmente, os óxidos de nitrila foram gerados

in situ a partir de cloro-oximas, tratadas com agentes desidratantes como o cloreto de fósforo. Esses óxidos de nitrila, atuando como dipolos, foram preparados de maneira controlada para garantir a eficiência da reação. Assim, os óxidos de nitrila reagiram com alquinos terminais funcionalizados, formando os compostos com núcleo isoxazol. A reação, realizada em diclorometano e temperaturas moderadas (30–60 °C), apresentou regioseletividade e rendimentos entre 40% e 85%, dependendo dos substituintes e condições (Rosa *et al.*, 2017).

A reação de cicloadição permitiu a introdução de grupos aromáticos e alquílicos nas posições 3 e 5 do núcleo isoxazol, com substituintes como metoxila (-OCH₃), cadeias alquílicas curtas e halogênios (como cloro e bromo), contribuindo para a atividade antiparasitária observada. Esses grupos conferiram propriedades hidrofóbicas e eletrônicas favoráveis, aumentando a afinidade dos compostos pelos alvos enzimáticos dos parasitas *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania amazonensis* (Rosa *et al.*, 2017).

Trefzger *et al.* (2019), com o objetivo de melhorar a atividade biológica contra parasitas do gênero *Leishmania* e *Trypanosoma cruzi*, utilizaram uma reação de cicloadição [3+2], envolvendo óxido de nitrila e alquinos terminais, para gerar os compostos 3,5-diaril-isoxazol (Esquema 9), e teve como base a substituição bioisostérica do núcleo tetra-hidrofurano de neolignananas como Veraguensina, Grandisina e Machilina G naturais por anéis de isoxazol com rendimentos variando de 43% a 90%.

Esquema 9 - Síntese de compostos 3,5-diaril-isoxazol



Fonte: Trefzger *et al.*, 2019

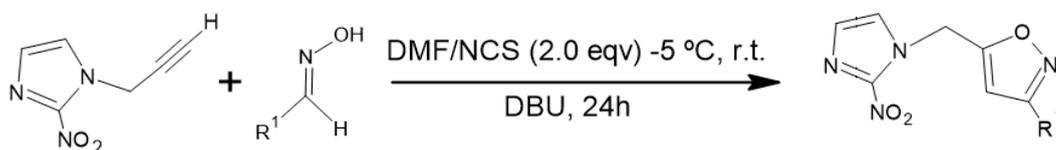
A reação foi realizada em temperaturas moderadas e resultou em rendimentos que variaram de 43% a 90%, dependendo dos substituintes no anel isoxazol. A estratégia de introduzir o núcleo isoxazol visou otimizar as propriedades

farmacológicas dos compostos, incluindo estabilidade química e afinidade pelos alvos enzimáticos parasitários (Trefzger *et al.*, 2019).

O estudo de relação estrutura-atividade (SAR) demonstrou que o núcleo isoxazol foi essencial para a atividade antileishmanial, enquanto a presença de grupos aromáticos, como o grupo metilenodioxi (-OCH₂O-) em posições específicas, foi fundamental para a potência biológica. Além disso, substituições com grupos metoxila (-OCH₃) e outros substituintes eletrônicos aumentaram a seletividade e a eficácia (Trefzger *et al.*, 2019). Na qual está de acordo com os estudos dos outros autores citados durante este trabalho.

No estudo desenvolvido por Carvalho e colaboradores. (2023). O foco deles estava na modificação estrutural de compostos nitroimidazólicos. A metodologia deste estudo baseia-se na síntese dos derivados de 2-nitroimidazol-3,5-dissubstituídos, como mostra o Esquema 10, que foi conduzida através de uma reação de cicloadição [3+2] entre propargil-2-nitroimidazol (um alquino terminal) e diferentes cloro-oximas para gerar 46 derivados isoxazólicos.

Esquema 10 - Síntese do 2-nitroimidazol-isoxazol



Fonte: Carvalho et al., 2023

Essas modificações estruturais, como a introdução de grupos doadores e retiradores de elétrons, foram exploradas para otimizar propriedades biológicas. Destaque para os compostos 30 (R1 = 3,4-di-OCH₃-ph e rendimento de 71%), 35 (R1 = 4-OH-ph e rendimento de 87%) e 44 (R1 = 4-metil-piperazina-ph e rendimento de 76%) que mostraram atividades antichagásicas *in vitro* superiores ao benznidazol (Carvalho *et al.*, 2023).

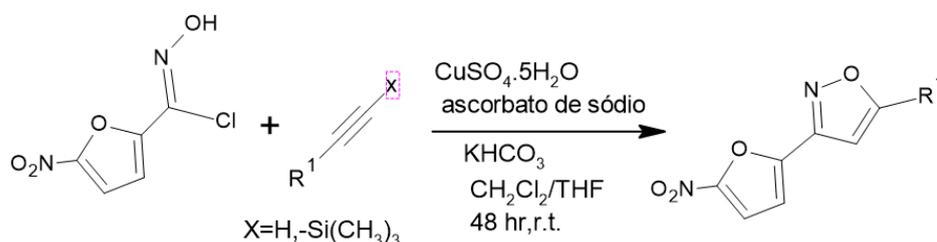
Hidroxamatos foram identificados como candidatos promissores devido à sua capacidade de inibir metaloproteases e anidrases carbônicas de *Trypanosoma cruzi* de acordo com o artigo publicado por Menezes *et al.* (2016). Nele, o grupo de

pesquisadores através da síntese de hidroxamatos a partir de aldeídos aromáticos contendo grupos etoxi, na qual, foram convertidos em aldoximas por meio de uma reação com hidroxilamina em meio alcalino. Essas aldoximas foram então submetidas à reação com ácido tricloroisocianúrico e trietilamina para formar cloretos de hidroxiiiminoila, os quais participaram de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar com acrilato de etila, gerando os 4,5-diidroisoxazóis que reagiram então com hidroxilamina em condições de refluxo para formar os derivados de ácido hidroxâmico, esses derivados de ácido hidroxâmico obtidos foram, então, recristalizados em água quente e filtrados, com rendimentos finais de 40% e 50%, respectivamente.

Essa estratégia explorou a versatilidade dos hidroxamatos como inibidores de enzimas essenciais para o metabolismo de *Trypanosoma cruzi*, incluindo metaloproteases e anidrases carbônicas que apresentaram baixos valores de IC₅₀ para formas amastigotas intracelulares, indicando alta potência. Esses compostos também apresentaram baixa citotoxicidade e foram capazes de induzir alterações estruturais significativas nos parasitas, como o inchaço do cinetoplasto (Menezes *et al.*, 2015).

Trefzger *et al.* Em um estudo publicado em 2020, ainda na tentativa de otimizar a atividade antileishmanial e antifúngica explorou a combinação de núcleos nitrofurano e isoxazol. Por meio de reações semelhantes de cicloadição [3+2], em que o ponto de partida foi o 5-nitrofuraldeído, que foi convertido em cloro-oxima por uma sequência de reações envolvendo a formação de oxima, seguida de cloração com NCS, que resultou nos isoxazóis 3,5-dissubstituídos (Esquema 11). Foram sintetizados 19 análogos. Compostos com grupos metoxilados (como o trimetoxi-isoxazol) apresentaram alta seletividade contra formas amastigotas de *Leishmania amazonensis*.

Esquema 11 - Síntese de isoxazóis 3,5-dissubstituídos a base de nitrofurano



Fonte: Trefzger *et al.*, 2020.

Essa metodologia permitiu introduzir diferentes grupos aromáticos e alquílicos, otimizando as propriedades lipofílicas e eletrônicas dos compostos. Foi observado que a adição de grupos doadores de elétrons, como os metoxilos, aumentou a atividade contra formas amastigotas de *Leishmania amazonensis* (Trefzger *et al.*, 2020).

Comparativamente, os estudos destacam o uso do núcleo isoxazol e isoxazolina como elementos estruturais essenciais para o desenvolvimento de compostos antiparasitários. A versatilidade dessas estruturas, capazes de formar interações específicas e melhorar a estabilidade metabólica, é um ponto comum. Mohamed *et al.* (2022) e Galbiati *et al.* (2021) demonstraram que modificações nos núcleos isoxazolininas aumentam a seletividade para enzimas-alvo como TryR e PfGAPDH, enquanto Rosa *et al.* (2017) e Trefzger *et al.* (2019) evidenciaram o impacto de grupos metoxilas na atividade antiparasitária. Ademais, Carvalho *et al.* (2023) e Menezes *et al.* (2016) exploraram substituições bioisostéricas para aumentar a potência e reduzir a toxicidade. Cada abordagem complementa o entendimento das relações estrutura-atividade, reforçando a relevância desses núcleos para o tratamento de doenças negligenciadas.

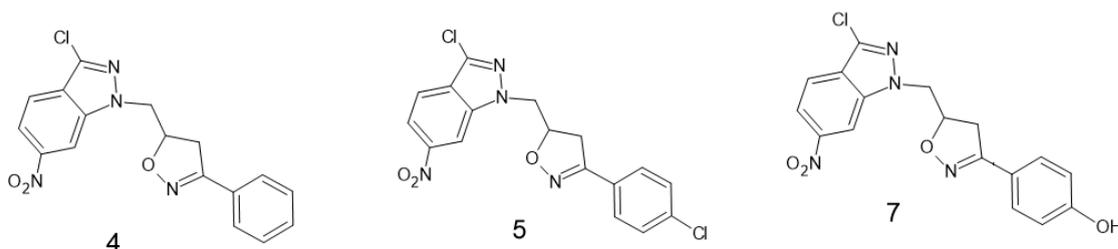
5.2 Núcleos isoxazóis e isoxazolina sintetizados e sua eficácia contra a doença de Chagas e a Leishmaniose

No estudo publicado por Mohamed e colaboradores. (2022) os derivados de 3-cloro-6-nitro-1H-indazol foram avaliados quanto à atividade antileishmanial, utilizando ensaios de citotoxicidade em três espécies de *Leishmania* (*L. major*, *L. tropica* e *L. infantum*). Na qual os compostos contendo isoxazol como os compostos

4, 5, 7 (Figura 12) destacou-se para *L. Infantum* exibindo atividade de forte a moderada, com o composto 5 tendo maior encaixe no sítio ativo do TryR do *L. infantum*, indicando alta potência biológica e maior estabilidade.

A bioatividade foi corroborada por estudos de docking molecular, que demonstraram a capacidade do composto em se ligar à enzima tripanotona redutase (TryR), essencial para o metabolismo redox do parasita. Os resultados também indicaram interações hidrofóbicas e hidrofílicas estáveis entre o composto e o sítio ativo da enzima, reforçadas por dinâmicas moleculares que confirmaram a estabilidade do complexo receptor-ligante (Mohamed *et al.*, 2022).

Figura 12 - Derivados de 3-cloro-6-nitro-1H-indazol

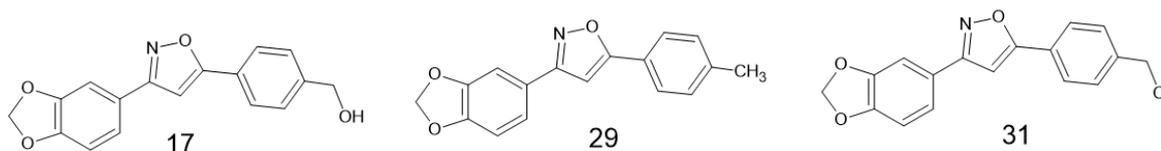


Fonte: Mohamed *et al.*, 2022

Quanto aos derivados de 3-bromo-isoxazolina descritos por Galbiati *et al.* (2021), testando sua atividade contra a *L. Infantum*, destacou-se pela potência e seletividade. O composto 6f, como mostra a Figura 13, apresentou $IC_{50} = 0,29 \mu M$ contra formas promastigotas de *L. infantum*, além disso, ao ser testado contra a *L. tropica* apresentou um $IC_{50} = 0,31 \mu M$, indicando alta eficácia biológica, tendo seu mecanismo de ação desses compostos associados à capacidade de interagir com alvos enzimáticos no parasita, sendo muito provavelmente o GAPDH, induzindo estresse oxidativo e inibição metabólica. A presença do núcleo bromado contribuiu para melhorar a afinidade biológica e aumentar a especificidade contra *Leishmania spp.*

que tiveram melhores resultados do que o benznidazol que o fármaco de referência. Além disso, o composto 31 apresentou ($IC_{50} = 1,13 \mu M$ para *T. cruzi* e $5,08 \mu M$ para *L. amazonensis*, além de um índice de seletividade de 160,9 para *T. cruzi* e 35,8 para *L. amazonensis*. Compostos mostrados na Figura 15.

Figura 15 - Derivados inspirados nas lignanas naturais grandisina e veraguensina



Fonte: Rosa *et al.*, 2017

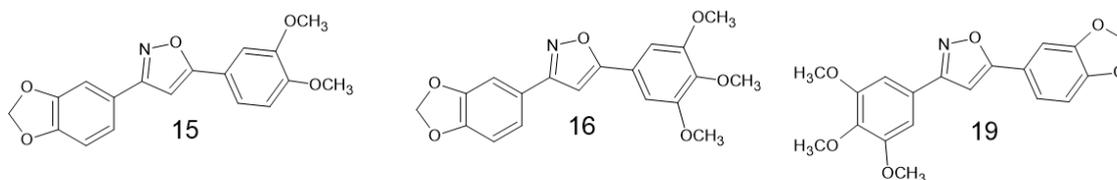
Os compostos foram avaliados quanto à atividade contra formas intracelulares de *T. cruzi* e amastigotas de *L. amazonensis*. Derivados com grupos metilenodioxi e grupos aromáticos substituídos mostraram maior atividade e seletividade. O composto 31 destacou-se pela maior atividade contra ambas as espécies parasitárias e apresentou um índice de seletividade elevado. Apesar disso, nenhum dos compostos foi ativo contra a forma tripomastigota de *T. cruzi*. Além disso, ensaios com tripanotona redutase (TryR) indicaram que essa enzima não é o principal alvo dos compostos, sugerindo outros mecanismos de ação, que não foram elucidados no artigo. (Rosa *et al.*, 2017).

Seguindo no mesmo raciocínio, Trefzger *et al.* (2019), sintetizou 16 análogos de 3,5-diaril-isoxazol, baseados nas neolignanas grandisina, veraguensina e machilina G, para avaliação de atividades contra *Leishmania amazonensis*, *Leishmania braziliensis* e *Trypanosoma cruzi*. Na qual apresentaram seletividade para o gênero *Leishmania*, no entanto, foram inativos contra as formas *T. cruzi*.

Para *Leishmania amazonensis* e *Leishmania braziliensis*, os compostos 15, 16 e 19 (Figura 16) mostram-se os mais ativos contra *L. amazonensis*, os IC_{50} foram de $2,0 \mu M$, $3,3 \mu M$ e $9,5 \mu M$, respectivamente, e contra *L. braziliensis*, os valores foram de $1,2 \mu M$, $2,1 \mu M$ e $6,4 \mu M$. Além disso, os compostos apresentaram baixa citotoxicidade ($>250 \mu M$), em contraste com a pentamidina, medicamento utilizado para tratamento da leishmaniose, entre outras doenças, com concentração citotóxica máxima ($CC_{50} = 78,9 \mu M$). A presença de grupos metilenodioxi foi essencial para a

atividade antileishmanial, e a substituição do núcleo tetraidrofurano por isoxazol melhorou a potência devido à maior estabilidade e capacidade de interação com os alvos biológicos (Trefzger *et al.*, 2019).

Figura 16 - Derivados 3,5-diaril-isoxazol, baseados nas neolignanans grandisina, veraguensina e machilina G

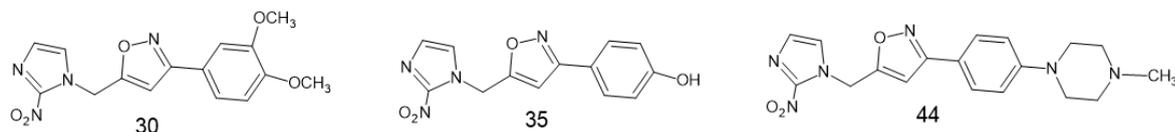


Fonte: Trefzger *et al.*, 2019

Carvalho e colaboradores (2023) fizeram a avaliação biológica dos derivados 2-nitroimidazol-3,5-dissubstituídos (Figura 17) contra *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania amazonensis*. No estudo, dentre os 46 compostos sintetizados, os compostos 30 ($IC_{50} = 0,2 \mu M$ e $IS: \geq 200,0$), 35 ($IC_{50} = 0,6 \mu M$ e $IS: \geq 87,7$) e 44 ($IC_{50} = 0,4 \mu M$ e $IS: \geq 125,0$) demonstraram atividades antichagásicas *in vitro* 15, 12 e 10 vezes superiores ao benznidazol (BZN), respectivamente. Esses compostos atuam como substratos da enzima TcNTR, sugerindo que a bioativação mediada por nitroredutases é o principal mecanismo de ação.

Nos estudos *in vivo*, o composto 45 (R1= 4-etil-piperazina) reduziu significativamente os níveis de parasitemia no sétimo dia de infecção (77%) e a carga parasitária no tecido cardíaco no 11º dia, destacando seu potencial terapêutico contra a doença de Chagas. Além disso, os compostos 49 (R1= 4-homopiperazina-ph) 52 (R1= 3-NO₂, 4-CH₃-ph) e 54 (R1= 2-Cl-3,5-di-OCH₃-ph) exibiram atividade antileishmania contra formas amastigotas intracelulares de *L. amazonensis*, com eficácia semelhante à anfotericina B. Esses resultados reforçam a potencialidade desses derivados como agentes terapêuticos contra parasitos do gênero *Trypanosoma* e *Leishmania* (Carvalho *et al.*, 2023).

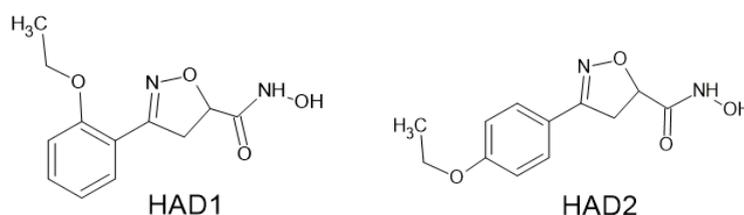
Figura 17 - Derivados 2-nitroimidazol-3,5-dissubstituídos



Fonte: Carvalho *et al.*, 2023

Quanto aos derivados de ácido hidroxâmico, dois compostos foram sintetizados 3-(2-etoxifenil)-*N*-hidroxi-4,5-di-hidroidroisoxazol-5-carboxamida (HAD1) e 3-(4-etoxifenil)-*N*-hidroxi-4,5-di-hidroidroisoxazol-5-carboxamida (HAD2) (Figura 18) e foram investigados quanto à sua atividade contra *Trypanosoma cruzi* por Menezes *et al.* (2016). No estudo, Ambos os compostos reduziram significativamente o número de amastigotas intracelulares, demonstrando baixa citotoxicidade em cardiomiócitos e macrófagos hospedeiros. Os compostos causaram alterações estruturais nos amastigotas, incluindo inchaço do cinetoplasto, indicando seletividade contra o parasita. Além disso, ambos inibiram a atividade de peptidases essenciais, como cisteína e metaloproteases, e reduziram a ação da anidrase carbônica de *T. cruzi* (TcCA). Esses resultados sugerem que os derivados de ácido hidroxâmico são promissores para o desenvolvimento de novas terapias seletivas e eficazes contra a doença de Chagas, com HAD 1 tendo um $IC_{50} = 30 \pm 10,7 \mu\text{M}$ e Índice de seletividade (IS): 11, já o HAD 2: $IC_{50} = 66 \pm 19,3$.

Figura 18 - Derivados de ácido hidroxâmico

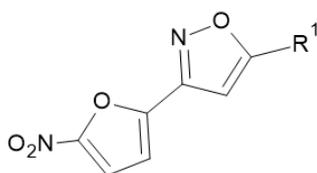


Fonte: Menezes *et al.*, 2016

Dessa forma, os dados indicam que HAD 1 foi mais eficiente que HAD 2 na redução de amastigotas intracelulares de *Trypanosoma cruzi*, o que pode ser atribuído à posição orto do grupo etoxi no anel aromático, com menor citotoxicidade em células de cardiomiócitos (CC_{50} = 329,8 μ M) em células hospedeiras. Ambos demonstraram seletividade significativa, mas o índice de seletividade do HAD 2 não foi quantificado diretamente (Menezes *et al.*, 2016).

Já em relação aos derivados isoxazol baseados em nitrofuranos, sintetizados por Trefzger e colaboradores em 2020, foram avaliados quanto às suas atividades antileishmaniais e antifúngicas. Contra *Leishmania amazonensis*, compostos da série aromática apresentaram atividades promissoras, especialmente o 14g (trimetoxi-isoxazol), que mostrou IC_{50} = 1,2 μ M em amastigotas e índice de seletividade (IS) de 20,2. O composto 14p destacou-se na série alquílica, com IC_{50} de 0,6 μ M em amastigotas.

Figura 19 - R1 de Derivados de isoxazóis 3,5-dissubstituídos



R1(14g) = 3,4,5-*tri*-OCH₃-Ph

R1(14p) = CH₂Cl

Fonte: Trefzger *et al.*, 2020.

O composto 14g destacou-se como o mais promissor devido à sua alta potência (IC_{50} de 1,2 μ M) e boa seletividade, sendo um potencial candidato para desenvolvimento futuro.

A fim de avaliar o potencial terapêutico dos compostos híbridos sintetizados, foi realizada uma análise comparativa de sua efetividade frente aos protozoários *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania spp.* A tabela a seguir apresenta os principais resultados obtidos resumidos, destacando parâmetros como concentração inibitória média (IC_{50}) e seletividade (IS), permitindo uma melhor compreensão do desempenho dos compostos em relação ao tratamento da doença de Chagas e a Leishmaniose.

Tabela 2 - Efetividade biológica dos compostos pesquisados

Composto	IC50 (µM) - <i>Leishmania</i>	IC50 (µM) - <i>T. cruzi</i>	Índice de Seletividade (IS)	Autores/ano
3-cloro-6-nitro-1H-indazol (compostos 4, 5, 7)	15,53 (<i>L. Infantum</i>) 11,23 (<i>L. Infantum</i>) 328,59 (<i>L. Infantum</i>)	-	-	Mohamed <i>et al.</i> , 2022
3-bromo-isoxazolina (composto 6f)	0,29 (<i>L. Infantum</i>) 0,31 (<i>L. tropica</i>)	-	129 120	Galbiati <i>et al.</i> , 2021
Híbridos de eugenol-isoxazolina (Compostos 8b e 7e)	7,5 (<i>L. donovani</i>) 13 (<i>L. donovani</i>)	-	9,17 6,32	Rani <i>et al.</i> , 2024
Isoxazol 3,5-dissubstituído (Compostos 17, 29 e 31)	Composto 31: 5,08 (<i>L. amazonensis</i>)	5,26 (<i>T. cruzi</i>) 1,74 (<i>T. cruzi</i>) 1,13 (<i>T. cruzi</i>)	Composto 31: 160,9 (<i>T. cruzi</i>) 35,8 (<i>L. amazonensis</i>)	Rosa <i>et al.</i> , 2017
3,5-diaril-isoxazol, baseados nas neolignanas grandisina, veraguensina e machilina G (Compostos 15, 16 e 19)	2,0 (<i>L. amazonensis</i>) 3,3 (<i>L. amazonensis</i>) 9,5 (<i>L. amazonensis</i>) 1,2 (<i>L. braziliensis</i>) 2,1 (<i>L. braziliensis</i>) 6,4 (<i>L. braziliensis</i>)	-	>125 >75,8 >20 >208 >119 >39	Trefzger <i>et al.</i> , 2019
2-nitroimidazol-3,5-dissubstituídos (Compostos 30, 35 e 44 <i>T. cruzi</i>) (Compostos 49, 52 e 54 <i>L. amazonensis</i>)	2,3 (<i>L. amazonensis</i>) 3,3 (<i>L. amazonensis</i>) 2,2 (<i>L. amazonensis</i>)	0,2 (<i>T. cruzi</i>) 0,6 (<i>T. cruzi</i>) 0,4 (<i>T. cruzi</i>)	≥ 200 (<i>T. cruzi</i>) ≥ 87,7 (<i>T. cruzi</i>) ≥ 125 (<i>T. cruzi</i>) ≥21,3 (<i>L. amazonensis</i>) ≥15,3 (<i>L. amazonensis</i>) ≥22,6 (<i>L. amazonensis</i>)	Carvalho <i>et al.</i> , 2023
Derivados de ácido hidroxâmico (Compostos HAD1 e HAD2)	-	30 ± 10,7 (<i>T. cruzi</i>) 66 ± 19,3 (<i>T. cruzi</i>)	- -	Menezes <i>et al.</i> , 2016
Derivados isoxazol baseados em nitrofuranos (Compostos 14g e 14p)	1,2 (<i>L. amazonensis</i>) 0,6 (<i>L. amazonensis</i>)	-	20,2 5,2	Trefzger <i>et al.</i> , 2020.

Fonte: Autor, 2025.

6 CONCLUSÃO

O presente trabalho consolidou evidências sobre o potencial terapêutico dos núcleos isoxazol e isoxazolina no tratamento da Doença de Chagas e da Leishmaniose, destacando a relevância dessas moléculas como alternativas promissoras para enfrentar essas doenças tropicais negligenciadas. Os resultados obtidos reforçam a importância das estratégias de síntese e modificação estrutural para aprimorar a eficácia e reduzir a toxicidade dos compostos, trazendo novas perspectivas para o desenvolvimento de fármacos mais seguros e acessíveis. Além disso, o estudo evidenciou que abordagens sustentáveis, como a cicloadição 1,3-dipolar, são viáveis e contribuem para um processo de síntese mais eficiente.

Entretanto, apesar dos avanços alcançados, a aplicação desses achados para a prática clínica ainda enfrenta desafios, como a necessidade de maior financiamento em pesquisa translacional e a realização de ensaios clínicos robustos. O impacto positivo que essas alternativas terapêuticas podem gerar, especialmente em populações economicamente desfavorecidas, evidencia a urgência de ampliar os esforços no combate a essas enfermidades. Portanto, espera-se que este estudo inspire novos trabalhos e investimentos voltados para o aprimoramento de terapias contra doenças tropicais negligenciadas, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida de milhões de pessoas afetadas por essas condições.

REFERÊNCIAS

AARJANE, M. et al. Synthesis and biological evaluation of novel isoxazole derivatives from acridone. **Archiv der Pharmazie**, v. 354, n. 3, p. 2000261, mar. 2021.

ABU-HASHEM, A. A.; EL-SHAZLY, M. Synthesis of New Isoxazole-, Pyridazine-, Pyrimidopyrazines and Their Anti-Inflammatory and Analgesic Activity. **Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 4, p. 356–371, 11 maio 2018.

ALEXANDRE, J. P. D. O.; TESTON, A. P. M.; JÚNIOR, G. Z. Tratamento Etiológico Da Doença De Chagas: Um Antigo Problema De Saúde Pública. **Uningá Review**, v. 20, n. 2, 10 nov. 2014.

ARCINIEGA, K. D. G.; CASTELLÓN, R. E. L. Chagas Disease, A Review of the Literature. **International Journal of Medical Science and Clinical Research Studies**, v. 3, n. 11, p. 2848–2853, 1 nov. 2023.

Boletim Epidemiológico de Doenças Tropicais Negligenciadas no Brasil - Número Especial | Jan. 2024 — **Ministério da Saúde**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2024/boletim-epidemiologico-de-doencas-tropicais-negligenciadas-numero-especial-jan-2024/view>>. Acesso em: 02 dez. 2024.

Boletim Especial de doença de Chagas - Número especial - Abril de 2022 — **Ministério da Saúde**. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-especial-de-doenca-de-chagas-numero-especial-abril-de-2022/view>>. Acesso em: 04 dez. 2024.

BURZA, S.; CROFT, S. L.; BOELAERT, M. Leishmaniasis. **The Lancet**, v. 392, n. 10151, p. 951–970, set. 2018.

CARVALHO, D. B. et al. Design, synthesis and antitrypanosomatid activity of 2-nitroimidazole-3,5-disubstituted isoxazole compounds based on benzimidazole. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 260, p. 115451, nov. 2023.

CDC - DPDx - American Trypanosomiasis. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisamerican/index.html>>. Acesso em: 07 dez. 2024.

CDC - DPDx - Leishmaniasis. Disponível em:

<<https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html>>. Acesso em: 08 dez. 2024.

CUCUNUBÁ, Z. M. et al. The epidemiology of Chagas disease in the Americas. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 37, p. 100881, set. 2024.

DA ROSA, R. et al. Design and synthesis of a new series of 3,5-disubstituted isoxazoles active against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania amazonensis*.

European Journal of Medicinal Chemistry, v. 128, p. 25–35, mar. 2017.

DE MENEZES, D. D. R. et al. Hydroxamic acid derivatives: a promising scaffold for rational compound optimization in Chagas disease. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 31, n. 6, p. 964–973, 1 nov. 2016.

DE SOUZA, W.; DE CARVALHO, T. M. U.; BARRIAS, E. S. Review on *Trypanosoma cruzi*: Host Cell Interaction. **International Journal of Cell Biology**, v. 2010, p. 1–18, 2010.

Diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas. Segunda edição. [s.l.] **Pan American Health Organization**, 2022d.

Doença de Chagas. Disponível em:

<<https://portal.fiocruz.br/doenca/doenca-de-chagas>>. Acesso em: 03 dez. 2024.

Fiocruz. Doença de Chagas: Sintomas, Transmissão e Prevenção. Disponível em:

www.bio.fiocruz.br/index.php/br/doenca-de-chagas-sintomas-transmissao-e-prevencao. Acessado em: 16 Dez. 2024

GALBIATI, A. et al. Development of Potent 3-Br-isoxazoline-Based Antimalarial and Antileishmanial Compounds. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 12, n. 11, p. 1726–1732, 11 nov. 2021.

GANGADHARA CHARY, R. et al. Effect of Aqueous Polyethylene Glycol on 1,3-Dipolar Cycloaddition of Benzoylnitromethane/Ethyl 2-Nitroacetate with Dipolarophiles: Green Synthesis of Isoxazoles and Isoxazolines. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 356, n. 1, p. 160–164, 13 jan. 2014.

GARCIA-SALCEDO, J. A. et al. New Approaches to Overcome Transport Related Drug Resistance in Trypanosomatid Parasites. **Frontiers in Pharmacology**, v. 7, 28 set. 2016.

GONTIJO, V. S. et al. Molecular Hybridization as a Tool in the Design of Multi-target Directed Drug Candidates for Neurodegenerative Diseases. **Current Neuropharmacology**, v. 18, n. 5, p. 348–407, 20 maio 2020.

GUL, M.; ERYILMAZ, S. Synthesis, Antioxidant Activity and Theoretical Investigation of Isoxazolines Derivatives of Monoterpenoids. **Letters in Organic Chemistry**, v. 16, n. 6, p. 501–510, [s.d.].

HUANG, S. et al. Design, synthesis, and insecticidal and fungicidal activities of quaternary ammonium salt derivatives of a triazolophenyl isoxazoline insecticide. **Pest Management Science**, v. 78, n. 5, p. 2011–2021, maio 2022.

ISMAIL, T. et al. Design and Synthesis of Novel 1,2,3-Triazole- and 2-Isoxazoline-Based *Bis* -Heterocycles as Immune Potentiators. **Archiv der Pharmazie**, v. 348, n. 11, p. 796–807, nov. 2015.

KONDACS, L. A. et al. Synthesis of Isoxazoline Derivatives Based on Nitrile Oxide Cycloaddition of Nitroso-Nitro-Enamine. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2015, n. 31, p. 6872–6890, nov. 2015.

KUMAR, G.; SHANKAR, R. 2-Isoxazolines: A Synthetic and Medicinal Overview. **ChemMedChem**, v. 16, n. 3, p. 430–447, 4 fev. 2021.

Leishmaniose - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose>>. Acesso em: 28 dez. 2024a.

Leishmaniose cutânea e mucosa - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose/leishmaniose-cutanea-e-mucosa>>. Acesso em: 28 dez. 2024b.

Leishmaniose cutanée. Institut Pasteur de Guyane, [s.d.]. Disponível em: <<https://www.pasteur-cayenne.fr/presentation-ipg/dates-cles/leishmaniose-cutanee/>>. Acesso em: 03 jan. 2025

Leishmaniose Tegumentar (LT). Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/lt/leishmaniose-tegumentar-lt>>. Acesso em: 10 dez. 2024a.

Leishmaniose Visceral. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral/leishmaniose-visceral>>. Acesso em: 10 dez. 2024b.

Leishmaniose visceral - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde.

Disponível em:

<<https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose/leishmaniose-visceral>>. Acesso em: 04 jan. 2025c.

MOHAMED ABDELAHI, M. M. et al. Novel 3-chloro-6-nitro-1 *H*-indazole derivatives as promising antileishmanial candidates: synthesis, biological activity, and molecular modelling studies. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 1, p. 151–167, 31 dez. 2022.

MOTA, F. V. B. et al. Evaluation of anti-inflammatory activity and molecular docking study of new aza-bicyclic isoxazoline acylhydrazone derivatives. **MedChemComm**, v. 10, n. 11, p. 1916–1925, 1 nov. 2019.

Neglected tropical diseases. Disponível em:

<<https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/neglected-tropical-diseases>>. Acesso em: 20 jan. 2025.

NETA, A.; DE, M. S. **Planejamento, síntese e atividade tripanocida e leishmanicida de novos derivados híbridos de heterobícclos 2-isoxazolina aza-bicíclica e 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a] pirazina.** doctoralThesis.

Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/43488>>. Acesso em: 20 jan. 2025.

PANDHURNEKAR, C. P. et al. A review of recent synthetic strategies and biological activities of isoxazole. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 60, n. 4, p. 537–565, abr. 2023.

POTHURI, V. V.; MACHIRAJU, P. V. S.; RAO, V. S. S. Synthesis and Biological Activity of Some Novel Derivatives of 4-[5-(2,3-Dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-7-yl)isoxazole-3-yl]benzoic Acid. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 90, n. 5, p. 889–894, maio de 2020.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Disponível em:

<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/relatorio_pcdt_doenca_de_chagas.pdf/view>. Acesso em: 20 jan. 2025.

- RANI, D. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of eugenol-isoxazoline hybrid derivatives as potential anti-leishmanial agents. **Journal of Molecular Structure**, v. 1308, p. 138105, jul. 2024.
- RASSI, A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **The Lancet**, v. 375, n. 9723, p. 1388–1402, abr. 2010.
- RIBEIRO, A. L. P.; ROCHA, M. O. D. C. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 31, n. 3, p. 301–314, jun. 1998.
- SALES JUNIOR, P. A. et al. Experimental and Clinical Treatment of Chagas Disease: A Review. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 97, n. 5, p. 1289–1303, 8 nov. 2017.
- SANAR, R. **Leishmaniose: o que é, manifestações clínicas e mais**. Disponível em: <<https://sanarmed.com/resumo-sobre-leishmaniose-sanarflix/>>. Acesso em: 02 jan. 2025.
- SOARES, S. B. P. et al. American trypanosomiasis. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 24, n. 9, p. e17606, 29 set. 2024.
- TIWARI, N. et al. Limitations of Current Therapeutic Options, Possible Drug Targets and Scope of Natural Products in Control of Leishmaniasis. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 1, 8 dez. 2017.
- TREFZGER, O. S. et al. Design, synthesis and antitrypanosomatid activities of 3,5-diaryl-isoxazole analogues based on neolignans veraguensin, grandisin and machilin G. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 93, n. 3, p. 313–324, mar. 2019.
- TREFZGER, O. S. et al. Design, synthesis, antileishmanial, and antifungal biological evaluation of novel 3,5-disubstituted isoxazole compounds based on 5-nitrofurans scaffolds. **Archiv der Pharmazie**, v. 353, n. 2, p. 1900241, fev. 2020.
- UEDA-NAKAMURA, T. et al. Antileishmanial activity of Eugenol-rich essential oil from *Ocimum gratissimum*. **Parasitology International**, v. 55, n. 2, p. 99–105, jun. 2006.
- ZHAO, H. et al. Theoretical study of reaction mechanism and regioselectivity of spiro-isoxazoline derivatives synthesized by intermolecular 1,3-dipolar cycloaddition. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 683, n. 1–3, p. 207–213, set. 2004.