

Patologia das Doenças 3

Yvanna Carla de Souza Salgado
(Organizadora)



 **Atena**
Editora

Ano 2018

2018 by Atena Editora

Copyright © da Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação e Edição de Arte: Geraldo Alves e Natália Sandrini

Revisão: Os autores

Conselho Editorial

- Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Profª Drª Deusilene Souza Vieira Dall’Acqua – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Profª Drª Juliane Sant’Ana Bento – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)

P312 Patologia das doenças 3 [recurso eletrônico] / Organizadora Yvanna Carla de Souza Salgado. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2018. – (Patologia das Doenças; v. 3)

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-85-85107-86-4

DOI 10.22533/at.ed.864181411

1. Doenças transmissíveis. 2. Patologia. I. Salgado, Yvanna Carla de Souza. II. Série.

CDD 616.9

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores.

2018

Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

www.atenaeditora.com.br

Yvanna Carla de Souza Salgado

(Organizadora)

Patologia das Doenças

3

Atena Editora
2018

APRESENTAÇÃO

As obras “Aspectos das Doenças Tropicais II e III” abordam uma série de livros de publicação da Atena Editora. Em seu volume II e III, apresentam em seus capítulos, aspectos gerais e epidemiológicos das doenças tropicais analisados em algumas regiões brasileiras.

As doenças tropicais são assim designadas por se tratarem de um conjunto de doenças infecciosas que ocorrem nas regiões tropicais e subtropicais. Em uma ação que objetiva a avaliação dos indicadores globais e o combate e controle dessas doenças, a Organização Mundial da Saúde lançou uma classificação de “doenças tropicais negligenciadas” para agrupar as doenças tropicais endêmicas, causadas por agentes infecciosos ou parasitas principalmente entre a população mais carente e, cuja prevenção e controle são dificultados pela escassez de investimentos.

Essas doenças afetam especialmente as populações pobres da África, Ásia e América Latina. Juntas, causando aproximadamente entre 500 mil a um milhão de óbitos anualmente, segundo dados da Organização Mundial da Saúde. Segundo o relatório da Organização Mundial da Saúde de 2017, na América Latina e no Caribe, estima-se que 46 milhões de crianças vivem em áreas de alto risco de infecção ou reinfecção com helmintos transmitidos pelo solo e 70,2 milhões estão em risco de doença de Chagas. Mais de 33 mil novos casos de hanseníase e mais de 51 mil casos de leishmaniose cutânea são relatados nas Américas a cada ano. Além disso, 70 milhões de pessoas na região estão em risco de doença de Chagas e 25 milhões sofrem de esquistossomose.

Neste volume III, dedicado às Doenças Tropicais, reunimos um compilado de artigos com estudos dirigidos sobre Doença de Chagas, Leishmaniose, Esquistossomose, Enteroparasitoses, Hanseníase e Raiva em regiões brasileiras, com o intuito de ampliar o conhecimento dos dados epidemiológicos, contribuindo assim para a formulação de políticas públicas de apoio dirigidas às diferentes características regionais deste país continental.

A obra é fruto do esforço e dedicação das pesquisas dos autores e colaboradores de cada capítulo e da Atena Editora em elaborar este projeto de disseminação de conhecimento e da pesquisa brasileira. Espero que este livro possa permitir uma visão geral e regional das doenças tropicais e inspirar os leitores a contribuírem com pesquisas para a promoção de saúde e bem estar social.

Yvanna Carla de Souza Salgado

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
DOENÇA DE CHAGAS NO BRASIL: NOTIFICAÇÕES DE CASOS AGUDOS NO PERÍODO DE 2000 A 2013	
<i>Tiago Ferreira Dantas</i>	
<i>Thaiane do Carmo Wanderley</i>	
<i>Ririslâyne Barbosa da Silva</i>	
<i>Maria Eduarda Guimarães Barros Suruagy do Amaral</i>	
<i>Erika Priscilla Lopes Cordeiro</i>	
<i>Francisca Maria Nunes da Silva</i>	
CAPÍTULO 2	7
VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA DOENÇA DE CHAGAS EM ALAGOAS	
<i>Layanna Bezerra Nascimento</i>	
<i>Lucas Roberto da Silva Barbosa</i>	
<i>Rafaella Lima dos Santos</i>	
<i>Rodrigo Daudt Tenório</i>	
<i>Thalita Ferreira Torres</i>	
<i>Marina Valdez Santos</i>	
CAPÍTULO 3	15
SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-T.CRUIZI DE TIAZÓIS	
<i>Lucianna Rabêlo Pessoa de Siqueira</i>	
<i>Miria de Oliveira Barbosa</i>	
<i>Arsênio Rodrigues Oliveira</i>	
<i>Gevanio Bezerra de Oliveira Filho</i>	
<i>Marcos Victor Gregório Oliveira</i>	
<i>Thiago André Ramos dos Santos</i>	
<i>Valéria Rêgo Alves Pereira</i>	
<i>Ana Cristina Lima Leite</i>	
CAPÍTULO 4	25
IDENTIFICAÇÃO DE FÁRMACOS CONTRA TRYPANOSOMA CRUIZI ATRAVÉS DE ESTRATÉGIA DE QUIMIOTERAPÊUTICA POR REPOSICIONAMENTO	
<i>Wanessa Moreira Goes</i>	
<i>Juliana Rodrigues</i>	
<i>Renato Beilner Machado</i>	
<i>Taízy Leda Tavares</i>	
<i>Francesca Guaracyaba Garcia Chapadense</i>	
<i>Moisés Moraes Inácio</i>	
<i>Pedro Vitor Lemos Cravo</i>	
CAPÍTULO 5	35
INCIDÊNCIA DE DOENÇAS PARASITÁRIAS DE NOTIFICAÇÃO COMPULSÓRIA EM ALAGOAS: TRIPANOSSOMÍASE AMERICANA	
<i>Rafael dos Santos Nascimento</i>	
<i>Amanda Cavalcante de Macêdo</i>	
CAPÍTULO 6	41
A IMPORTÂNCIA DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR DA SAÚDE NO ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE CHAGÁSICO	
<i>Gabriela Correia de Araújo Novais</i>	
<i>Bárbara Tenório de Almeida</i>	
<i>Caroline Montenegro Silva</i>	
<i>Laís Virgínia de Lima Silva</i>	
<i>Gabriela Castro Guimarães</i>	
<i>Rodrigo Daudt Tenório</i>	
<i>Gabriela Souto Vieira de Mello</i>	

CAPÍTULO 7 48

ASPECTOS SOCIOECONÔMICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA LEISHMANIOSE VISCERAL NO ESTADO DO MATO GROSSO – 2012 A 2016

Rafaela Freitas
Andressa Quadros Alba
Paulo Sérgio de Souza Leite Segura

CAPÍTULO 8 56

LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E MOLECULAR DAS ESPÉCIES DE LEISHMANIA PREVALENTES NA REGIÃO DE SAÚDE DE PORTO NACIONAL - TOCANTINS, BRASIL, 2011-2015

Joandson dos Santos Souza
Danilo Carvalho Guimarães
Bruna Silva Resende
Cálita Pollyanna Marques
Miriam Leandro Dorta
Carina Scolari Gosch

CAPÍTULO 9 70

AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE LEISHMANIOSE VISCERAL EM RELAÇÃO A LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA EM MONTES CLAROS-MG

Jefferson Oliveira Silva
Anna Clara A. Silveira
Fernando Fialho Pires
Amanda Evellyn Macedo Silva
Fernanda Santana da Silva
Fabiana da Silva Vieira Matrangolo

CAPÍTULO 10 72

AVALIAÇÃO DA IMUNOGENICIDADE DE CÉLULAS DENDRÍTICAS ESTIMULADAS COM PEPTÍDEOS RECOMBINANTES DE LEISHMANIA VIANNIA BRAZILIENSES

Ailton Alvaro da Silva
Rafael de Freitas e Silva
Beatriz Coutinho de Oliveira
Maria Carolina Accioly Brelaz-de-Castro
Luiz Felipe Gomes Rebello Ferreira
Marcelo Zaldini Hernandez
Oswaldo Pompílio de Melo Neto
Antônio Mauro Rezende
Valéria Rêgo Alves Pereira

CAPÍTULO 11 88

DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DAS LEISHMANIOSES: COMPARAÇÃO ENTRE A CITOMETRIA DE FLUXO E MÉTODOS CONVENCIONAIS

Beatriz Coutinho de Oliveira
Andresa Pereira de Oliveira Mendes
Elis Dionísio da Silva
Allana Maria de Souza Pereira
Maria Carolina Accioly Brelaz de Castro
Maria Edileuza Felinto de Brito
Valéria Rêgo Alves Pereira

CAPÍTULO 12 103

UTILIZAÇÃO DO SWAB NO SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM LEISHMANIOSES DO INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES,

PARA O DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

Angélica Olivino da Silva
Maria Edileuza Felinto de Brito
Sinval Pinto Brandão-Filho
Roberto Pereira Werkhäuser
Eduardo Henrique Gomes Rodrigues

CAPÍTULO 13..... 113

ALTERAÇÕES DO EQUILÍBRIO HIDROELETROLÍTICO NO TRATAMENTO DA COINFECÇÃO LEISHMANIA – HIV

Ray Almeida da Silva Rocha
Iran Roger Alkimin de Oliveira Júnior
Paula Silva Aragão
Bruna Silva Resende
Alexandre Janotti
Carina Scolari Gosch

CAPÍTULO 14..... 123

AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DOS INQUÉRITOS SOROLÓGICOS CANINOS COMO AÇÃO DE VIGILÂNCIA E CONTROLE DA LEISHMANIOSE VISCERAL NA REGIÃO DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Denise Maria Bussoni Bertollo
Jose Eduardo Tolezano

CAPÍTULO 15..... 134

PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DA ESQUISTOSSOMOSE NO NORDESTE BRASILEIRO

Alexandre Wendell Araujo Moura
Everly Santos Menezes
Jean Moisés Ferreira
Adriely Ferreira da Silva
Ana Caroline Melo dos Santos
Willian Miguel
Denise Macêdo da Silva
Edilson Leite de Moura
Karol Fireman de Farias
Elaine Virgínea Martins de Souza Figueiredo

CAPÍTULO 16..... 148

MECANISMO DE AGRESSÃO E DEFESA DA ESQUISTOSSOMOSE: UMA VISÃO DIRECIONADA A REGULAÇÃO DA THO E A EOSINOFILIA

Gabriela Castro Guimarães
Laís Virgínia de Lima Silva
Caroline Montenegro Silva
Bárbara Tenório de Almeida
Gabriela Correia de Araújo Novais
Rodrigo Daudt Tenório
Cristiane Monteiro da Cruz

CAPÍTULO 17 155

SUSCETIBILIDADE DE MOLUSCOS *B. GLABRATA* A INFECÇÃO POR *SCHISTOSOMA MANSONI*, EM ÁREA PERIURBANA DE SÃO LUÍS, MA: UMA REVISÃO

Iramar Borba de Carvalho
Renato Mendes Miranda
Clícia Rosane Costa França Nino
Dorlam's da Silva Oliveira
Renato Juvino de Aragão Mendes
Adalberto Alves Pereira Filho
Inaldo de Castro Garros
Ivone Garros Rosa

CAPÍTULO 18	161
TECNOLOGIAS EDUCATIVAS COMO INSTRUMENTOS PARA O CONHECIMENTO E COMBATE DE AGENTES DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS	
<i>Edemilton Ribeiro Santos Junior</i>	
<i>Ligia Maffei Carnevalli</i>	
<i>Luiz Henrique Silva Mota</i>	
<i>Raíssa da Silva Santos</i>	
<i>Rebeca Correa Rossi</i>	
<i>João Victor Vieira Alves</i>	
<i>Ana Lúcia Moreno Amor</i>	
CAPÍTULO 19	174
LEVANTAMENTO DOS PRINCIPAIS ENTEROPARASITAS EM ESCOLARES QUILOMBOLA NO MUNICÍPIO DE MACAPÁ, AMAPÁ	
<i>Rubens Alex de Oliveira Menezes</i>	
<i>Margarete do Socorro Mendonça Gomes</i>	
CAPÍTULO 20	187
FREQUÊNCIA DE PARASITÓSES INTESTINAIS: UM ESTUDO COM CRIANÇAS DE UMA CRECHE PÚBLICA E PARTICULAR NO MUNICÍPIO DE MACAPÁ, AMAPÁ, BRASIL	
<i>Rubens Alex de Oliveira Menezes</i>	
<i>Margarete do Socorro Mendonça Gomes</i>	
CAPÍTULO 21	204
HEMODIALISADOS E INFECÇÃO POR ENTEROPARASITÓSES	
<i>Bianca Teshima de Alencar</i>	
<i>Noely Machado Vieira</i>	
<i>Antonio Francisco Malheiros</i>	
CAPÍTULO 22	211
ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NA FASCIOLÍASE	
<i>Yuho Matsumoto</i>	
<i>Valeria Paes Lima Fernandes</i>	
<i>Walcyamar Pereira Santiago</i>	
<i>Shiguero Ofugi</i>	
<i>Cleudson Nery de Castro</i>	
CAPÍTULO 23	213
ASPECTOS GERAIS DA HANSENÍASE	
<i>Luana Nepomuceno Gondim Costa Lima</i>	
<i>Everaldina Cordeiro dos Santos</i>	
<i>Jasna Leticia Pinto Paz</i>	
<i>Karla Valéria Batista Lima</i>	
CAPÍTULO 24	236
PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DA HANSENÍASE NO NORDESTE BRASILEIRO	
<i>Layanne Almeida Cezário</i>	
<i>Carla Bomfim Silva</i>	
<i>Margé Rufino Nascimento da Silva</i>	
<i>Lealdo Rodrigues de Andrade Filho</i>	
<i>Givânia Bezerra de Melo</i>	
<i>Maria Anilda dos Santos Araújo</i>	
CAPÍTULO 25	249
HANSENÍASE EM MATO GROSSO, AMAZÔNIA LEGAL, BRASIL, 2005-2016	
<i>Tony José de Souza</i>	

Hélio Campos de Jesus
Júlia Maria Vicente de Assis
Marina Atanaka

CAPÍTULO 26 263

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA HANSENÍASE EM SÃO MATEUS, ESPÍRITO SANTO ENTRE 2010 A 2015

Murilo S. Costa
Blenda de O. Gongô
Lorrane de O. Guerra

CAPÍTULO 27 264

AÇÃO DE INTERVENÇÃO PARA IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DE CASOS E CONTATOS DE HANSENÍASE EM UNIDADE DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE OLINDA - PERNAMBUCO

Janaína Mariana de Araújo Miranda Brito Marques

CAPÍTULO 28 276

GRUPO DE AUTOCUIDADO E PROMOÇÃO DA SAÚDE: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA JUNTO A UM GRUPO DE PACIENTES COM HANSENÍASE DE CACOAL-RO

Jessíca Reco Cruz
Cristiano Rodrigue de Souza
Priscilla Cristina dos Santos
Thayanne Pastro Loth
Thereza Christina Torres Pinheiro
Teresinha Cícera Teodora Viana

CAPÍTULO 29 292

NEUROPATIA HANSÊNICA: ACOMETIMENTO DE NERVOS PERIFÉRICOS E O IMPACTO PSICOSSOCIAL

Rodrigo Daudt Tenório
Layanna Bezerra Nascimento
Lucas Roberto da Silva Barbosa
Marina Valdez dos Santos

CAPÍTULO 30 296

LEVANTAMENTO SOBRE A COBERTURA VACINAL ANTIRRÁBICA DE CÃES E GATOS NO PERÍODO DE 2012 A 2014 E SUA ASSOCIAÇÃO COM OS CASOS DE AGRESSÕES A HUMANOS, NO ESTADO DO PIAUÍ

Raissa Paula Araújo Alves
Tibério Barbosa Nunes Neto
Dayane Francisca Higino Miranda
Júlio Cezar da Silva Barros
Inácio Pereira Lima
Nádia Rossi de Almeida
Flaviane Alves de Pinho

SOBRE A ORGANIZADORA 307

IDENTIFICAÇÃO DE FÁRMACOS CONTRA *TRYPANOSOMA CRUZI* ATRAVÉS DE ESTRATÉGIA DE QUIMIOGENÔMICA POR REPOSICIONAMENTO

Wanessa Moreira Goes

Doutoranda do Programa de Pós-graduação em
Bioinformática
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG,
Departamento de Bioinformática
Belo Horizonte - MG

Juliana Rodrigues

Doutora em Medicina e Saúde Pública
Docente Titular da Secretaria de Educação e
Esporte do Estado de Goiás
Goiânia - GO

Renato Beilner Machado

Doutorando do Programa de Pós-graduação em
Medicina Tropical e Saúde Pública
Universidade Federal de Goiás, Instituto de
Patologia Tropical e Saúde Pública - IPTSP
Goiânia - GO

Taizy Leda Tavares

Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade
Federal de Goiás
Goiânia - GO

Francesca Guaracyaba Garcia Chapadense

Doutorando do Programa de Pós-graduação em
Medicina Tropical e Saúde Pública
Universidade Federal de Goiás, Instituto de
Patologia Tropical e Saúde Pública - IPTSP
Goiânia - GO

Moisés Morais Inácio

Doutorando do Programa de Pós-graduação em
Genética e Biologia Molecular
Universidade Federal de Goiás, Instituto de
Ciências Biológicas - ICB

Goiânia - GO

Pedro Vitor Lemos Cravo

Professor Auxiliar no Global Health and Tropical
Medicine (GHTM), Instituto de Higiene e Medicina
Tropical
Universidade Nova de Lisboa - UNL

RESUMO: A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* é responsável por aproximadamente 14.000 mortes/ano. Pertencente ao grupo de doenças negligenciadas apresenta apenas dois fármacos para seu tratamento, nifurtimox e benzonidazol. Sendo assim, por meio da estratégia de reposicionamento de fármacos objetivou-se identificar fármacos já aprovados e disponíveis para uso clínico em humanos, com potencial eficácia contra *T. cruzi*. Na busca por novos fármacos antitripanosomais, sequências primárias de proteínas selecionadas como potenciais alvos terapêuticos foram usadas para interrogar os bancos de dados DrugBank, TTD e STITCH. No intuito de verificar o grau de homologia entre os alvos de *T. cruzi* e alvos previamente identificados, foi realizado um alinhamento local, com uso da ferramenta BLAST. Posteriormente, verificou-se o grau de conservação de resíduos funcionais. Por fim, uma busca bibliográfica identificou quais dos fármacos previstos já foram avaliados por meio de testes biológicos. Os resultados mostraram

que 8277 alvos terapêuticos estavam presentes exclusivamente em *T. cruzi* e que apenas 9 destes apresentavam alto grau de homologia ($E\text{-value} \leq 10^{-10}$ ou $score \geq 0.8$ e cobertura $\geq 80\%$) e de conservação ($\geq 60\%$) com os alvos identificados nas bases de dados. Um total de 10 fármacos apresentou atividade contra os mesmos, onde destacaram-se a Trifluoperazina, Levosimendan e Novobiocina, que ainda apresentam estudos insuficientes quanto sua ação tripanocida. Outros 7 fármacos, como por exemplo, Gemcitabine, Gentamicina, Hidrocortisona e Tetraciclina não apresentam nenhum estudo desse tipo. Portanto, os 10 fármacos mostraram necessidade de validação experimental, mas potencial para inibir proteínas presentes no parasita.

PALAVRAS-CHAVE: Reposicionamento, Fármacos, Bioinformática, Genômica, Doença de Chagas.

ABSTRACT: Chagas' disease, caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*, is responsible for approximately 14,000 deaths / year. Belonging to the group of neglected diseases presents only two drugs for its treatment, nifurtimox and benznidazol. Thus, through the drug repositioning strategy, the objective was to identify drugs already approved and available for clinical use in humans, with potential efficacy against *T. cruzi*. In the search for new anti-trypanosomal drugs, primary protein sequences *T. cruzi* selected as potential therapeutic targets were used to interrogate the DrugBank, TTD and STITCH databases. In order to verify the degree of homology between the targets of *T. cruzi* and previously identified targets, a local alignment was performed using the BLAST tool. Subsequently, the degree of conservation of functional residues was verified. Finally, a bibliographic search identified which of the predicted drugs have already been evaluated through biological tests. The results showed that 8277 therapeutic targets were present exclusively in *T. cruzi* and that only 9 of these had a high degree of homology ($E\text{-value} \leq 10^{-10}$ or $score \geq 0.8$ and coverage $\geq 80\%$) and conservation ($\geq 60\%$), with the targets identified in the databases. A total of 10 drugs showed activity against them, in which Trifluoperazine, Levosimendan and Novobiocin were highlighted, which still present insufficient studies regarding their trypanocidal action. Other 7 drugs, such as Gemcitabine, Gentamicin, Hydrocortisone and Tetracycline, do not present any such studies. Therefore, the 10 drugs showed the need for experimental validation, but potential to inhibit proteins present in the parasite.

1 | INTRODUÇÃO

A doença de Chagas, também conhecida como tripanossomíase americana é causada por um protozoário parasita intracelular denominado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*; agente etiológico), pertencente à família Trypanosomatidae. Uma das formas de transmissão aos humanos ocorre por intermédio das fezes e urina, contendo as formas metacíclicas flageladas, de um triatomíneo hematófago, na maioria das vezes, pertencente ao gênero *Triatoma* (STANAWAY & ROTH, 2015). O *Triatoma sp* está adaptado a zonas rurais peri-domiciliares e regiões secas, cenário presente na América

Central e América do Sul, onde o inseto se aloja entre à estrutura de habitações de má qualidade, facilitando a infecção do hospedeiro (TEIXEIRA et al., 2006). Acreditava-se que somente pessoas que viviam em zonas rurais estavam sujeitas à infecção pelo *T. cruzi*, porém devido à migração destas (em estado crônico) para áreas urbanas e até mesmo para outros países, a doença de Chagas foi disseminada para áreas onde não se encontra o habitat natural dos vetores responsáveis pela transmissão da mesma (RASSI Jr et al., 2012).

Encontrado comumente na América do Sul, o *Triatoma infestans* (popularmente designado de “chupão” ou “barbeiro”), após realizar o repasto sanguíneo, deposita na pele do hospedeiro, suas fezes e urina (NEVES et al., 2011). Esse fato, por sua vez, causa coceira, facilitando assim a entrada de tripomastigotas metacíclicas no organismo, por meio do local da picada ou até mesmo atravessando a membrana mucosa intacta, podendo ocorrer também através de outras vias de acesso, como os olhos, nariz e boca, ou por feridas e cortes na pele. Ainda, é possível que a transmissão dessa doença ocorra através da transfusão de sangue, transplante de órgãos e de medula óssea, sendo o doador portador da doença, ou até mesmo por transmissão vertical, via placenta, resultando em 1-8% dos casos, nos quais bebês nascem infectados de mães com a mesma doença (FIOCRUZ, 2013, HOWARD, 2014, CARYN et al., 2015). Uma vez no organismo do hospedeiro, o protozoário, *T. cruzi* realiza seu ciclo de vida.

Triatomíneos infectados realizam o repasto sanguíneo e depositam suas fezes, nas quais se encontram tripomastigotas metacíclicas, na pele do hospedeiro vertebrado (humano), as quais atingem a corrente sanguínea e invadem células nucleadas. Posteriormente, se diferenciam em amastigotas intracelulares e se replicam. Após 4 ou 5 dias, as amastigotas se diferenciam em tripomastigotas, promovendo a ruptura das células infectadas, passando a circular livremente pela corrente sanguínea, o que possibilita a infecção de novos triatomíneos, que porventura se alimentam do hospedeiro ou ainda, podendo infectar novas células, dando início a novos ciclos de replicação. Já no hospedeiro invertebrado, após o repasto sanguíneo, as tripomastigotas atingem o intestino médio do hospedeiro invertebrado, diferenciam-se em epimastigotas e passam por um processo de replicação. Estas, por sua vez, migram para o intestino grosso, onde sofrem uma nova diferenciação, tornando-se tripomastigotas metacíclicas infectantes, as quais são excretadas juntamente com as fezes do vetor, reiniciando o ciclo (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2015, CARYN et al., 2015).

Manifestações clínicas da doença de Chagas podem ser observadas nas duas fases clínicas da doença: aguda e crônica. Contudo, a fase aguda é caracterizada por ser assintomática ou apresentar sintomas leves em 95% dos casos. Os 5% dos casos restantes incluem febre e mal-estar, que duram de 4-8 semanas (STANAWAY & ROTH, 2015). Outros sintomas incluem dores musculares e articulares, diarreia, edema (local ou generalizado), distúrbios respiratórios, aumento dos gânglios linfáticos, baço e

fígado, dificuldade de respirar e coma (TEIXEIRA et al., 2006, OMS, 2017). Sinais visíveis podem ser notados também, contudo, em menos da metade dos casos, como por exemplo, lesões na pele (chagoma, no local de entrada do parasita) ou o inchaço arroxeado de uma pálpebra (sinal de Romaña) (RASSI Jr et al., 2010, DNDi, 2015).

Sendo assim, a doença de Chagas ainda é *responsável* por aproximadamente 14.000 óbitos por ano, no mundo (OMS, 2017). Além disso, está presente de forma endêmica na América do Sul, tendo sido reportados mais de 900 000 casos de pessoas infectadas no Brasil (OMS, 2015). Nas Américas, a cada ano surge cerca de 28 mil novos casos e 8000 novos nascimentos de bebês infectados durante a gestação. Ademais, atualmente 65 milhões de pessoas, nas Américas vivem em área de risco (OMS, 2017).

Atualmente, o tratamento antitripanosomal é realizado por apenas dois *farmacos*, nifurtimox e benzonidazol, classificados como quimioterápicos por suas propriedades químicas (PÉREZ-MOLINA et al., 2009, RASSI et al., 2010). Apesar de serem eficazes quando administrados logo após a infecção, apresentam falhas no tratamento, como a permanência do parasita por alguns anos na corrente sanguínea, antes de uma redução significativa da carga parasitária (PINTO et al., 2013), além de apresentarem uma elevada toxicidade (COURA & BORGES-PEREIRA, 2012).

Não há também nenhuma vacina eficaz sendo comercializada, o que potencializa a necessidade de busca por novos tratamentos terapêuticos. Portanto, este estudo teve como objetivo identificar fármacos já aprovados e disponíveis para uso clínico em humanos e que apresentam potencial para serem reposicionados para o tratamento contra a doença de Chagas.

2 | METODOLOGIA

Na busca por novos fármacos antitripanosomais, um delineamento experimental baseado, inicialmente, em uma estratégia de genômica comparativa para a priorização de possíveis alvos terapêuticos de *T. cruzi*, a partir da base de dados TriTrypDB, foi definido. Dessa forma foi possível identificar os alvos terapêuticos presentes no *T. cruzi* e ausentes em humanos, sendo representados por genes isolados, que por sua vez codificam para proteínas específicas (mostradas em sua estrutura primária).

As sequências primárias das proteínas resultantes foram usadas para interrogar os bancos de dados DrugBank, TTD e STITCH, baseando-se em critérios previamente definidos. Posteriormente, todas as sequências em questão (de *T. cruzi* e dos bancos de dados) foram submetidas a filtros que verificavam a similaridade entre as sequências e o grau de conservação dos resíduos.

Estruturas sobrepostas permitem comparar características funcionalmente relevantes, resíduos conservados necessários para catálise e resíduos críticos para a ligação do ligante. Assim, os alvos de *T. cruzi* selecionados foram alinhados com

os seus alvos homólogos preditos utilizando *pairwise* BLAST (AGARWAL & STATES, 1998). Deste modo, foram considerados para estudos subsequentes apenas os casos em que ocorreu sobreposição $\geq 80\%$ entre as duas sequências para o alvo do fármaco correspondente.

Subseqüentemente, o servidor ConSurf foi aplicado para a caracterização adicional das regiões funcionais nos alvos homólogos de fármacos, em comparação com os alvos de *T. cruzi*. Assim, o grau de conservação dos aminoácidos dentro do centro ativo foi estimado utilizando 150 proteínas de homólogos com sequências semelhantes obtidas a partir do banco de dados UniProt (APWEILER et al., 2004).

Por último, uma busca bibliográfica foi feita para identificar quais dos fármacos previstos já foram avaliados previamente, possibilitando a construção de uma lista final de fármacos candidatos ao reposicionamento (Figura 1).



Figura 1: Fluxograma resumindo a estratégia de reposicionamento por quimiogenômica *in silico*.

3 | RESULTADOS

Os resultados mostraram que 8277 alvos terapêuticos estavam presentes exclusivamente em *T. cruzi* e que destas, 4761 eram proteínas hipotéticas e 983 pseudogenes, restando apenas 2533 alvos, que foram submetidos aos três bancos de dados citados. Os resultados obtidos para cada um deles, bem como para a análise BLAST, verificação de resíduos conservados e busca bibliográfica encontram-se resumidos na Figura 2.

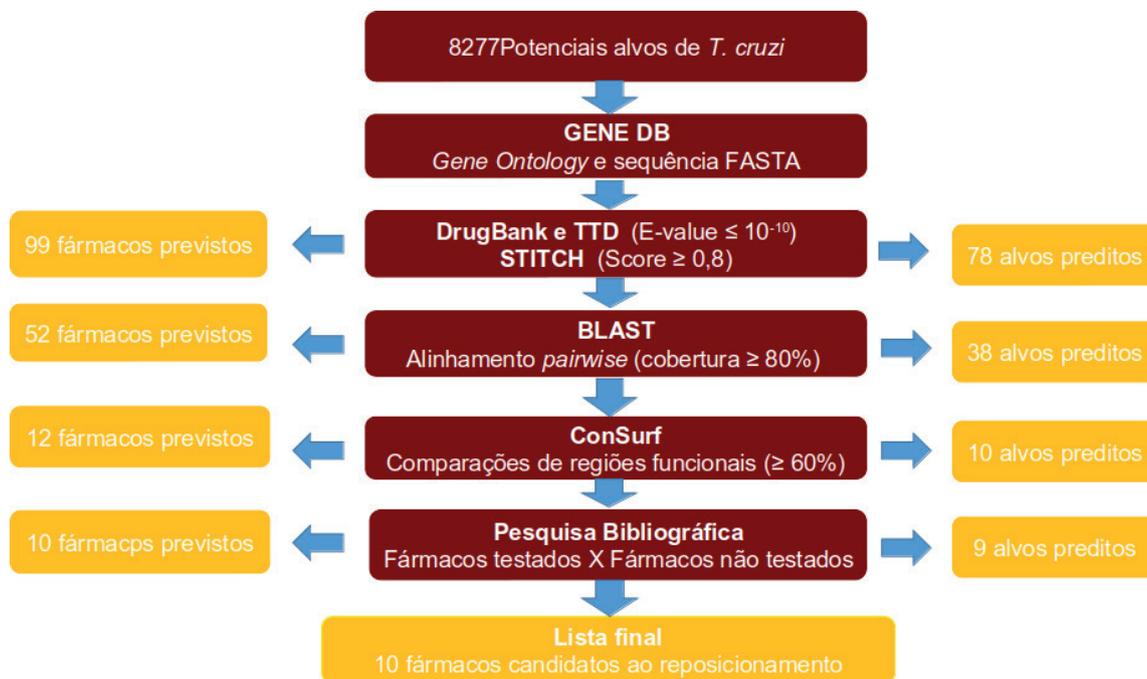


Figura 2: Fluxograma resumindo os resultados correspondentes a cada um dos filtros utilizados neste estudo. As caixas verdes representam os resultados obtidos resumidos em cada fase do estudo.

A lista final dos 10 fármacos que possivelmente apresentam atividade contra alvos de *T. cruzi* foram tabulados com outras informações complementares (Figura 3).

Alvos dos Fármacos (DrugBank,TTD e STICH)	Fármacos/ Classes	Alvos de <i>T.cruzi</i>
Ribonucleosídeo-difosfato redutase subunidade maior	Gemcitabina - Antiviral Fludarabina - Antineoplásico	Ribonucleosídeo-difosfato redutase cadeia maior, putativa
Calmodulina	Aprindina - Anti-arrítmico Trifluoperazina - Anti-psicótico	Calmodulina (CALA2)
Troponina C	Levosimendan- Antibiótico	Calmodulina (CALA2)
Chaperona molecular HSP73 73-kDa	Gentamicina - Antiviral	Proteína de choque térmico 70 (hsp70), putativa (fragmento)
Óxido nítrico sintase, induzível	Hidrocortisona- Antiinflamatório	p450 redutase, putativa
DNA topoisomerase II (T. brucei)	Etoposídeo - Antineoplásico Novobiocina - Antibiótico	DNA mitocondrial topoisomerase II, putativa
Fumarato redutase NADH-dependente (FRDm1) (T. brucei)	Tetraciclina -Antibiótico	Fumarato redutase NADH-dependente, putativa

Figura 3: Lista final de potenciais fármacos ao reposicionamento e seus respectivos alvos.

Dentre estes, a Trifluoperazina, Levosimendan e Novobiocina apresentam estudos prévios a respeito de sua atividade antitripanosomal, porém insuficientes.

4 | DISCUSSÃO

A sequência cronológica e a escolha dos métodos realizados neste estudo tiveram como objetivo prever quais dos alvos de *T. cruzi* podem ser considerados drogáveis para os fármacos já disponíveis e aprovados comercialmente (AL-LAZIKANI et al., 2007). Para tanto, os alvos do parasita foram considerados drogáveis quando apresentavam valor estatístico $E\text{-value} \leq 10^{-10}$, por comparação genômica, com alvos de fármacos, quando obtinham uma cobertura da sequência $\geq 80\%$ em relação a seus correspondentes alvos homólogos previstos, e quando apresentavam um grau de conservação $\geq 60\%$.

Alguns dos fármacos finais, não protegidos por patente, com estudos prévios ausentes ou insuficientes e não classificados como antineoplásicos (apresentam elevada toxicidade, o que pode acabar inviabilizando o uso como antitripanosomal) foram descritos detalhadamente neste estudo para avaliar a necessidade de testes *in vitro* e *in vivo*.

Trifluoperazina

Classificado como anti-psicótico, a Trifluoperazina é indicada normalmente para distúrbios de ansiedade, sintomas depressivos, ansiedade secundária e agitação. Em

doses abaixo de 100 μM apresenta efeito inibitório no crescimento e na motilidade de epimastigotas e na dose igual a 200 μM , inibe a motilidade e infectividade de tripomastigotas metacíclicas (LACUARA et al., 1991). A diferenciação de epimastigotas também é bloqueada por este fármaco, porém, esses efeitos estavam mais associados a danos mitocondriais do que propriamente ao efeito anticalmodulina (GONZALES-PERDOMO et al., 1990), o qual é sugerido pela análise de drogabilidade sugerida neste trabalho.

Novobiocina

Classificado como um antibacteriano, a Novobiocina se liga a DNA girase (DNA topoisomerase II) - validado neste trabalho como potencial alvo terapêutico de *T. cruzi* - e bloqueia a atividade da ATPase. Além disso, está descrito como inibidor da diferenciação de epimastigotas em tripomastigotas metacíclicas e de amastigotas em tripomastigotas (GONZALES-PERDOMO, M et al., 1990).

Gentamicina

A Gentamicina está classificada como um antibiótico aminoglicosídico produzido por *Micromonospora purpúrea* formado pela combinação de três componentes principais chamados de Gentamicina C1, C1a e C2 (TANGY et al., 1985). Pode atuar por ligação à chaperona molecular HSP73 73-kDa (também validada como potencial alvo terapêutico), provocando uma alteração conformacional e diminuição da atividade da mesma (REQUENA et al., 1992).

Tetraciclina

A Tetraciclina refere-se à família das tetraciclinas, as quais são utilizadas como antibióticos, cujo mecanismo de ação se baseia na inibição da síntese proteica. Outro papel das tetraciclinas, principalmente em *Trypanosoma brucei* (*T. brucei*, modelo de estudos) é modificar a atividade da enzima Fumarato redutase NAPH-dependente, cuja função essencial é a de acceptor de elétrons e também de produção de succinato, alvo também identificado no banco de dados STITCH e validado pelas análises de alinhamento e de conservação funcional (STITES et al., 1997).

5 | CONCLUSÃO

Os 10 fármacos aprovados por este estudo indicam que futuras triagens *in vitro* e *in vivo* poderão fornecer outros dados sobre a atividade dos mesmos como antitripanosomais. Se realmente confirmada, estes fármacos fornecerão também pistas para dar início a novos procedimentos de identificação e otimização de novos

fármacos com potencial terapêutico, podendo dessa forma, substituir ou completar a lista atualmente composta apenas pelo benzonidazol e nifurtimox, com a vantagem adicional de uma menor toxicidade para humanos.

REFERÊNCIAS

AGARWAL P.; STATES D. J. Comparative accuracy of methods for protein sequence similarity search. **Bioinformatics**. v. 14, n. 1, p. 40-47, 1998.

AL-LAZIKANI, B.; GAULTON, A.; PAOLINI, G.; et al. The Molecular Basis of Predicting Druggability. **Bioinformatics – From Genomes to Therapies**. Weinheim, 2007.

APWEILER R.; et al. UniProt: the Universal Protein knowledgebase. **Nucleic Acids Research**, v. 32, p. 115–119, 2004.

BERN C.; M. D; M. P. H. Chagas' Disease. **The new england journal of medicine**, v. 373, p. 456-466, 2015.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Biology. **Life cycle**. Disponível em: <http://www.cdc.gov/parasites/chagas/biology.html>. Acesso em: 18 nov. 2015.

COURA J.R.; BORGES-PEREIRA J. Chagas disease. What is known and what should be improved: a systemic review. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, p. 286-296, 2012.

cDNDi. Drugs for Neglected Diseases initiative. Drugs for Neglected Diseases initiative. **Securing access to current treatments while researching better options. Disease & Projects. Diseases**. Chagas. Disponível em: <http://www.dndi.org/diseases-projects/diseases/chagas.html#ftn3>. Acesso em: 06 nov. 2015.

FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos. **Doença de Chagas: sintomas, transmissão e prevenção**. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/doenca-de-chagas-sintomas-transmissao-e-prevencao>. Acesso em: 16 mar. 2015.

GONZALES-PERDOMO, M.; de CASTRO, S. L.; MEIRELLES, M.N.; et al. Trypanosoma cruzi proliferation and differentiation are blocked by topoisomerase II inhibitors. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 34, n. 9, p. 1707-1714, 1990.

HOWARD E. J. Frequency of the congenital transmission of Trypanosoma cruzi: a systematic review and meta-analysis. **British journal of obstetrics and gynaecology**, v.121, p. 22-33, 2015.

LACUARA, J. L et al. Disruption of mitochondrial function as the basis of the trypanocidal effect of trifluoperazine on Trypanosoma cruzi. **Experientia**, v. 47, n. 6, p. 612-616, 1991.

NEVES D. P. et al. **Parasitologia Humana**. In: Lana M, Tafuri WL. Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas. 12^a ed. São Paulo: Atheneu, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, “**Chagas disease (American trypanosomiasis) factsheet**”. 2017. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2010/wer8534.pdf?ua=1>. Acessado em: 20 mai. 2017.

PÉREZ-MOLINA, J. A.; PÉREZ-AYALA, A.; MORENO, S.; et al. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 64, n. 6, p. 1139–1147, 2009.

PINTO A. Y. et al. Clinical follow-up of responses to treatment with benznidazol in Amazon: a cohort

study of acute Chagas disease. **PLoS One**, v. 8, n.5, 2013.

RASSI, Jr A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **Lancet**, v. 375, n. 9723, p. 1388-1402, 2010.

RASSI JR A.; RASSI A.; REZENDE J. M. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 26, p. 275-291, 2012.

REQUENA, J. M.; JIMENEZ-RUIZ, A.; SOTO, M. Regulation of hsp70 expression in *Trypanosoma cruzi* by temperature and growth phase. **Molecular and Biochemical Parasitology**, v. 53, n. 1-2, p. 201-211, 1992.

TANGY, F.; MOUKKDEM, M.; VINDIMIAN, E.; et al. Mechanism of action of gentamicin components. Characteristics of their binding to *Escherichia coli* ribosomes. **European Journal of Biochemistry**, v. 147, n. 2, p. 381-386, 1985.

TEIXEIRA A. R. L.. Chagas disease. *Postgraduate Medical Journal*, v. 82, p. 788-798, 2006.

STANAWAY J. D; ROTH G. The Burden of Chagas Disease: Estimates and Challenges. **Global Heart Journal**, v. 10, p. 139-144, 2015.

STITES, D. P.; TERR, A. I.; PARSLow, T. G. *Medical Immunology*. São Francisco: **Appleton & Lange**, 1997. 9000 p.

SOBRE A ORGANIZADORA

Yvanna Carla de Souza Salgado Possui graduação em Farmácia pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2004), Habilitação em Análises Clínicas (2005), Especialização em Farmacologia (UNOPAR/IBRAS - 2011), Mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Ponta Grossa (2013) e Doutorado em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Paraná (2017). Possui experiência técnica como farmacêutica e bioquímica e atualmente trabalha com os temas: farmacologia, biologia celular e molecular e toxicologia.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-85107-86-4



9

788585 107864