



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UNB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

Vanessa Aparecida Oliveira Ribeiro

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS E SUAS
PERSPECTIVAS**

BRASÍLIA - DF

2017

Vanessa Aparecida Oliveira Ribeiro

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS E SUAS
PERSPECTIVAS**

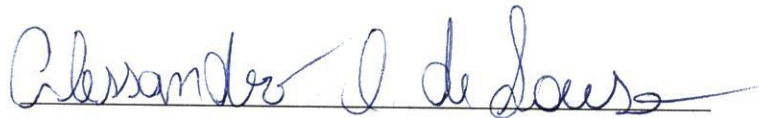
Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial
para obtenção do grau de
Farmacêutico, na Universidade de
Brasília.

Brasília, 21 de junho de 2017.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dra. Mariana Machado Hecht



Prof. Dr. Alessandro Sousa

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me acompanhar nessa longa trajetória na graduação na UnB, me dando força nas horas necessárias e me atendendo em todos os momentos em que eu pedi coragem para não desistir.

Aos meus pais, Adriana e Valmir, que me incentivaram e me apoiaram sempre, sonhando comigo com o momento da conclusão do curso.

Aos meus irmãos, Camila e Vinícius, que tiveram paciência e compartilharam comigo este sonho, desde quando a entrada na Universidade parecia impossível. Em especial minha irmã e amiga Camila que suportou várias vezes minhas lamentações e reclamações sempre me impulsionando a prosseguir. Obrigada!

Aos meus demais familiares, que compreenderam minhas ausências sempre entendendo as minhas dificuldades para administrar o tempo. Destaco aqui a minha avó Socorro e minha tia Elsi.

Ao meu melhor amigo e marido Jayron, por todo apoio, companhia e paciência. Por estar sempre ao meu lado, me incentivando e me fazendo acreditar. Com certeza esta conquista é nossa!

À minha amiga Natália Farias (Adryeli) que sempre se dispôs a me ouvir e me ajudar durante todo o desenvolvimento deste trabalho.

À minha amiga e colega de curso Nayra, que sempre se propôs a me ajudar, com toda sua simplicidade e determinação, me apresentando caminhos e soluções, sendo essencial para que eu prosseguisse no curso, compartilhando comigo os momentos bons e ruins durante esse período acadêmico.

Às minhas amigas Priscila e Mônica que me acolheram no início do curso e construíram comigo uma amizade que ultrapassa os limites da universidade.

Aos meus amigos Pe. Wesley, Natalia Miranda e Marjorie, que apesar de termos nos distanciado um pouco sempre estão em doces lembranças, que me servem de força e estímulo para seguir em frente. Muito obrigada por existirem!

À minha orientadora Mariana Hecht, por aceitar me guiar no desenvolvimento deste trabalho, por sua disponibilidade e valiosas contribuições.

Ao professor Alessandro Sousa, por aceitar compor a banca de avaliação deste trabalho.

Por fim, agradeço a equipe do BRB – Banco de Brasília, que por muitas vezes se sobrecarregou com o trabalho por me conceder folgas para que eu realizasse este projeto.

“O pessimista queixa-se do vento, o otimista espera que ele mude e o realista ajusta as velas.”

William George Ward

RESUMO

A doença de Chagas, descoberta há mais de 100 anos pelo médico sanitarista brasileiro Carlos Chagas, é considerada uma doença negligenciada, afetando principalmente populações com baixo desenvolvimento socioeconômico. Estima-se que em 2016, 6-8 milhões de pessoas na América Latina estariam infectadas com o *T. cruzi*, agente etiológico da doença. Apesar dos seus impactos, a enfermidade permanece sem tratamento eficiente. Como evidenciado pelo recente estudo BENEFIT, o fármaco considerado como referência (benznidazol) possui atividade limitada, especialmente sobre a fase crônica da doença. Este trabalho teve por objetivo avaliar, através de revisão de literatura, o tratamento atual da doença e apresentar as novas alternativas farmacológicas que estão em fase de pesquisa. Os artigos foram divididos de acordo com a sua estratégia de desenvolvimento, sendo: avaliação da terapia atual pelos fármacos benznidazol e nifurtimox, pesquisa por novas drogas, reposicionamento de fármacos, associação de fármacos, comparação de compostos com atividade anteriormente descrita, e pesquisa em biblioteca de compostos. É possível concluir que muitos desafios necessitam ser superados para o desenvolvimento de uma alternativa farmacológica para doença de Chagas, pois o processo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos envolve altos custos e não desperta interesse na indústria farmacêutica devido ao baixo retorno financeiro, por se tratar de doença parasitária, claramente negligenciada, e tida como doença de países pobres.

SUMÁRIO

I INTRODUÇÃO	7
1. DOENÇA DE CHAGAS	7
1.1 Histórico da doença.....	7
1.2 Epidemiologia.....	8
1.3 Ciclo de Vida e Vias de Transmissão do <i>Trypanosoma cruzi</i>	9
1.4 Fases da doença	10
1.5 Diagnóstico.....	11
2. TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS	12
II JUSTIFICATIVA	14
III OBJETIVOS.....	15
1. OBJETIVO GERAL:.....	15
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	15
IV MATERIAIS E MÉTODOS	16
V RESULTADOS	17
1. PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.....	17
1.1 Seleção dos artigos.....	17
1.2 Distribuição cronológica dos artigos	23
1.3 Classificação dos artigos por tipo de ensaio	24
1.4 Classificação dos artigos por estratégia utilizada.....	24
2. COMPOSTOS	26
VI DISCUSSÃO.....	33
1. ASPECTOS GERAIS.....	33
2. TERAPIA ATUAL.....	33
3. REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS.....	35
4. ASSOCIAÇÃO DE FÁRMACOS.....	38
5. NOVAS DROGAS.....	39
VII CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45

I INTRODUÇÃO

1. DOENÇA DE CHAGAS

1.1 Histórico da doença

Em abril de 1909, a comunidade científica teve conhecimento sobre uma nova doença humana, descoberta pelo médico sanitarista e pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz, Carlos Justiniano Ribeiro Chagas. Mineiro, nascido em 1878 no município de Oliveira, obteve doutorado em 1903 na faculdade de Medicina do Rio de Janeiro. Com objetivo de adquirir habilidades em medicina experimental, tornou-se pesquisador do instituto soroterápico de Manguinhos, futuro Instituto Oswaldo Cruz. Anteriormente à descoberta da doença de Chagas, o jovem pesquisador atuou no estudo de outras doenças como a Malária. (GURGEL, MAGDALENA, PRIOLI, 2009).

Em 1907, durante a campanha antimalárica em Lassance, Minas gerais, Chagas foi enviado para controlar uma epidemia de malária que comprometia a construção da ferrovia central do Brasil. Seu laboratório era localizado em um vagão de trem e, apesar de estar envolvido com o controle da malária, ele teve contato com outros parasitos, descrevendo inicialmente um protozoário chamado *Trypanosoma minasense*. Posteriormente, teve contato com o triatomíneo, inseto hematófago popularmente chamado de barbeiro. (COUTINHO *et al*,1999). E assim obteve descobertas sobre a nova doença, conseguindo identificar o agente etiológico, o *Trypanosoma cruzi*, seu ciclo de vida, e o inseto transmissor. Observou também a presença do parasito em indivíduos afetados. Conseguiu descrever as manifestações clínicas da doença na sua forma crônica e aguda. E, através da utilização de animais de laboratório, reproduziu a doença após inoculação do *T. cruzi*. (PITTELLA, 2009).

Após anunciar a descoberta do protozoário, Chagas foi à busca de novos hospedeiros vertebrados para o *T. cruzi*. Inicialmente, conseguiu identificá-lo em sangue de gatos, e

passou então a realizar exames sistemáticos em pessoas que residiam em casas que continham o barbeiro. Em abril de 1909, identificou o parasito no sangue de uma criança febril chamada Berenice, o primeiro caso diagnosticado da doença. (KROPF, 2009). Berenice apresentava além de febre, edema generalizado, e, na análise de seu sangue, foi localizado o mesmo flagelado que tivera sido identificado no intestino do barbeiro um ano antes. Chagas batizou a nova doença de Tripanossomíase americana. Quanto a Berenice, faleceu aos 72 anos de idade sem ter apresentado a forma crônica sintomática da doença, sendo vítima de um acidente vascular cerebral. (GARCIA *et al*, 2009).

1.2 Epidemiologia

O conhecimento sobre a epidemiologia e o controle da doença de Chagas tem três fases: a fase inicial do descobrimento da doença, seguida da fase de disseminação do conhecimento, e por fim, a fase de aplicação do conhecimento adquiridos, por meio de busca do controle e vigilância da infecção humana. (COURA & DIAS, 2009).

Considerada uma doença negligenciada por afetar principalmente populações com baixo desenvolvimento socioeconômico, possui alto grau de morbidez e mortalidade, tendo um impacto social relevante. (WHO, 2015). A distribuição geográfica da infecção está entre o Sul dos Estados Unidos e o Sul da Argentina e Chile, cobrindo todas as Américas. Assim, 90 milhões de pessoas nesta região estão sob o risco de adquirir a infecção, o que representa 13% da população da América Latina. (PRATA, 2001; COURA & DIAS, 2009; WHO, 2015).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2015), em 2010, mais de 5 milhões de pessoas estariam infectadas com o *T. cruzi* na América Latina. Brasil, Argentina e México possuíam o maior número de infectados. No Brasil estima-se que mais de 2 milhões de pessoas estejam infectadas. A doença acomete principalmente pessoas que vivem em áreas rurais e com falta de saneamento, onde, em geral, há dificuldades para diagnóstico da doença, assim como há falhas nos registros de saúde e

estatísticas, dificultando os dados epidemiológicos. O combate ao vetor é a principal estratégia profilática à doença, e, em países como Chile, Uruguai e Brasil, é possível notar o êxito de tal medida (SOBRINHO *et al*, 2009; DIAS *et al*, 2016).

Apesar de maior ocorrência na América Latina, o maior fluxo migratório de pessoas entre essa região e o resto do mundo, fez que a doença passasse a ser detectada em outros países como Estados Unidos, Canadá, países na Europa e no ocidente do Oceano Pacífico (WHO, 2014). O destino mais procurado dos imigrantes são os Estados Unidos, mas, após o atentado ocorrido em 11/09/2001, o controle de imigrantes se tornou mais rígido, e outros destinos como Europa, Austrália e Japão passaram a ter maior procura pelos imigrantes latinos, contribuindo para distribuição globalizada da doença. (GASCON, BERN, PINAZO, 2010).

1.3 Ciclo de Vida e Vias de Transmissão do *Trypanosoma cruzi*

O *Trypanosoma cruzi* pertence à ordem Kinetoplastida e à família Trypanosomatidae. Possui um ciclo de vida complexo, apresentando morfologias distintas. A forma epimastigota está presente no intestino do inseto vetor, a forma amastigota é encontrada no interior das células dos mamíferos, e a forma tripomastigota, na corrente sanguínea desses. Já a forma tripomastigota metacíclica é encontrada nas fezes e urina do inseto vetor (GARCIA *et al*, 2009).

O ciclo de vida do parasito se inicia durante o repasto sanguíneo do vetor no hospedeiro vertebrado o triatomíneo ingere a forma tripomastigota circulante. No intestino médio do inseto a forma tripomastigota é diferenciada em epimastigota, que é transferido para o intestino posterior onde se diferenciam em tripomastigotas metacíclicos que são infectantes e excretados através das fezes, infectando mamíferos durante um novo repasto sanguíneo. Esta infecção ocorre pela entrada do parasito liberado nas fezes, pelo local da picada, onde este interage com as células da pele e mucosas do hospedeiro, posteriormente o parasito se diferencia na forma amastigota intracelular, em um período de 4 a 5 dias ocorre

duplicação se transformando na forma tripomastigota e reiniciam o ciclo sendo liberados para circulação sanguínea. (BERN, 2015).

O parasito infecta mais de 100 espécies de mamíferos e é transmitido por mais de 150 espécies de insetos da família Triatominae, principalmente *Triatoma*, *Panstrongylus* e *Rhodnius*. (WHO, 2015). Esses insetos são conhecidos popularmente como barbeiro, fincão, chupança. Em 2006, o Brasil recebeu a Certificação Internacional de Eliminação da Transmissão da Doença de Chagas pelo *Triatoma infestans*, conferida pela Organização Pan-Americana de Saúde, o que não significa erradicação da doença, mas apenas o fim da transmissão por esta espécie. (FERREIRA, SILVA, 2006). Esse controle pode ser realizado pelo tratamento químico com inseticidas de ação residual das habitações infestadas ou pela melhoria das condições de habitação (DIAS, SILVEIRA, SCHOFIELD, 2002).

Embora a via vetorial ainda seja a maior responsável pela transmissão da infecção (SOBRINHO *et al*, 2009), outros modos de transmissão da doença são relatados. Sendo esses: Transmissão oral por alimentos contaminados, transmissão transfusional, ou por consequência de transplantes de órgãos, transmissão congênita e transmissão decorrente de acidentes laboratoriais (WHO, 2015).

1.4 Fases da doença

A doença de Chagas possui duas fases: aguda e crônica. A fase aguda inicia-se após a infecção, com alta parasitemia e duração de 4 semanas a 8 semanas. Pode ser assintomática, ou com leves sintomas que geralmente não são percebidos. Dentre os sintomas estão o sinal de Romanã ou chagoma de inoculação, febre, mal-estar, fraqueza, cefaleia, anorexia, edema, hepatomegalia, esplenomegalia, diarreia e adenopatia. Essa fase é caracterizada pela presença da forma tripomastigota em leucócitos e células de tecido subcutâneo. A fase aguda sintomática ocorre geralmente em crianças durante os primeiros dez anos de vida, e pode causar a morte por complicações cerebrais ou cardíacas. (DIAS *et al*, 2009).

A fase crônica da doença desenvolve-se ao longo da vida dos indivíduos infectados, podendo ser desde assintomática até altamente grave, causando a morte prematura. As manifestações desta fase são classificadas como cardíacas, digestivas ou cardiodigestivas (WHO, 2015; RASSI, MARIN-NETO, 2010). A forma digestiva da doença é caracterizada por disfunção gastrointestinal, manifestada por megaesôfago ou megacólon podendo ocorrer ambos. Tais alterações são acompanhadas de dor e, em alguns casos, leva a grave desnutrição, além do quadro de megacólon ocasionar distensão abdominal e obstrução do intestino. A forma cardíaca é a mais frequente e mais grave das manifestações da doença, podendo resultar em arritmias, anomalias no sistema de condução, insuficiência cardíaca, tromboembolismo e morte súbita (RASSI, MARIN-NETO, 2010). Em áreas endêmicas, 20-30% dos indivíduos infectados apresentam doença cardíaca sintomática, após conviver muitos anos com a doença de Chagas (PRATA, 2001).

1.5 Diagnóstico

O diagnóstico da doença é realizado de forma direta ou indireta. A forma direta é empregada na fase aguda da doença e consiste em busca da forma tripomastigota do parasito no sangue. Esta busca pode ser realizada através de observação de gota de sangue entre lâmina e lamínula, ou utilizando gota espessa corada pelos corantes de Giemsa ou Leishman. A pesquisa direta na fase crônica é extremamente difícil, devido a uma parasitemia irregular ou baixa, sendo necessário o diagnóstico por métodos indiretos, podendo ser xenodiagnóstico, hemocultura e utilização de métodos moleculares e sorológicos, tais como: ELISA, imunofluorescência indireta, ou hematoaglutinação indireta (RASSI, MARIN-NETO, 2010; MATOS, MATOS E BERTO 2011).

2. TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas não possui tratamento efetivo, especialmente para a fase crônica da doença. O alto custo associado ao processo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, aliado ao baixo retorno financeiro, leva à quase inexistência de novos medicamentos para as doenças parasitárias. No período entre 1975 e 1999, apenas 1% dos 1.393 fármacos registrados foram destinados a doenças tropicais. (SOBRINHO *et al*, 2007) A América Latina é responsável por apenas 5% de todos os medicamentos produzidos no mundo. Apesar disso, nos últimos anos, pesquisas de novos fármacos têm evoluído e sido desenvolvidas (DIAS *et al*, 2009).

Após a descoberta da doença, alguns compostos como arsênico, fucsina, tártaro emético e cloreto de mercúrio foram utilizados. Contudo, não conseguiram apresentar resultados satisfatórios. O antisséptico violeta genciana também foi utilizado no passado, mas atualmente seu emprego é restrito como agente profilático em bancos de sangue (COURA, DE CASTRO 2002; DIAS *et al*, 2009).

A partir da década de 1960, novos compostos foram introduzidos para o tratamento da doença de Chagas. Os nitrofuranos, dos quais o nifurtimox, produzido pela Bayer sob o nome comercial de Lampit®, demonstrou maior efetividade. Seu mecanismo de ação consiste em geração de radicais livres, que, em presença de oxigênio, se tornam reativos. Assim o *T. cruzi* é susceptível a esses radicais, por não possuir mecanismos de desintoxicação de radicais livres. (DIAS *et al*, 2009). Desde a década de 1980, o nifurtimox deixou de ser comercializado, inicialmente no Brasil e depois na Argentina, Chile e Uruguai, em virtude da resistência desenvolvidas pelas cepas e o desinteresse do laboratório em produzi-lo, visto o baixo lucro resultante (COURA, DE CASTRO 2002; SOBRINHO *et al*, 2007).

Atualmente, apenas o benznidazol (Bz) está disponível no Brasil. Trata-se da molécula N-benzil-2-nitro-1-imidazolacetamida, apresenta baixa solubilidade em água e

ausência de cargas e grupos funcionais ácidos ou básicos na faixa de pH de interesse fisiológico (pH 1 a 8). (SOBRINHO *et al*, 2009). O mecanismo de ação proposto ao Bz é a formação de ligações covalentes às macromoléculas do parasito, podendo também aumentar sua fagocitose e lise, além da inibição do seu crescimento através da enzima fumarato redutase - NADH. (DIAS, COURA, 1997; SOBRINHO *et al*, 2007; DIAS *et al*, 2009). O medicamento é absorvido por via oral, sendo eliminado pela urina e pelas fezes. Seu uso está atrelado a uma série de limitações como baixa eficácia na fase crônica da doença, variações regionais de eficácia e aparecimento de cepas resistentes (SOBRINHO *et al*, 2009). Ademais, causa uma série de efeitos colaterais como: sintomas de hipersensibilidade, depressão da medula óssea e polineuropatia periférica (DIAS, COURA, 1997).

Recentemente, o estudo BENEFIT, ensaio clínico multicêntrico, duplo cego, demonstrou que, quando comparado a placebo, o uso de benznidazol, apesar de levar a uma redução da carga parasitária, não acarretou melhoras clínicas aos pacientes (MORILLO *et al*, 2015). Desta forma, é essencial o desenvolvimento de novas alternativas para o tratamento da doença de Chagas. Assim, diversas linhas de pesquisa estão sendo desenvolvidas para o tratamento da doença de Chagas, seja por estratégias de melhora do tratamento existente ou desenvolvimento de novos fármacos.

Para OMS, o medicamento ideal para o tratamento da doença de Chagas deve promover a cura parasitológica de casos agudos e crônicos da doença, possuir ação eficaz em únicas ou poucas doses, possuir fácil acesso e baixo custo, além de não induzir resistência, ocasionar baixos efeitos colaterais, não possuir efeitos teratogênicos, não necessitar de hospitalização para o tratamento (SOBRINHO *et al*, 2009).

II JUSTIFICATIVA

Descoberta há mais de um século pelo médico e sanitarista Carlos Chagas, a doença de Chagas possui impactos sociais, econômicos e psicológicos, sendo considerada um grave problema de saúde pública. É a terceira doença parasitária mais comum em todo mundo, estando atrás apenas da Malária e Esquistossomose. Levando-se em consideração dados de 2010, Argentina, Brasil e México são os países com mais pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*. Apesar disso, ainda é classificada como doença negligenciada pela Organização Mundial de Saúde.

Dados de 2015 revelam que, a nível mundial, 80% das pessoas infectadas encontram-se sem acesso a diagnóstico e tratamento, agravando o elevado impacto de morbimortalidade da doença associado ao custo social da enfermidade.

Tendo em vista resultados recentes que indicam que o benznidazol, medicamento utilizado atualmente para o tratamento, não é eficaz para a fase crônica da doença, faz-se necessário o desenvolvimento de novas alternativas de farmacoterapia. Diversos pesquisadores, principalmente na América Latina, buscam desenvolver uma opção efetiva. Desta forma, este trabalho visa, por meio de revisão de literatura, avaliar a eficácia do benznidazol e fazer levantamento sobre pesquisas e projetos que buscam desenvolvimento de um novo tratamento, mais efetivo.

III OBJETIVOS

1. OBJETIVO GERAL:

O objetivo geral deste trabalho consiste em revisar o tratamento utilizado atualmente para a doença de Chagas e apresentar as novas alternativas farmacológicas em estudo.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Demonstrar, através de revisão de literatura, a eficiência dos fármacos utilizados atualmente para o tratamento da doença de Chagas;
- Realizar levantamento sobre novas pesquisas que têm sido desenvolvidas em busca de um tratamento farmacológico alternativo;
- Comparar as estratégias que estão sendo desenvolvidas em pesquisa, evidenciando o alvo farmacológico de cada alternativa;
- Evidenciar a importância do surgimento de um tratamento que seja capaz de conter a doença de Chagas;

IV MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada revisão de literatura utilizando os descritores: Doença de Chagas (*Chagas Disease*), Quimioterapia para doença de chagas (*Chemotherapy for Chagas Disease*), Medicamentos para doença de chagas (*Chagas disease drugs*), Farmacoterapia Doença de Chagas (*Pharmacotherapy for Chagas disease*); *Trypanosoma cruzi* - efeito de drogas. (*Trypanosoma cruzi* - drug effect) Utilizando a base de dados *Pubmed*.

Foram selecionados alguns critérios para inclusão/exclusão dos artigos:

- Somente foram considerados artigos publicados entre os anos de 2012 a 2016;
- Foram considerados artigos escritos em língua portuguesa, inglesa e espanhola;
- Admitiu-se estudos que retratassem delineamentos experimentais, ensaios clínicos, randomizados ou não, estudos observacionais tais como caso-controle e coorte;
- Sendo incluídos artigos que utilizarem estudos *In vitro*, *In vivo* – animais e humanos;
- Artigos de revisão, teses, e artigos apresentados em forma de editorial foram excluídos.

V RESULTADOS

1. PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

1.1 Seleção dos artigos

Durante a pesquisa de artigos na base de dados *Pubmed* em 08/03/2017, 166 artigos foram listados atendendo a busca pelos descritores (*Chagas Disease*; *Chemotherapy for Chagas Disease*; *Chagas Disease Drugs*; *Pharmacotherapy for Chagas Disease*; *Trypanosoma cruzi*) e ao período selecionado (01/01/2012 a 31/12/2016). Após análise dos resumos, noventa artigos foram selecionados para serem lidos na íntegra. Durante a leitura dos artigos, nove artigos foram excluídos por não se adequarem ao tema, ou por se enquadrarem nos critérios de exclusão, restando assim 81 artigos. (**Figura 1**)

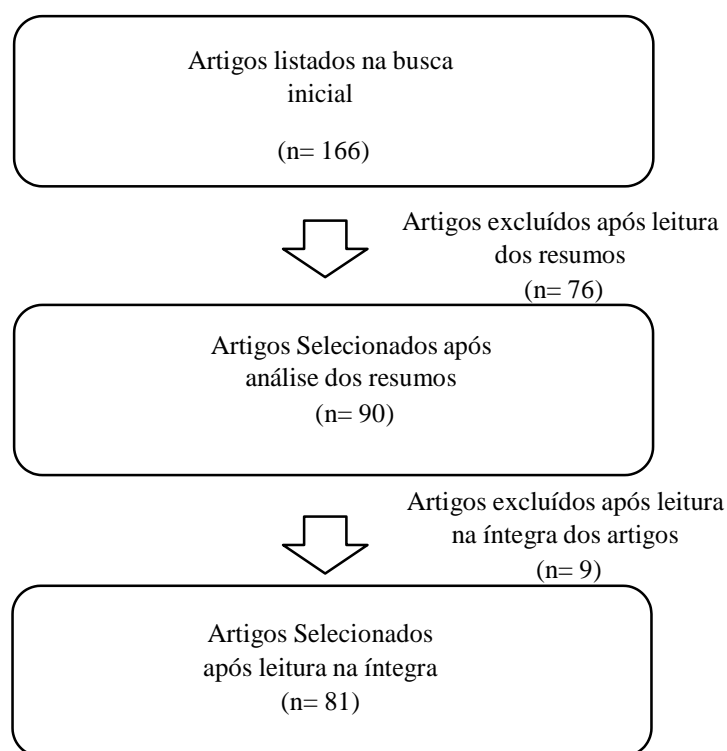


Figura 1: Fluxograma empregado na seleção dos artigos

Os artigos selecionados foram organizados com auxílio de uma planilha criada no programa *Excel*, onde foram listados autor(es), ano de publicação, nome do periódico no qual o artigo foi publicado, e fator de impacto do periódico. (**Tabela 1**).

Tabela 1. Artigos selecionados na revisão.

REFERÊNCIA	ANO	TÍTULO DO ARTIGO	PERIÓDICO	FATOR DE IMPACTO
VALLE-REYES, Juan Salvador <i>et al.</i>	2016	Antiprotozoal drug Nitazoxanide enhances parasitemia, tissue lesions and mortality caused by <i>Trypanosoma cruzi</i> in murine model.	Experimental Parasitology	1.623
ARIAS, D. G. <i>et al.</i>	2016	Rational design of nitrofurán derivatives: Synthesis and valuation as inhibitors of <i>Trypanosoma cruzi</i> trypanothione reductase.	European Journal of Medicinal Chemistry	3.902
VALLEJO, Alejandro <i>et al.</i>	2016	Changes in the immune response after treatment with Benznidazole versus no treatment in patients with chronic indeterminate Chagas Disease.	Acta tropica	2.380
VILAR-PEREIRA, Glaucia <i>et al.</i>	2016	Resveratrol Reverses Functional Chagas Heart Disease in mice.	PLoS Pathogens	8.057
SALERNO, Alejandra <i>et al.</i>	2016	Novel 2-arylazoimidazole derivatives as inhibitors of <i>Trypanosoma cruzi</i> proliferation: Synthesis and evaluation of their biological activity.	European Journal of Medicinal Chemistry	3.902
KHARE, Shilpi <i>et al.</i>	2016	Proteasome inhibition for treatment of Leishmaniasis, Chagas Disease and Sleeping Sickness.	Nature	38.138
SBARAGLINI, María L. <i>et al.</i>	2016	Novel cruzipain inhibitors for the chemotherapy of chronic Chagas Disease.	International journal of antimicrobial agents	4.097
RETTONDIN, Andressa R. <i>et al.</i>	2016	Gold (III) complexes with ONS-Tridentate thiosemicarbazones: Toward selective trypanocidal drugs.	European Journal of Medicinal Chemistry	3.902
FONSECA-BERZAL, Cristina <i>et al.</i>	2016	Antichagasic and trichomonacidal activity of 1-substituted 2-benzyl-5-nitroindazolin-3-ones and 3-alkoxy-2-benzyl-5-nitro-2H-indazoles.	European Journal of Medicinal Chemistry	3.902
FARROW, Anitra L. <i>et al.</i>	2016	A Novel Vaccine approach for Chagas Disease using rare Adenovirus serotype 48 Vectors.	Viruses	3.042
SÜLSEN, Valeria P. <i>et al.</i>	2016	Mode of action of the sesquiterpene lactones psilostachyin and psilostachyin C on <i>Trypanosoma cruzi</i> .	PloS One	4.411
SANDJO, Louis P. <i>et al.</i>	2016	Individual and combined antiparasitic effect of six plant metabolites against <i>Leishmania amazonensis</i> and <i>Trypanosoma cruzi</i> .	Bioorganic & medicinal Chemistry letters	2.486
ALBERCA, Lucas N. <i>et al.</i>	2016	Discovery of novel polyamine analogs with anti-protozoal activity by computer guided drug repositioning.	Journal of computer-aided molecular design	3.199
DAVANÇO, Marcelo Gomes <i>et al.</i>	2016	Benznidazole extended-release tablets for improved treatment of Chagas Disease: preclinical pharmacokinetic study.	Antimicrobial agents and Chemotherapy	4.415
PIRTTIMAA, Minni <i>et al.</i>	2016	Abietane-type diterpenoid amides with highly potent and selective activity against <i>Leishmania donovani</i> and <i>Trypanosoma cruzi</i> .	Journal of Natural Products	3.662
LOZANO, E. <i>et al.</i>	2016	The <i>in vivo</i> trypanocidal effect of the diterpene 5-epi-icetexone obtained from <i>Salvia gilliesii</i> .	Parasitology International	1.860

CERNY, Natacha <i>et al.</i>	2016	Coadministration of cruzipain and GM-CSF DNAs, a new immunotherapeutic vaccine against <i>Trypanosoma cruzi</i> infection.	Human vaccines & Immunotherapeutics	2.146
DA SILVA, Marco Túlio A. <i>et al.</i>	2016	<i>In vivo</i> and <i>in vitro</i> Auranofin activity against <i>Trypanosoma cruzi</i> : Possible new uses for an old drug.	Experimental Parasitology	1.623
MORILLO, Carlos A. <i>et al.</i>	2015	Randomized trial of Benznidazole for chronic Chagas cardiomyopathy	New England Journal of Medicine	59.558
MEIRA, Cássio Santana <i>et al.</i>	2015	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> antiparasitic activity of <i>Physalis angulata</i> L. concentrated ethanolic extract against <i>Trypanosoma cruzi</i> .	Phytomedicine	2.937
PAPADOPOULOU, Maria V. <i>et al.</i>	2015	Discovery of potent nitrotriazole-based antitrypanosomal agents: <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> evaluation.	Bioorganic & Medicinal Chemistry letters	2.486
CORTES, Leonel A. <i>et al.</i>	2015	Novel gallate triphenylphosphonium derivatives with potent antichagasic activity.	PloS one	4.411
LLURBA-MONTESINO, Núria <i>et al.</i>	2015	Search for Antiprotozoal Activity in Herbal Medicinal Preparations; New Natural Leads against Neglected Tropical Diseases.	Molecules	2.465
MARTINS, Tassiane A. F. <i>et al.</i>	2015	Benznidazole/Itraconazole combination treatment enhances anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> activity in experimental Chagas Disease.	PloS one	4.411
SUTO, Yutaka <i>et al.</i>	2015	Synthesis and biological evaluation of quinones derived from natural product Komaroviquinone as anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> agents.	Bioorganic & Medicinal Chemistry letters	2.486
OLIVERA, Gabriela Carina; POSTAN, Miriam; GONZÁLEZ, Mariela Natacha.	2015	Effects of artesunate against <i>Trypanosoma cruzi</i>	Experimental Parasitology	1.623
FRANCISCO, Amanda F. <i>et al.</i>	2015	Limited ability of Posaconazole to cure both acute and chronic <i>Trypanosoma cruzi</i> infections revealed by highly sensitive <i>in vivo</i> imaging.	Antimicrobial agents and Chemotherapy	4.415
DE Á SANTOS, Luciana <i>et al.</i>	2015	Antitrypanosomal acetylene fatty acid derivatives from the seeds of <i>Porcelia macrocarpa</i> (Annonaceae).	Molecules	2.465
PALACE-BERL, Fanny <i>et al.</i>	2015	Designing and exploring active N'-[(5-nitrofuranyl)methylene] substituted hydrazides against three <i>Trypanosoma cruzi</i> strains more prevalent in Chagas Disease patients.	European Journal of Medicinal Chemistry	3.902
MENDOZA-MARTÍNEZ, César <i>et al.</i>	2015	Design, synthesis and biological evaluation of Quinazoline derivatives as anti-trypanosomatid and anti-plasmodial agents.	European Journal of Medicinal Chemistry	3.902
WONG-BAEZA, Carlos <i>et al.</i>	2015	Trypanocidal effect of the benzyl ester of N-propyl Oxamate: a bi-potential prodrug for the treatment of experimental Chagas Disease.	BMC Pharmacology and Toxicology	2.030
BIANCHI, Fiorella <i>et al.</i>	2015	Follow-up of an asymptomatic Chagas Disease population of children after treatment with Nifurtimox (Lampit) in a sylvatic endemic transmission area of Colombia.	PLoS Negl Trop Disease	3.948
PAPADOPOULOU, Maria V. <i>et al.</i>	2015	Novel 3-nitrotriazole-based amides and carbinols as bifunctional antichagasic agents.	Journal of medicinal chemistry	5.589
ÁLVAREZ, Guzmán <i>et al.</i>	2015	Identification of a new amide-containing thiazole as a drug candidate for treatment of Chagas Disease.	Antimicrobial agents and Chemotherapy	4.415

OLMO, F. <i>et al.</i>	2015	Prospects of an alternative treatment against <i>Trypanosoma cruzi</i> based on abietic acid derivatives show promising results in Balb/c mouse model.	European Journal of Medicinal Chemistry	3.902
NEITZ, R. Jeffrey <i>et al.</i>	2015	Lead identification to clinical candidate selection: drugs for Chagas disease.	Journal of biomolecular screening	2.218
CAZORLA, Silvia I. <i>et al.</i>	2014	Oral multicomponent DNA vaccine delivered by attenuated <i>Salmonella</i> elicited immunoprotection against American trypanosomiasis.	The journal of Infectious Diseases	6.344
ADADE, Camila M. <i>et al.</i>	2014	Crovinin, a snake venom cysteine-rich secretory protein (CRISP) with promising activity against Trypanosomes and Leishmania.	PLoS Negl Trop Disease	3.948
CABALLERO, Ana B. <i>et al.</i>	2014	Triazolopyrimidine compounds containing first-row transition metals and their activity against the neglected infectious Chagas Disease and Leishmaniasis.	European Journal of Medicinal Chemistry	3.902
MATOS, Marina N. <i>et al.</i>	2014	Tc52 amino-terminal-domain DNA carried by attenuated <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium induces protection against a <i>Trypanosoma cruzi</i> lethal challenge.	Infection and Immunity	3.603
VARELA, Javier <i>et al.</i>	2014	<i>In vivo</i> anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> activity of hydro-ethanolic extract and isolated active principles from <i>Aristeguietia glutinosa</i> and mechanism of action studies.	Molecules	2.465
BAHIA, Maria T. <i>et al.</i>	2014	Antitrypanosomal activity of Fexinidazole metabolites, potential new drug candidates for Chagas disease.	Antimicrobial agents and Chemotherapy	4.415
MOLINA, Israel <i>et al.</i>	2014	Randomized trial of Posaconazole and Benznidazole for chronic Chagas Disease.	New England Journal of Medicine	59.558
CARNEIRO, Zumira A. <i>et al.</i>	2014	<i>In Vitro</i> and <i>in Vivo</i> Trypanocidal activity of H 2 bdtc-loaded solid lipid nanoparticles.	PLoS Negl Trop Disease	3.948
MORAES, Carolina B. <i>et al.</i>	2014	Nitroheterocyclic compounds are more efficacious than CYP51 inhibitors against <i>Trypanosoma cruzi</i> : implications for Chagas Disease drug discovery and development.	Scientific Reports	5.228
VEIGA-SANTOS Phercyles <i>et al.</i>	2014	Inhibition of NAD-dependent histone deacetylases (sirtuins) causes growth arrest and activates both apoptosis and autophagy in the pathogenic protozoan <i>Trypanosoma cruzi</i> .	Parasitology	3.031
BRANQUINHO, Renata T. <i>et al.</i>	2014	Sesquiterpene lactone in nanostructured parenteral dosage form is efficacious in experimental Chagas disease.	Antimicrobial agents and Chemotherapy	4.415
OLMO, Francisco <i>et al.</i>	2014	Synthesis and biological evaluation of N, N'-squaramides with high <i>in vivo</i> efficacy and low toxicity: toward a low-cost drug against Chagas Disease.	Journal of medicinal chemistry	5.589
MELLO, Francisco VC <i>et al.</i>	2013	Evaluation of genotoxic effects of new molecules with possible trypanocidal activity for Chagas Disease treatment.	The Scientific World Journal	1.219
PAPADOPOULOU, Maria V. <i>et al.</i>	2013	Novel 3-nitro-1 H-1, 2, 4-triazole-based compounds as potential anti-chagasic drugs: <i>in vivo</i> studies.	Future medicinal chemistry	3.345

JIMÉNEZ-COELLO, Matilde <i>et al.</i>	2013	Assessment of the anti-protozoal activity of crude <i>Carica papaya</i> seed extract against <i>Trypanosoma cruzi</i> .	Molecules	2.465
RAVIOLO, Mónica Ana <i>et al.</i>	2013	Synthesis, physicochemical properties of Allopurinol derivatives and their biological activity against <i>Trypanosoma cruzi</i> .	European Journal of Medicinal Chemistry	3.902
HARGROVE, Tatiana Y. <i>et al.</i>	2013	Complexes of <i>Trypanosoma cruzi</i> Sterol 14 α -Demethylase (CYP51) with two pyridine-based drug candidates for Chagas Disease STRUCTURAL BASIS FOR PATHOGEN SELECTIVITY.	Journal of Biological Chemistry	4.258
DE FIGUEIREDO DINIZ, Livia <i>et al.</i>	2013	Benznidazole and Posaconazole in experimental Chagas Disease: positive interaction in concomitant and sequential treatments.	PLoS Negl Trop Disease	3.948
FONSECA-BERZAL, Cristina <i>et al.</i>	2013	Selective activity of 2, 4-diaryl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolines on <i>Trypanosoma cruzi</i> epimastigotes and amastigotes expressing β -galactosidase.	Bioorganic & medicinal chemistry letters	2.486
VULLO, Daniela <i>et al.</i>	2013	Anion inhibition studies of the α -carbonic anhydrase from the pathogenic bacterium <i>Vibrio cholerae</i> .	Bioorganic & medicinal chemistry letters	2.486
SOEIRO, Maria de Nazaré Correia <i>et al.</i>	2013	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> studies of the antiparasitic activity of sterol 14 α -Demethylase (CYP51) inhibitor VNI against drug-resistant strains of <i>Trypanosoma cruzi</i> .	Antimicrobial agents and Chemotherapy	4.415
APT, Werner <i>et al.</i>	2013	Treatment of Chagas Disease with Itraconazole: electrocardiographic and parasitological conditions after 20 years of follow-up.	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	4.919
PÉREZ-MOLINA, José A. <i>et al.</i>	2013	Nifurtimox therapy for Chagas disease does not cause hypersensitivity reactions in patients with such previous adverse reactions during benznidazole treatment.	Acta tropica	2.380
ADADE, Camila M. <i>et al.</i>	2013	Melittin peptide kills <i>Trypanosoma cruzi</i> parasites by inducing different cell death pathways.	Toxicon	2.309
FAURO, Romina <i>et al.</i>	2013	Use of Clomipramine as chemotherapy of the chronic phase of Chagas disease.	Parasitology	3.031
STRAUSS, Mariana <i>et al.</i>	2013	Clomipramine and Benznidazole association for the treatment of acute experimental <i>Trypanosoma cruzi</i> infection.	Parasitology International	1.860
LAZARIN-BIDÓIA, D. <i>et al.</i>	2013	Further evidence of the trypanocidal action of eupomatenoid-5: confirmation of involvement of reactive oxygen species and mitochondria owing to a reduction in trypanothione reductase activity.	Free Radical Biology and Medicine	5.784
VILLALTA, Fernando <i>et al.</i>	2013	VNI cures acute and chronic experimental Chagas Disease.	The journal of Infectious Diseases	6.344
HIGA, Leticia H. <i>et al.</i>	2013	Archaeosomes display immunoadjuvant potential for a vaccine against Chagas Disease.	Human vaccines & Immunotherapeutics	2.146
MOREIRA, Thiago Luiz de B. <i>et al.</i>	2013	Effect of thiazolidine LPSF SF29 on the growth and morphology of <i>Trypanosoma cruzi</i> .	International journal of antimicrobial agents	4.097
MANARIN, Romina <i>et al.</i>	2013	Efficacy of novel Benznidazole solutions during the experimental infection with <i>Trypanosoma cruzi</i> .	Parasitology International	1.860

ESPERANDIM, Viviane Rodrigues <i>et al.</i>	2013	<i>In vivo</i> infection by <i>Trypanosoma cruzi</i> : a morphometric study of tissue changes in mice.	Parasitology Research	2.027
PEREZ-MAZLIAH, D. E. <i>et al.</i>	2012	Sequential combined treatment with Allopurinol and Benznidazole in the chronic phase of <i>Trypanosoma cruzi</i> infection: a pilot study.	Journal of Antimicrobial Chemotherapy	4.919
BAHIA, Maria Terezinha <i>et al.</i>	2012	Fexinidazole: a potential new drug candidate for Chagas Disease.	PLoS Negl Trop Disease	3.948
CENCIG, Sabrina <i>et al.</i>	2012	Evaluation of Benznidazole treatment combined with Nifurtimox, Posaconazole or AmBisome® in mice infected with <i>Trypanosoma cruzi</i> strains.	International journal of antimicrobial agents	4.097
RAMÍREZ-MACÍAS, Inmaculada <i>et al.</i>	2012	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> studies of the trypanocidal activity of four terpenoid derivatives against <i>Trypanosoma cruzi</i> .	The American journal of tropical medicine and hygiene	2.453
BUCKNER, Frederick S. <i>et al.</i>	2012	Pharmacological characterization, structural studies, and <i>in vivo</i> activities of anti-Chagas Disease lead compounds derived from Tipifarnib.	Antimicrobial agents and Chemotherapy	4.415
VEIGA-SANTOS, Phercyles <i>et al.</i>	2012	Effects of Amiodarone and Posaconazole on the growth and ultrastructure of <i>Trypanosoma cruzi</i> .	International journal of antimicrobial agents	4.097
DA SILVA, Rodrigo Moreira <i>et al.</i>	2012	Preclinical monitoring of drug association in experimental chemotherapy of Chagas Disease by a new HPLC-UV method.	Antimicrobial agents and Chemotherapy	4.415
BECCO, Lorena <i>et al.</i>	2012	New achievements on biological aspects of copper complexes Casiopeínas®: Interaction with DNA and proteins and anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> activity.	Journal of Inorganic Biochemistry	3.205
DA SILVA, Cristiane França <i>et al.</i>	2012	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> investigation of the efficacy of arylimidamide DB1831 and its mesylated salt form-DB1965-against <i>Trypanosoma cruzi</i> infection.	PloS One	4.411
DÍAZ-CHIGUER, Dylan L. <i>et al.</i>	2012	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> trypanocidal activity of some benzimidazole derivatives against two strains of <i>Trypanosoma cruzi</i> .	Acta tropica	2.380
VALDEZ, Rodrigo Hinojosa <i>et al.</i>	2012	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> trypanocidal synergistic activity of N-butyl-1-(4-dimethylamino) phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro- β -carboline-3-carboxamide associated with Benznidazole.	Antimicrobial agents and Chemotherapy	4.415
SANTOS, Karla KA dos <i>et al.</i>	2012	Cytotoxic, trypanocidal, and antifungal activities of <i>Eugenia jambolana</i> L.	Journal of medicinal Food	1.844
POLANCO-HERNÁNDEZ, Glendy <i>et al.</i>	2012	<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> trypanocidal activity of native plants from the Yucatan Peninsula.	Parasitology Research	2.027

Os artigos foram distribuídos em 35 periódicos distintos sendo: *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, e *European Journal of Medicinal Chemistry* que tiveram nove artigos publicados selecionados em cada uma ; *Bioorganic & medicinal Chemistry letters*, e *PLoS Negl Trop Disease*, cinco artigos; *International Journal of Antimicrobial agents*, *Molecules* e *PloS One*, quatro artigos; *Acta tropica*, *Experimental Parasitology*, *Parasitology International*, três artigos; *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *Human vaccines & Immunotherapeutics*, *Journal of Medicinal Chemistry*, *New England Journal of Medicine*, *Parasitology*, *Parasitology Research* e *The journal of Infectious Diseases* com dois artigos; *BMC Pharmacology and Toxicology*, *Free Radical Biology and Medicine*, *Future Medicinal Chemistry*, *Infection and Immunity*, *Journal of Biological Chemistry*, *Journal of Biomolecular Screening*, *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, *Journal of Inorganic Biochemistry*, *Journal of Medicinal Food*, *Journal of Natural Products*, *Nature*, *Phytomedicine*, *PLoS Pathogens*, *Scientific Reports*, *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, *The Scientific World Journal*, *Toxicon*, *Viruses* com um artigo em cada revista. O fator de impacto dessas revistas variou de 1.219 a 59.558.

1.2 Distribuição cronológica dos artigos

Todos os artigos selecionados foram escritos em língua inglesa. Não foi possível observar uma tendência de crescimento ou diminuição do número de artigos com o passar dos anos: 13 artigos foram publicados em 2012, 20 artigos em 2013, 12 artigos em 2014, 18 em 2015 e 18 em 2016. **(Figura 2)**.

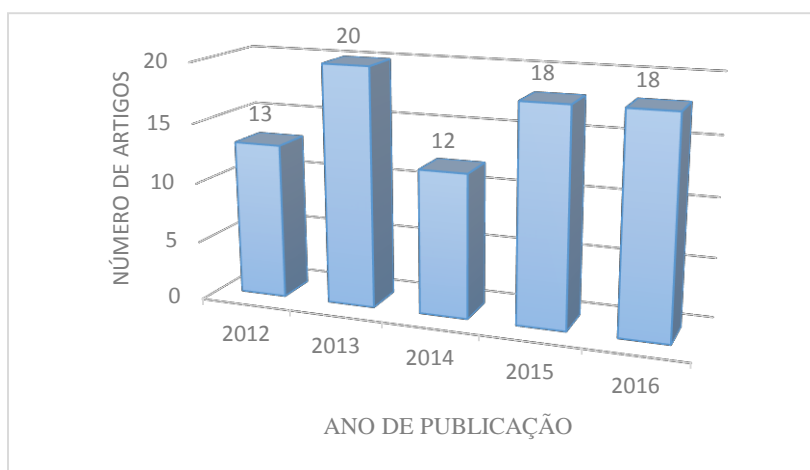


Figura 2: Distribuição cronológica dos artigos selecionados na revisão.

1.3 Classificação dos artigos por tipo de ensaio

De acordo com os critérios de inclusão, foram selecionados trabalhos realizados *in vitro* e *in vivo* utilizando animais e humanos. Vinte e seis artigos (32%) avaliaram a atividade dos compostos apenas *in vitro*, 27 (33%) artigos, além de analisar a atividade *in vitro*, analisaram a eficácia *in vivo* em camundongos de diversos modelos experimentais tais como *BALB*, *Swiss*, *C3H/HeN*, *C57BL/6*. Estes animais também foram utilizados em outros 20 artigos (25%) que avaliaram os compostos exclusivamente *in vivo*, com camundongos. Um artigo (1%) avaliou o composto *in vivo* utilizando coelhos. Sete artigos (9%) avaliaram a atividade dos compostos em humanos (**Figura 3**).

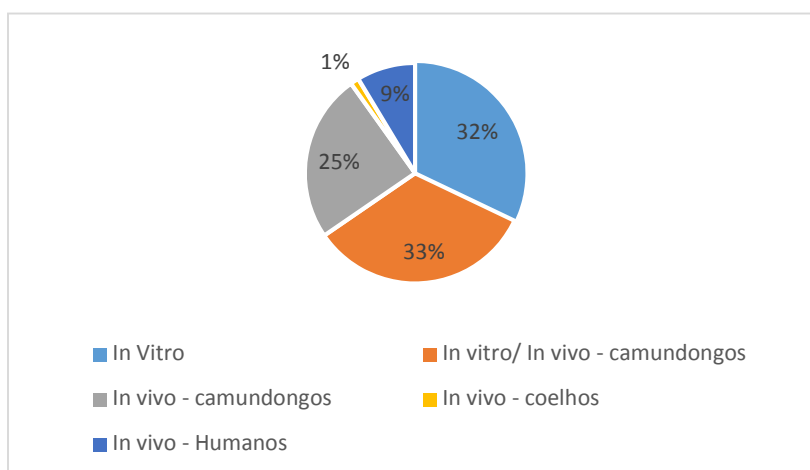


Figura 3: Tipo de ensaio parte experimental realizado nos artigos analisados.

1.4 Classificação dos artigos por estratégia utilizada

Os artigos foram divididos de acordo com a sua estratégia de desenvolvimento de alternativas farmacológicas para doença de Chagas, além de artigos que avaliavam a terapia atual da doença (benznidazol e nifurtimox, em todas as suas formas farmacêuticas). Identificaram-se 53 estudos baseados na síntese de novos compostos, sintéticos ou extraídos de fontes naturais, sendo a principal tática utilizada; um estudo que consistia na pesquisa de atividade anti *T. cruzi* em biblioteca de compostos; um estudo que comparava a eficácia de compostos com atividade já demonstrada; 12 artigos que analisaram o reposicionamento de drogas, ou seja, compostos inicialmente descritos com outra indicação terapêutica sendo avaliados como alternativa para doença; e, por fim, oito trabalhos que avaliavam a associação de duas ou mais drogas utilizadas concomitantemente ou de forma sequencial para o tratamento da doença, independentemente de serem moléculas sintéticas ou compostos de outras classes farmacológicas. **(Figura 4).**

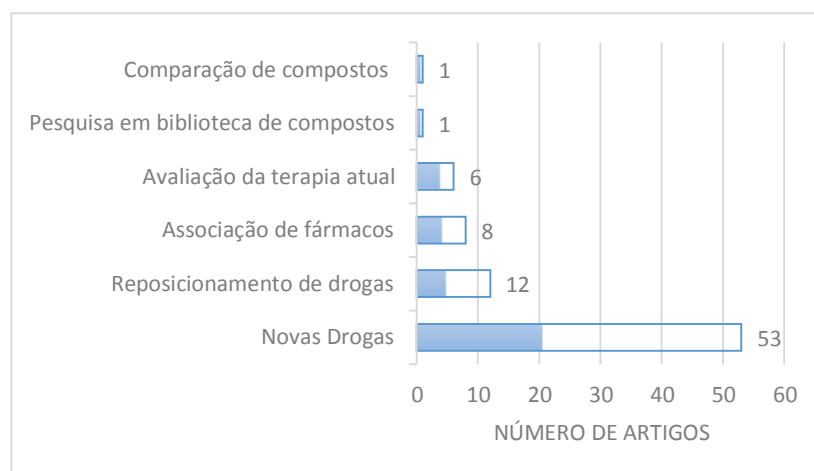


Figura 4: Estratégias terapêuticas adotadas nos artigos selecionados na revisão.

2. COMPOSTOS

Os compostos nitazoxanida, resveratrol, benidipina, clofazamina, triclabendazol, sertaconazol, pirofosfato de tiamina, mesilato de eprosartan, paroxetina, auranofina, posaconazol, itraconazol, clomipramina, fexinidazol, derivados de tipifarnib, Casiopeínas® foram utilizados em estudos baseados na estratégia de reposicionamento de fármacos. A maior parte dos estudos que adotou a estratégia de associação de utilizou o fármaco benznidazol em associação com outros compostos sendo eles: itraconazol, posaconazol, clomipramina, alopurinol, nifurtimox, Ambisome® (anfotericina b) e carboxamida C4. No entanto, um estudo avaliou a associação entre amiodarona e posaconazol. Nifurtimox e benznidazol foram considerados como terapia atual para doença. O composto GNF7198, análogo de xantina, foi identificado com potencial tripanocida no estudo baseado em pesquisa em biblioteca de compostos. Oxaborol, benznidazol flexinidazol sulfona, nifurtimox, posaconazol, ravuconazol e derivados de fenarimol tiveram atividade contra *T. cruzi* confrontados em estudo que utilizou a estratégia de comparação de compostos com atividade já descrita. Diversos compostos de diferentes estruturas, de origem natural ou sintética, foram testados contra o parasito ou como componente para desenvolvimento de vacina contra a infecção. A **tabela 2** apresenta os compostos testados e o resultado de seu desempenho na análise.

Tabela 2. Resultados obtidos com o tratamento dos diferentes compostos.

REFERÊNCIA	COMPOSTO	RESULTADOS
VALLE-REYES, Juan Salvador <i>et al.</i> 2016	Nitazoxanida antiparasitário de amplo espectro	O composto apresentou resultados insatisfatórios, com agravamento da infecção, aumento da parasitemia e da carga parasitária tecidual.
ARIAS, D. G. <i>et al.</i> 2016	Compostos derivados do 5 - nitro furoico (5 -NFA) - nitrofuranos	Em especial, o composto 13 inibiu a enzima tripartitiona redutase do parasito de forma não competitiva.
VALLEJO, Alejandro <i>et al.</i> 2016	Benznidazol	O tratamento com o benznidazol causou modificações na resposta imune adaptativa e uma consequente diminuição no quadro inflamatório. O parasito não foi detectado qPCR na maioria dos pacientes tratados.
VILAR-PEREIRA, Glaucia <i>et al.</i> 2016	Resveratrol	O composto é capaz de melhorar a função cardíaca nos animais infectados, reduzindo fatores de risco para mortalidade por danos cardiovasculares, restaurando a fração de ejeção e reduzindo a carga parasitária no coração.
SALERNO, Alejandra <i>et al.</i> 2016	Sais de arildiazônio com imidazol	Os compostos que continham o substituinte piperidino apresentaram atividade tripanocida <i>in vitro</i> e reduzir o número de parasitas circulantes <i>in vivo</i> .
KHARE, Shilpi <i>et al.</i> 2016	Composto GNF 6702	O composto apresentou atividade na redução na parasitemia, confirmada após imunossupressão dos animais.
SBARAGLINI, María L. <i>et al.</i> 2016	Benidipina: bloqueador dos canais de cálcio usado no tratamento de hipertensão e angina; Clofazamina: antibiótico;	Os compostos foram capazes de reduzir a carga parasitária e reduzir o quadro inflamatório decorrente da infecção.
RETTONDIN, Andressa R. <i>et al.</i> 2016	Complexos de ouro com Tiosemicarbazonas	Os compostos tiveram atividade tripanocida satisfatória comparáveis as do benznidazol. A atividade contra a forma amastigota foi inferior.
FONSECA-BERZAL, Cristina <i>et al.</i> 2016	Derivados 5 - nitroimidazol	Os compostos denominados imidazolinonas disubstituídas apresentaram atividade tripanocida superior ao benznidazol e baixa citotoxicidade.
FARROW, Anitra L. <i>et al.</i> 2016	Vacina baseada em incorporação de antígeno em capsídeo utilizando adenovírus 48 como veículo.	Os animais imunizados apresentaram uma resposta imunitária satisfatória sendo necessários mais estudos para avaliar a eficácia da vacina.
SÜLSEN, Valeria P. <i>et al.</i> 2016	Psilostaquina (Psi) Psilostaquina C (PsiC) lactonas sesquiterpênicas	Os compostos possuem atividade contra o parasita por mecanismos de ação diferentes.
SANDJO, Louis P. <i>et al.</i> 2016	6 compostos naturais extraídos de plantas Sendo 3 Chalconas, 1 Flavonona, 1 Antraquinona, 1 Alcalóide da benzofenantridina.	Apenas dois compostos denominados 3 e 5 extraídos das plantas <i>Dorstenia mannii</i> , e <i>Pentas schimperi</i> respectivamente, apresentaram atividade contra <i>T. cruzi</i> de forma moderada.

ALBERCA, Lucas N. <i>et al.</i> 2016	Triclabendazol, sertoconazol, pirofosfato de tiamina, mesilato de eprosartan e paroxetina.	Triclabendazol, sertoconazol e paroxetina foram capazes de inibir o parasita e ter ação na captação de putrescina pelo mesmo.
DAVANÇO, Marcelo Gomes <i>et al.</i> 2016	Benznidazol em comprimidos de liberação prolongada	Os comprimidos apresentaram resultados farmacocinéticos satisfatórios, o que poderiam possibilitar uma redução na frequência de administração do fármaco.
PIRTTIMAA, Minni <i>et al.</i> 2016	Amidas diterpenoides de tipo abietano	Um dos compostos apresentou alta potência e seletividade, superiores ao benznidazol.
LOZANO, E. <i>et al.</i> 2016	Composto ICTX extraído de <i>Salvia gilliesii</i>	O composto aumentou a sobrevivência dos animais tratados, diminuindo também a parasitemia. Após a morte dos animais, foi possível observar que os mesmos não apresentaram ninhos amastigotas e infiltrados inflamatórios nos tecidos.
CERNY, Natacha <i>et al.</i> 2016	Vacina contendo cruzipaína a principal protease cisteína do parasita com adição de plasmídeo codificando (GM-CFS)	Os compostos conseguiram reduzir a parasitemia e aumentar a sobrevivência dos animais tratados, assim como a redução do quadro inflamatório causado pela doença.
DA SILVA, Marco Túlio A. <i>et al.</i> 2016	Auranofina, utilizada para o tratamento de artrite reumatoide.	O fármaco apresenta atividade tripanocida superior ao benznidazol, aumentando a sobrevida dos animais tratados sem reduzir a parasitemia. No entanto, o fármaco possui seletividade reduzida, apresentando toxicidade.
MORILLO, Carlos A. <i>et al.</i> 2015	Benznidazol	Apesar do benznidazol reduzir a detecção do parasita nos pacientes infectados, isso não significa uma melhora clínica nos pacientes tratados em fase crônica.
MEIRA, Cássio Santana <i>et al.</i> 2015	Extrato etanólico de <i>Physalis angulata L.</i>	O extrato foi capaz de inibir a proliferação da forma epimastigota do parasita e induzir a lise da forma tripomastigota. Na análise <i>in vivo</i> , apresentou capacidade da redução da parasitemia. Em associação com o benznidazol, foi observado um sinergismo.
PAPADOPOULOU, Maria V. <i>et al.</i> 2015	Compostos a base de nitrotriazol	Os compostos 3 nitrotriazol apresentaram atividade anti <i>T. cruzi</i> potente e seletiva, sendo necessária avaliação quanto a mutagenicidade e genotoxicidade dos compostos.
CORTES, Leonel A. <i>et al.</i> 2015	Derivados ácido gálico	Os compostos apresentaram alta seletividade, sendo que dois apresentaram-se mais potentes contra o parasita superior ao nifurtimox.
LLURBA-MONTESINO, Núria <i>et al.</i> 2015	58 extratos de plantas medicinais	Dos extratos testados apenas <i>Valeriana officinalis</i> apresentou atividade contra o <i>T. cruzi</i> .
MARTINS, Tassiane A. F. <i>et al.</i> 2015	Antimicótico Itraconazol em associação com fármaco benznidazol	A associação dos fármacos foi mais eficaz do que a atividade isolada dos compostos, levando a uma menor necessidade de dias de tratamento, e reduzindo lesões teciduais causadas pela doença nos animais tratados.
SUTO, Yutaka <i>et al.</i> 2015	Quinonas derivadas de Komaroviquinona	Quatro dos compostos sintetizados apresentaram potência considerável contra <i>T. cruzi</i> e seletividade <i>in vitro</i> .
OLIVERA, Gabriela Carina; POSTAN, Miriam; GONZÁLEZ, Mariela Natacha. 2015	Artesunato, sal de sódio de artemisinina uma lactona sesquiterpênica.	O composto apresentou atividade <i>in vitro</i> principalmente contra a forma amastigota, no entanto <i>in vivo</i> os resultados do composto foram insatisfatórios.
FRANCISCO, Amanda F. <i>et al.</i> 2015	Posaconazol, antifúngico.	O composto é capaz de reduzir a carga parasitária, no entanto tem ação inferior ao benznidazol nos estágios agudos e crônicos da doença, apresentando assim resultados insatisfatórios.
DE Á SANTOS, Luciana <i>et al.</i> 2015	Derivados lipídicos de extrato de sementes de <i>Porcelia macrocarpa</i>	Um dos compostos obtidos do extrato apresentou atividade <i>in vitro</i> consideravelmente superior ao benznidazol.

	(Annonaceae), e seus derivados obtidos por cromatografia	
PALACE-BERL, Fanny <i>et al.</i> 2015	21 compostos derivados de 5-nitrofuranos, denominados hidrazidas substituídas.	A maioria dos compostos sintetizados apresentou atividade superior nifurtimox. Quando testados com a estirpe Y do parasito, cerca de 62% dos compostos eram mais ativos que o nifurtimox.
MENDOZA-MARTÍNEZ, César <i>et al.</i> 2015	9 derivados de Quinazolina	4 dos 9 compostos (44%) apresentaram atividade superior que os fármacos de referência.
WONG-BAEZA, Carlos <i>et al.</i> 2015	Éster benzílico B -NPOx	O composto apresenta atividade tripanocida superior aos fármacos de referência, redução da parasitemia em animais infectados, ausência de citotoxicidade, redução de ninhos amastigotas teciduais.
BIANCHI, Fiorella <i>et al.</i> 2015	Nifurtimox	O medicamento apresentou eficácia variável, atividade na redução da carga parasitária, mas o DNA do parasita permaneceu sendo detectado por qPCR. Os efeitos adversos foram relatados principalmente no início do tratamento.
PAPADOPOULOU, Maria V. <i>et al.</i> 2015	Amidas e carbinóis a base de 3-nitrotriazol	Os compostos testados apresentaram atividade <i>in vitro</i> e foram capazes de reduzir a parasitemia no modelo agudo experimental da doença.
ÁLVAREZ, Guzmán <i>et al.</i> 2015	Composto aromático contendo nitrogênio e enxofre denominado Tiazol	O composto apresentou atividade contra as três formas evolutivas do parasita e com atividade no tratamento da infecção aguda experimental.
OLMO, F. <i>et al.</i> 2015	Derivados de ácido abiético	Compostos apresentaram atividade <i>in vitro</i> . Aumentaram a sobrevivência dos animais tratados, assim como reduziram a parasitemia.
NEITZ, R. Jeffrey <i>et al.</i> 2015	GNF7198 (análogo de Xantina)	Dentre os compostos pesquisados, os análogos de xantina apresentaram atividade <i>in vitro</i> contra o parasita, e conseguiram reduzir a parasitemia de forma superior ao benznidazol no modelo animal.
CAZORLA, Silvia I. <i>et al.</i> 2014	Vacina para doença de Chagas contendo plasmídeos que codificam cruzipaína multicomponente	Os animais imunizados com a vacina multicomponente reduziram a parasitemia nos animais infectados, além de agirem na manutenção do peso corporal dos animais.
ADADE, Camila M. <i>et al.</i> 2014	Crovirina, extraído veneno de cobra	O composto inibiu o crescimento das formas amastigotas do parasita e causou lise da forma tripomastigota, apresentando baixa citotoxicidade contra o hospedeiro.
CABALLERO, Ana B. <i>et al.</i> 2014	Compostos de triazolopirimidina contendo metais de transição	Os compostos apresentaram alta seletividade e baixa toxicidade com atividade anti <i>T. cruzi in vivo</i> .
MATOS, Marina N. <i>et al.</i> 2014	Vacina contendo Tc52, proteína do <i>T. cruzi</i> com atividade da glutathione transferase e propriedades imunomoduladoras, utilizando <i>Salmonella</i> como veículo.	A imunização com a vacina foi capaz de proteger os animais com respostas humorais e de mucosa, e levando a prevenção da invasão celular do parasita.
VARELA, Javier <i>et al.</i> 2014	Extrato hidro etanólico de princípio ativo das partes aéreas de <i>Aristeguietia glutinosa</i> família Asteraceae e dois compostos derivados do extrato	A fração do composto completo apresentaram atividade <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> contra o parasita com uma redução da parasitemia dependente da dose.
BAHIA, Maria T. <i>et al.</i> 2014	Metabólitos oxidativos do Fexinidazol, sulfóxido de fexinidazol e sulfona de fexinidazol	Os metabólitos apresentaram eficácia no tratamento da doença superiores ao Fexinidazol e ao benznidazol, sem induzir toxicidade nos modelos experimentais.

MOLINA, Israel <i>et al.</i> 2014	Posaconazol, antifúngico.	O tratamento com posaconazol não apresentou eficácia, com altas percentagens de falhas terapêuticas.
CARNEIRO, Zumira A. <i>et al.</i> 2014	Composto H2bdtc carregado com nanopartículas lipídicas sólidas.	O composto conseguiu reduzir danos inflamatórios causados pelo parasita, redução da parasitemia e aumento na sobrevivência do animal tratado.
MORAES, Carolina B. <i>et al.</i> 2014	Oxaborol; Benznidazol; Fexinidazol sulfona e nifurtimox. Inibidores da CYP51 Posaconazol e Ravuconazol; Derivados de Fenarimol	Os compostos nitro heterocíclicos apresentaram uma eficácia superior aos demais compostos testados.
VEIGA-SANTOS Phercyles <i>et al.</i> 2014	KH-TFMDI	O composto apresentou efeito inibitório contra as três formas evolutivas do parasita e induziu a lise da forma tripomastigota. Também causou alterações na estrutura do parasita, como perda de estabilidade e autofagia, além de apresentar alta seletividade.
BRANQUINHO, Renata T. <i>et al.</i> 2014	(LYC) lactonas sesquiterpênicas carregadas de nanopartículas	Os compostos carregados com nanopartículas foram capazes de reduzir a parasitemia e melhorar a sobrevivência dos animais. No entanto, não foi capaz de levar à cura sorológica.
OLMO, Francisco <i>et al.</i> 2014	5 compostos derivadas N, N squaramidas	Dentre os compostos testados, quatro apresentaram maior atividade <i>in vitro</i> que o benznidazol, além de reduzir o número de amastigotas em células infectadas. <i>In vivo</i> , o composto conseguiu erradicar os parasitas na maioria dos animais, sem causar toxicidade.
MELLO, Francisco VC <i>et al.</i> 2013	Análogos de Megazol	O estudo avaliou a mutagenicidade e toxicidade dos compostos em comparação com o megazol, os análogos apresentaram redução na toxicidade, e mutagenicidade.
PAPADOPOULOU, Maria V. <i>et al.</i> 2013	Compostos baseados em 3 -nitrotriazol	Dentre os compostos testados, alguns apresentaram capacidade de reduzir a parasitemia, dois compostos não apresentaram atividade <i>in vivo</i> . Não houve correlação da atividade <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .
JIMÉNEZ-COELLO, Matilde <i>et al.</i> 2013	Extrato de sementes de <i>Carica papaya</i>	O composto apresentou atividade somente contra a forma tripomastigota, com atividade antioxidante sugerindo sua associação com outros fármacos como benznidazol.
RAVIOLO, Mónica Ana <i>et al.</i> 2013	6 derivados de Alopurinol	Apenas 1 dos compostos, denominado 3c, apresentou atividade contra o parasita, com melhor solubilidade e lipofilicidade que o alopurinol, além de uma redução na citotoxicidade.
HARGROVE, Tatiana Y. <i>et al.</i> 2013	UDO e UDD compostos derivados de piridina	Os compostos apresentaram atividade eficaz contra o <i>T. cruzi</i> , sendo seletivo contra o parasita.
DE FIGUEIREDO DINIZ, Livia <i>et al.</i> 2013	Benznidazol em associação com Posaconazol	Os fármacos apresentam sinergismo quando administrados juntos, sendo capaz de reduzir a parasitemia a valores inferiores aos obtidos com administração dos fármacos isoladamente. Além disso, as drogas foram bem toleradas pelos animais, não causando toxicidade.
FONSECA-BERZAL, Cristina <i>et al.</i> 2013	(THQ)tetra-hidroquinolinas	A maioria dos compostos sintetizados apresentaram atividade tripanocida <i>in vitro</i> e baixa toxicidade, no entanto os compostos apresentam problemas de solubilidade.
VULLO, Daniela <i>et al.</i> 2013	Ânions simples, complexos inorgânicos.	Dos compostos testados, os ditiocarbamatos se mostraram os melhores inibidores da anidrase carbônica. Podendo representar uma classe com atividade potente contra o <i>T. cruzi</i> .
SOEIRO, Maria de Nazaré Correia <i>et al.</i> 2013	Inibidor VNI e seu derivado VNF	Os compostos apresentaram atividade eficaz contra o parasita, com potencial tripanocida e baixa citotoxicidade. Nos modelos animais, os compostos foram capazes de reduzir a parasitemia, evitar a perda de peso e aumentar a sobrevivência nos animais. Os compostos não foram capazes de produzir a cura parasitológica.
APT, Werner <i>et al.</i> 2013	Itraconazol	Os resultados demonstraram possibilidade do itraconazol de curar a cardiopatia associada ao <i>T. cruzi</i> , podendo interromper ou retardar a evolução natural da doença. Apresentaram poucos efeitos adversos.

PÉREZ-MOLINA, José A. <i>et al.</i> 2013	Nifurtimox	A maioria dos pacientes tratados apresentou reações adversas ao tratamento com o nifurtimox, alguns pacientes necessitaram interromper o tratamento. Após o tratamento o parasito foi detectado por qPCR em 16 dos 18 pacientes.
ADADE, Camila M. <i>et al.</i> 2013	Melitina, peptídeos antimicrobianos	O composto apresentou atividade contra as três formas evolutivas do parasita, causando alterações morfológicas no parasito, com autofagia e apoptose do parasito.
FAURO, Romina <i>et al.</i> 2013	Clomipramina, antidepressivo tricíclico	O fármaco melhorou a sobrevivência dos animais, reduzindo a carga parasitária, sem eliminar a presença do parasito no hospedeiro. Houve relevante na redução das lesões causadas pela doença, como fibrose.
STRAUSS, Mariana <i>et al.</i> 2013	Clomipramina e benznidazol	Os efeitos na redução da parasitemia com associação dos compostos foi mais efetivo que a administração da clomipramina isolada, além de prevenir anormalidades na condução cardíaca dos animais. Além disso, a associação evitou a formação de necrose e inflamações perivasculares no fígado.
LAZARIN-BIDÓIA, D. <i>et al.</i> 2013	Eupomatenóide-5, isolado das folhas de <i>Piper Regnellii</i>	Os compostos possuem atividade contra as três formas do parasito, envolvendo alterações induzidas pelo estresse oxidativo.
VILLALTA, Fernando <i>et al.</i> 2013	Inibidor VNI	O composto apresentou atividade na fase aguda e crônica no modelo experimental, com redução da parasitemia nos animais, confirmadas após a imunossupressão dos animais. Além disso, proporcionou aumento na sobrevivência dos camundongos. O composto é considerado de baixo custo, e com farmacocinética favorável.
HIGA, Leticia H. <i>et al.</i> 2013	Arqueossomas como componente para vacina profilática contra <i>T. cruzi</i>	A imunização dos animais com a vacina foi capaz de limitar o curso da infecção, em termos de parasitemia e mortalidade. Desta forma, o composto se mostrou um promissor adjuvante para vacinas contra o parasito.
MOREIRA, Thiago Luiz de B. <i>et al.</i> 2013	Tiazolidina, imidazolidinas isotéricas	O composto apresentou capacidade de inibição do parasito de forma seletiva, causando alterações morfológicas, como aumento de matriz mitocondrial. De forma geral, causa a morte da forma amastigota e a lise da forma tripomastigota, e inibe o crescimento da forma epimastigota.
MANARIN, Romina <i>et al.</i> 2013	Benznidazol em solução	A solução é uma alternativa para o tratamento pediátrico da doença, evitando que haja necessidade de fragmentação dos comprimidos e consequente erros de dosagem. A solução apresentou uma eficácia comparável aos comprimidos, com sobrevivência de 100% dos animais tratados.
ESPERANDIM, Viviane Rodrigues <i>et al.</i> 2013	Compostos pertencentes a <i>Piper cubeba</i>	Os compostos testados apresentaram atividade <i>in vivo</i> contra o parasito, sem apresentar citotoxicidade.
PEREZ-MAZLIAH, D. E. <i>et al.</i> 2012	Alopurinol e Benznidazol	O tratamento sequencial com os fármacos foi bem tolerado pelos pacientes, sendo considerado viável. Alterações imunológicas foram detectadas indicando benefícios do tratamento para pacientes com a doença na fase crônica.
BAHIA, Maria Terezinha <i>et al.</i> 2012	Fexinidazol antiprotozoário de largo espectro	O composto se mostrou eficaz na redução da parasitemia e na prevenção das mortes dos animais. O tratamento precoce consegue reduzir inflamações cardíacas associadas com a fase crônica da doença. Mostrou-se bem tolerado pelos animais, sem a ocorrência de efeitos adversos.
CENCIG, Sabrina <i>et al.</i> 2012	Benznidazol combinado com Nifurtimox, posaconazol ou AmBisome® (anfotericina B)	Os resultados demonstram que as associações do benznidazol com os demais fármacos, em períodos curtos, pode causar a eliminação do parasito, exceto a associação com anfotericina B. O tratamento associado com nifurtimox levou à alteração comportamental dos animais tratados.
RAMÍREZ-MACÍAS, Inmaculada <i>et al.</i> 2012	4 compostos Terpenóides	Apenas dois compostos apresentaram seletividade necessária <i>in vitro</i> e foram analisados <i>in vivo</i> . Os resultados <i>in vitro</i> demonstraram que os compostos reduzem a capacidade de crescimento do parasito,

		sua multiplicação e diferenciação. Além de causar alterações mitocondriais na forma epimastigota. <i>In vivo</i> , os animais tratados toleram o tratamento sem sinais de toxicidade, além de proporcionar uma redução na carga parasitária mais significativa que com o tratamento com o benznidazol.
BUCKNER, Frederick S. <i>et al.</i> 2012	Derivados de Tipifarnib - anticancerígeno	Os compostos são altamente potentes contra o parasito. No entanto, causam uma cura inferior ao proporcionado pelo posaconazol, provavelmente por questões farmacocinéticas.
VEIGA-SANTOS, Phercyles <i>et al.</i> 2012	Amiodarona e posaconazol	Os compostos interferem no crescimento da forma epimastigota, de maneira dose-dependente. Em todas as formas evolutivas ocorrem alterações estruturais no parasito, com a formação de estruturas que indicam autofagia. Os fármacos agem em sinergia, e não afetam a viabilidade das células do hospedeiro mamífero.
DA SILVA, Rodrigo Moreira <i>et al.</i> 2012	Itraconazol e Benznidazol	O itraconazol altera o perfil farmacocinético de benznidazol com acumulação <i>in vivo</i> , o que representa um benefício, pois proporciona a redução na dose necessária. É possível que ocorra um sinergismo na ação dos fármacos.
BECCO, Lorena <i>et al.</i> 2012	Casiopéínas® complexos de cobre antitumorais;	Os compostos testados apresentaram resultados <i>in vitro</i> semelhantes ao nifurtimox.
DA SILVA, Cristiane França <i>et al.</i> 2012	Arilimidamida - amidas aromáticas	Os compostos se apresentaram com seletividade significativa, apesar de não serem capazes de eliminar completamente o parasito. Reduzem a parasitemia e diminuem a mortalidade dos animais.
DÍAZ-CHIGUER, Dylan L. <i>et al.</i> 2012	Derivados de benznidazol	Alguns dos compostos sintetizados apresentaram atividade <i>in vitro</i> . <i>In vivo</i> , os compostos apresentaram capacidade de reduzir a parasitemia; no entanto, nenhum foi capaz de eliminar completamente os parasitos no período de exposição. Dois compostos se mostraram promissores para o tratamento. Todos os compostos apresentaram problemas associados à solubilidade.
VALDEZ, Rodrigo Hinojosa <i>et al.</i> 2012	Carboxamida C4 associada com Benznidazol	Os resultados demonstram sinergismo entre os compostos, sugerindo mecanismos de ação distintos. A associação com C4 proporcionou a redução na dose de benznidazol, alcançando os mesmos resultados que a dose usual.
SANTOS, Karla KA dos <i>et al.</i> 2012	Extrato etanólico de <i>Eugenia jambolana</i> L.	O composto apresentou atividade contra a forma epimastigota relevante, com toxicidade reduzida.
POLANCO-HERNÁNDEZ, Glendy <i>et al.</i> 2012	Extratos de <i>Senna villosa</i> , <i>Serjania yucatanensis</i> , <i>Byrsonima bucidaefolia</i> e <i>Bourreria pulchra</i>	Todos os compostos foram testados <i>in vitro</i> . Apenas <i>S. yucatanensis</i> e <i>B. pulchra</i> apresentaram atividade elevada contra o parasita <i>in vitro</i> e foram testados <i>in vivo</i> . <i>S. yucatanensis</i> foi capaz de reduzir a parasitemia de forma significativa, e melhorar a sobrevivência dos animais, além de apresentar citotoxicidade reduzida.

VI DISCUSSÃO

1. ASPECTOS GERAIS

A pesquisa e desenvolvimento de novas alternativas farmacológicas para as doenças negligenciadas é uma necessidade urgente, tendo em vista os impactos causados por essas doenças, principalmente em países mais pobres. O tratamento farmacológico disponível para a doença de Chagas é insatisfatório por sua efetividade reduzida, notadamente na fase crônica, e a alta toxicidade. (SOBRINHO *et al*, 2007; DIAS *et al*, 2009). Várias alternativas utilizando estratégias distintas estão em desenvolvimento, como a avaliação da terapia atual envolvendo modificações farmacocinéticas no benznidazol, a associação deste fármaco com outros compostos, o reposicionamento de compostos, e a busca por novas drogas oriundas de fontes diversas com atividade contra o parasito.

2. TERAPIA ATUAL

Sabe-se que, apesar da descoberta de novos tratamentos para doença ser necessária, a avaliação da eficácia e resposta terapêutica dos tratamentos atuais também é importante. (PÉREZ-MOLINA *et al*, 2013). Seis artigos avaliaram o uso de benznidazol ou nifurtimox contra a doença de Chagas, sendo estes fármacos considerados como terapia atual. Estes fármacos também foram utilizados na maioria dos estudos como fármacos de referência, tendo seus efeitos comparados com as demais moléculas testadas. No entanto, no Brasil o tratamento disponível é baseado apenas no nitroimidazol benznidazol, fármaco lançado na década de 1970 que apresenta atividade principalmente na fase aguda da doença, com mecanismo de ação proposto de realizar a ligação covalente entre seus intermediários após nitroredução com componentes celulares do parasito. Além disso, é capaz de melhorar a fagocitose e inibir a NADH-fumarato-redutase do *T. cruzi*, aumentando sua morte. (BOSCARDIN *et al*, 2010).

A dose usual empregada do medicamento em adultos é 5-7 mg / kg por dia dividido em duas doses durante 60 dias. (BERN *et al*, 2007). Dificuldades relacionadas à biodisponibilidade

e estabilidade do medicamento foram descritas nos trabalhos analisados, como a necessidade de frequência de administrações diárias e o longo tratamento (DAVANÇO *et al*, 2016) Além da forma farmacêutica disponível atualmente não ser acessível a crianças e idosos (MANARIN *et al*, 2013). Estas dificuldades podem ser superadas pelo desenvolvimento de novos sistemas de liberação e uso da tecnologia. (DA CUNHA FILHO *et al*, 2013). O medicamento está disponível atualmente na forma farmacêutica de comprimidos de 100 mg, possui como limitação o uso por recém nascidos, crianças e idosos com dificuldades de deglutição. Dentre as formas farmacêuticas alternativas em estudo, estão as soluções baseadas em sistema de co-solventes que são capazes de melhorar solubilidade do fármaco podendo ser uma alternativa para administração em populações pediátricas. Tais soluções atingiram a mesma eficácia do fármaco em suspensão, proporcionando 100% de sobrevivência nos camundongos tratados. (MANARIN *et al*, 2013). Outras alterações no perfil farmacocinético do fármaco também foram propostas, como o desenvolvimento de comprimidos de liberação prolongada de 200 mg utilizando polímeros como excipientes (DAVANÇO *et al*, 2016). Tais alterações proporcionariam redução na frequência de administração do fármaco, representando assim um benefício aos pacientes, reduzindo o abandono da terapia. No entanto, estudo realizado em coelhos não atingiu os resultados de biodisponibilidade esperados, o que pode ser explicado pelo alto grau de motilidade do trato gastrointestinal desses animais. Sendo assim, mais estudos de biodisponibilidade são essenciais para o desenvolvimento desta nova forma farmacêutica. (DAVANÇO *et al*, 2016).

O estudo BENEFIT prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo cego, realizado entre 2004 e 2011, inseriu elementos importantes na discussão sobre o tratamento da doença de Chagas na fase crônica. O trabalho avaliou a eficácia e segurança do benznidazol *versus* placebo em 2.854 pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica. Os resultados mostram que, apesar de ser capaz de reduzir a detecção do parasito, o tratamento com Benznidazol não representou

melhoras clínicas aos pacientes. Além disso, efeitos adversos como sintomas cutâneos e gastrointestinais foram observados. (MORILLO *et al*, 2015).

Introduzido como tratamento da Doença de Chagas em 1967 e comercializado no Brasil até a década de 1980, o fármaco nifurtimox, um 5-nitrofurano, possui mecanismo de ação relacionado a geração de espécies reativas que causam danos oxidativos ao parasito. (COURA & CASTRO, 2002; SOBRINHO *et al*, 2007). No entanto, tais efeitos do fármaco são tóxicos aos mamíferos, causando efeitos adversos geralmente digestivos, cutâneos, e sintomas nervosos de longa duração aos pacientes. Dois estudos, tiveram como objetivo avaliar o uso de Nifurtimox para o tratamento da doença de Chagas, Estudo realizado com crianças e adolescentes colombianos, com idade entre 4 e 19 anos tratadas com nifurtimox durante 60 dias mostrou que o fármaco causou efeitos adversos principalmente nos primeiros dias de tratamento, apresentando efeito na redução na carga parasitária, por detecção sorológica o que não foi confirmado por qPCR, indicando que análises moleculares são recomendadas para avaliação de tratamento e detecção de falhas terapêuticas. No entanto, em virtude das condições de moradia dos pacientes acompanhados não é descartada a possibilidade de reinfecção durante o tratamento. (PÉREZ-MOLINA *et al*, 2013).

3. REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS

O reposicionamento de fármacos é uma estratégia utilizada na busca de tratamentos para diversas doenças, em especial as negligenciadas. Tal tática se mostra vantajosa em face do tempo e elevado custos envolvidos no desenvolvimento de novos medicamentos, tendo em vista que os medicamentos utilizados no reposicionamento já possuem perfil toxicológico e farmacocinético investigados quando inseridos na sua indicação terapêutica original. (ALBERCA *et al*, 2016). Compostos de diversas classes farmacológicas foram testados contra o parasito *T. cruzi*. Doze artigos utilizaram o reposicionamento de fármacos como alternativa para o tratamento da Doença de Chagas.

Benidipina, um bloqueador de canais de cálcio indicado para o tratamento de hipertensão e angina, e o antibiótico clofazimina foram testados contra o parasito por atuarem inibindo sua principal cisteíno-protease denominada cruzipaína. Tais compostos se mostraram candidatos promissores para o tratamento da doença, pois conseguiram reduzir a carga parasitária no sangue e no tecido esquelético de camundongos infectados, além de reduzir os efeitos inflamatórios da infecção. Portanto, o uso destes compostos em associação com a terapia atual deve ser avaliada. (SBARAGLINI *et al*, 2016). A inibição da cruzipaína tem sido muito explorada, pois trata-se da protease mais abundante do parasito. (DIAS *et al*, 2009). Dos artigos selecionados, dois utilizaram compostos que tinham ação conhecida sobre a cruzipaína. (RETTONDIN *et al*, 2016; SBARAGLINI *et al*, 2016).

A clomipramina, um antidepressivo tricíclico, conseguiu aumentar a sobrevivência de camundongos infectados, reduzindo a parasitemia, mas não foi capaz de eliminar completamente a presença do parasito, que foi detectado por amplificação do DNA. A clomipramina inibe a tripanotiona redutase, uma enzima exclusiva e essencial à vida do parasito. (FAURO *et al*, 2013). O resveratrol, considerado um suplemento alimentar pelas agências de vigilância sanitária, apresentou atividade antioxidante e cardioprotetora, agindo na fase crônica da doença por mecanismos não tripanocidas. (VILAR-PEREIRA *et al*, 2016). O fexinidazol, antiparasitário de amplo espectro, possui um grupo nitro que é susceptível ao metabolismo por nitrorredutases do parasito formando espécies reativas. Em camundongos infectados, o fexinidazol foi bem tolerado e se mostrou eficaz na prevenção da morte dos animais, além de conseguir prevenir ou diminuir a inflamação causada pela doença, sem, no entanto, eliminar completamente o parasito. Seus metabólitos sulfona e sulfóxido de fexinidazol também apresentaram desempenho satisfatório em camundongos infectados. (BAHIA *et al*, 2012; 2014). Outros compostos como triclabendazol, um antiparasitário, sertaconazol

antifúngico de largo espectro e paroxetina, um agente antidepressivo, exibiram inibição da proliferação do *T. cruzi* na forma epimastigota. (ALBERCA *et al*, 2016).

Algumas tentativas de reposicionamento não alcançam os resultados esperados. aurofina, um composto derivado do ouro indicado para o tratamento de artrite reumatoide, apresentou capacidade de aumentar a sobrevivência de camundongos infectados com o parasito, porém sem reduzir a parasitemia. Além disso, o composto apresentou seletividade reduzida. (DA SILVA *et al*, 2016). Nitazoxanida, um antiparasitário de amplo espectro, comercializado no Brasil como Annita, possui como mecanismo de ação a inibição da enzima piruvato-ferredoxina oxidoreductase (PFOR) de parasitas intracelulares, e bloqueio de um canal iônico de glutamato-cloreto. Este medicamento é utilizado geralmente para o tratamento de parasitoses intestinais. A atividade do medicamento em modelos animais, contrariou os resultados obtidos anteriormente *in vitro*. Além de apresentar resultados insatisfatórios contra o parasito, trouxe efeitos altamente prejudiciais aos camundongos infectados, com agravamento da infecção, com danos teciduais superiores aos animais não tratados e aumento da mortalidade, se mostrando altamente insegura. (VALLE-REYES *et al*, 2016).

Outras drogas que compõem a estratégia de reposicionamento de fármacos pertencem à classe de inibidores da biossíntese de esteróis, componentes essenciais para as membranas e crescimento celular no parasito. (DIAS *et al*, 2009). O estudo CHAGASAZOL, um ensaio clínico prospectivo e randomizado buscou avaliar a eficácia e segurança do posaconazol, um antifúngico, com atividade de inibição da síntese de ergosterol, o principal esterol do parasito. Contrariando os achados anteriores *in vitro* e em modelos animais de doença de Chagas na fase aguda e crônica, onde o posaconazol tinha demonstrado excelente atividade, em humanos o medicamento não apresentou a eficácia esperada: os pacientes tratados tiveram o parasito detectado por testes moleculares e os efeitos do fármaco se restringiram à supressão temporária da doença. (MOLINA *et al*, 2014). O itraconazol, um análogo sintético derivado do imidazol,

conseguiu interromper ou retardar a evolução natural da doença de Chagas na fase crônica, causando a regressão de algumas anormalidades no eletrocardiograma. (APT *et al*, 2013)

4. ASSOCIAÇÃO DE FÁRMACOS

A associação de fármacos representa uma importante alternativa para o tratamento da doença de Chagas. Oito artigos utilizaram esta estratégia como alternativa para o tratamento da doença de Chagas. A combinação de diferentes compostos possibilitaria a redução das doses e/ou duração do tratamento, com conseqüente redução de efeitos adversos e custos, além de uma melhora do tratamento por ação sinérgica de compostos com mecanismo de ação distinto, além de diminuir a toxicidade e a chance de desenvolvimento de resistência. A combinação se dá pelo uso concomitante ou sequencial dos compostos. A associação entre itraconazol e benznidazol foi bem sucedida em estudo com camundongos, dois artigos avaliaram esta combinação, sendo possível uma redução de 25% da dose de ambos os fármacos e redução da duração do tratamento necessário para reduzir a parasitemia, os animais tratados com a combinação apresentaram diminuição de lesões no tecido cardíaco e menos células inflamatórias associadas à fase crônica da doença quando comparados aos animais tratados com apenas um dos fármacos (MARTINS *et al*, 2015). Acredita-se que o itraconazol altere o perfil farmacocinético do benznidazol, aumentando sua meia vida e volume de distribuição, levando a uma acumulação do benznidazol no sistema biológico. (DA SILVA *et al*, 2012; MARTINS *et al*, 2015). A associação de benznidazol e posaconazol também alcançou resultados satisfatórios em camundongos. Os fármacos administrados em combinação foram bem tolerados, e eficazes na redução da parasitemia, aumentando a sobrevivência dos animais de forma superior aos resultados obtidos com a administração isolada dos compostos. (DE FIGUEIREDO DINIZ *et al*, 2013). A associação entre benznidazol e clomipramina trouxe redução de necrose e lesões no fígado, possivelmente proporcionados pelo antidepressivo, que apresenta efeitos protetores nos hepatócitos. (STRAUSS *et al*, 2013). O uso sequencial de

benznidazol e alopurinol, fármaco utilizado no tratamento de gota, foi bem tolerado em humanos, acarretando alterações imunológicas indicativas de benefícios terapêuticos na fase crônica da doença. (PEREZ-MAZLIAH *et al*, 2012).

5. NOVAS DROGAS

O desenvolvimento de um novo fármaco compreende várias etapas. Inicialmente, na fase pré-clínica ou pesquisa básica, a molécula precisa ser identificada, ter suas propriedades biológicas obtidas por estudos *in vitro* e *in vivo*, ser realizada a síntese em larga escala, realizados testes de estabilidade e avaliação em animais. Em seguida, se houver sucesso nas etapas anteriores, o fármaco passa para fase Clínica, onde será inicialmente testado em indivíduos saudáveis para avaliação da toxicidade (Fase Clínica I), testes de segurança e eficácia inicialmente em número reduzido de pacientes (Fase Clínica II), e, finalmente, em um número elevado de pacientes (Fase Clínica III). Sendo os resultados considerados satisfatórios após todas as essas etapas, o fármaco terá que ser submetido e aprovado na agência reguladora, no Brasil a ANVISA, para só assim ser comercializado. Em seguida, emprega-se a farmacovigilância, ou seja, a identificação, avaliação e monitoramento da ocorrência de eventos adversos relacionados aos medicamentos pós comercialização. (GUIDO, ANDRICOPULO, OLIVA, 2010).

Apesar do alto investimento necessário e tempo despendido a busca por novos compostos, a síntese é a estratégia mais utilizada, nos últimos anos, na procura de alternativas para o tratamento da doença de Chagas, 65% dos artigos selecionados basearam-se na pesquisa de novas drogas. Estes compostos de origem sintética ou natural se encontram nas fases pré-clínicas e têm demonstrado atividade contra o parasito por vários mecanismos distintos, inclusive alguns que ainda não foram elucidados.

Dentre os fármacos em estudo, o composto GNF6702, proposto por KHARE *et al*, 2010 mostrou atividade expressiva contra o *T. cruzi*, por inibir de forma não competitiva o

proteossoma do parasito, uma enzima essencial para células eucarióticas, não tendo atividade sobre o proteossoma humano. Atualmente, o composto passa por ensaios pré-clínicos de toxicidade.

Psilostaquina (Psi) e Psilostaquina C (PsiC), denominadas lactonas sesquiterpênicas, compostos naturais encontrados na família *Asteracea* demonstraram papel contra o parasito por mecanismos de ação distintos. Psi possivelmente interage com o grupo heme, e PsiC inibe a síntese de ergosterol. Ambos compostos apresentaram interação com a hemina, um produto da digestão da hemoglobina essencial para a vida do parasito. (SÜLSEN *et al*, 2016). LYC, outra lactona sesquiterpênica, isolada da *Lychnophora trichocarpha*, planta popularmente conhecida como Arnica, carregada de nanopartículas que possibilitam melhoras em propriedades físico-químicas na molécula, foram capazes de reduzir a parasitemia em animais infectados com o *T. cruzi* em estirpes, melhorando a sobrevivência dos animais tratados. (BRANQUINHO *et al*, 2014).

Diversas moléculas com mecanismo de ação provável sobre a biossíntese de esterol do parasito foram testadas. Os esteróis são essenciais para as células eucarióticas. No parasito, a inibição da síntese de esterol causa danos em membranas e acumulação de compostos tóxicos. Além disso, o parasito não utiliza fontes exógenas de colesterol. A enzima esterol 14 – Demetilase (CYP51) é essencial para síntese de esteróis, e sua inibição é utilizada como alvo farmacológico. Inibidores da biossíntese de esterol de natureza azólica, tais como VNI e VNF, têm demonstrado aumento da sobrevivência em animais infectados com *T. cruzi*. Estes compostos possuem baixa toxicidade, ausência de potencial mutagênico e alto índice de seletividade. No parasito, tais compostos causam danos por induzir alterações morfológicas pós-exposição, levando à formação de vesículas em membranas, inchaço e desorganização mitocondrial. Além disso, VNI apresenta outras vantagens importantes tais como baixo custo, biodisponibilidade oral satisfatória, apresentando resultados na doença de Chagas experimental na fase aguda e

crônica. Compostos à base de piridina, identificados como UDO e UDD, são inibidores da enzima CYP51 de natureza não azólica apresentam eficiência contra o *T. cruzi* de forma semelhante ao posaconazol, um antifúngico. Em contrapartida, apresentam excelente seletividade. (HARGROVE *et al*, 2013; SOEIRO *et al*, 2013; VILLALTA *et al*, 2013).

Amidas e carbinóis à base de 3 – nitrotriazol foram desenvolvidos como compostos bifuncionais contra *T. cruzi*. Atuam inibindo a enzima CYP51 e também são substratos para enzima nitroredutase do tipo I (NTR), combinando assim os efeitos dos nitroheterocíclicos e dos inibidores da síntese do ergosterol contra o parasito sendo capaz de eliminá-lo completamente com 10 dias de tratamento. Além disso, diferentemente dos derivados do 2 – nitrotriazol, estes compostos não apresentaram potencial mutagênico. (PAPADOPOULOU *et al*, 2015).

Algumas novas drogas têm demonstrado ação sobre a mitocôndria e sobre o estresse oxidativo do *T. cruzi*. Derivados de ácido gálico causam alterações mitocondriais funcionais levando à perda da produção de ATP e apoptose do parasito, sendo altamente seletivos, em ensaios *in vitro*. Algumas moléculas interferem com a tripanotona redutase, uma enzima do parasito envolvida no seu metabolismo oxidativo. Tais compostos causam a morte do *T. cruzi* por indução do estresse oxidativo. Eupomatenóide -5 isolados das folhas de *Piper regnellii*, atuaram contra o parasito em suas três formas evolutivas, por diminuir a atividade da tripanotona redutase, levando a um aumento na formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Enquanto LPSF SF29, uma imidazolidinas isotérica que possui um grupo heterocíclico em sua estrutura, interfere na síntese da Tripanotona redutase, por interferir da síntese de poliaminas que são essenciais para formação da enzima. Além disso, LPSF SF 29 causa alterações mitocondriais no parasito expressas através de “inchaço” da organela. (LAZARIN-BIDÓIA *et al*, 2013; MOREIRA *et al*, 2013; CORTES *et al*, 2015). Diversos compostos foram estudados

contra o *T. cruzi*, oriundos de fontes distintas, com estruturas químicas variadas e mecanismo de ação muitas vezes ainda desconhecido.

VII CONCLUSÃO

Apesar de ter sido descoberta há mais de 100 anos, a doença de Chagas permanece sem tratamento efetivo. Diversos estudos têm sido desenvolvidos em busca de uma solução para este problema de saúde pública, utilizando estratégias diversas, como a melhoria do tratamento utilizando o fármaco de referência benznidazol, o reposicionamento de drogas de outras classes farmacológicas, a associação de compostos e a busca por novas drogas. É possível concluir a partir desta revisão, que:

- Apesar da atividade limitada de benznidazol na fase crônica da doença de Chagas, evidenciada pelo estudo BENEFIT, o uso deste fármaco é a única alternativa disponível atualmente em países como o Brasil, sendo necessário o desenvolvimento de novas alternativas de forma urgente, considerando os impactos da doença;
- Outras formulações farmacêuticas, como soluções e comprimidos de liberação prolongada, têm sido propostas para o benznidazol, evidenciando sua importância no tratamento da doença, sobretudo na fase aguda;
- O uso de benznidazol em associação com outros compostos tem apresentado vantagens em comparação com o seu uso isolado;
- A pesquisa por novas drogas tem sido a estratégia mais utilizada em busca de novas alternativas farmacológicas para a doença de Chagas. Destes compostos, muitos ainda não possuem mecanismo de ação elucidado;
- A maioria dos estudos está concentrada na pesquisa básica, ou seja, fases pré-clínicas, utilizando metodologias *in vitro* ou animais, principalmente camundongos;
- A inibição da biossíntese de ergosterol do parasito tem sido muito explorada como alvo farmacológico, em especial com o uso de drogas antifúngicas. No entanto, compostos como posaconazol não apresentaram resultados satisfatórios contra a doença, como evidenciado pelo estudo CHAGAZOL;

- Mais de 60% dos artigos foram publicados em revistas com fator de impacto inferior a 4, evidenciando que o tema ainda é de pouco interesse pela comunidade científica internacional;

Desta forma, muitos desafios ainda necessitam ser superados para o desenvolvimento de uma alternativa farmacológica para Doença de Chagas, pois o processo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos envolve altos custos e não desperta interesse na indústria farmacêutica devido ao baixo retorno financeiro, por se tratar de doença parasitária, claramente negligenciada e tida como doença de países pobres.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADADE, Camila M. *et al.* Crovirin, a snake venom cysteine-rich secretory protein (CRISP) with promising activity against Trypanosomes and Leishmania. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 10, p. e3252, 2014.

ADADE, Camila M. *et al.* Melittin peptide kills *Trypanosoma cruzi* parasites by inducing different cell death pathways. **Toxicon**, v. 69, p. 227-239, 2013.

ALBERCA, Lucas N. *et al.* Discovery of novel polyamine analogs with anti-protozoal activity by computer guided drug repositioning. **Journal of computer-aided molecular design**, v. 30, n. 4, p. 305-321, 2016.

ÁLVAREZ, Guzmán *et al.* Identification of a new amide-containing thiazole as a drug candidate for treatment of Chagas disease. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 59, n. 3, p. 1398-1404, 2015.

APT, Werner *et al.* Treatment of Chagas disease with itraconazole: electrocardiographic and parasitological conditions after 20 years of follow-up. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 9, p. 2164-2169, 2013.

ARIAS, D. G. *et al.* Rational design of nitrofurans derivatives: Synthesis and valuation as inhibitors of *Trypanosoma cruzi* trypanothione reductase. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 125, p. 1088-1097, 2016.

BAHIA, Maria T. *et al.* Antitrypanosomal activity of fexinidazole metabolites, potential new drug candidates for Chagas disease. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 58, n. 8, p. 4362-4370, 2014.

BAHIA, Maria Terezinha *et al.* Fexinidazole: a potential new drug candidate for Chagas disease. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 6, n. 11, p. e1870, 2012.

BECCO, Lorena *et al.* New achievements on biological aspects of copper complexes Casiopeínas®: Interaction with DNA and proteins and anti-*Trypanosoma cruzi* activity. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 109, p. 49-56, 2012.

BERN, Caryn *et al.* Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. **Jama**, v. 298, n. 18, p. 2171-2181, 2007.

BERN, Caryn. Chagas disease. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 5, p. 456-466, 2015.

BIANCHI, Fiorella *et al.* Follow-up of an asymptomatic Chagas disease population of children after treatment with nifurtimox (Lampit) in a sylvatic endemic transmission area of Colombia. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 2, p. e0003465, 2015.

BOSCARDIN, Silvia Beatriz *et al.* Chagas disease: an update on immune mechanisms and therapeutic strategies. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 14, n. 6b, p. 1373-1384, 2010.

BRANQUINHO, Renata Tupinambá *et al.* Sesquiterpene lactone in nanostructured parenteral dosage form is efficacious in experimental Chagas disease. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 58, n. 4, p. 2067-2075, 2014.

BUCKNER, Frederick S. *et al.* Pharmacological characterization, structural studies, and in vivo activities of anti-Chagas disease lead compounds derived from tipifarnib. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 56, n. 9, p. 4914-4921, 2012.

CABALLERO, Ana B. *et al.* Triazolopyrimidine compounds containing first-row transition metals and their activity against the neglected infectious Chagas disease and leishmaniasis. **European journal of medicinal chemistry**, v. 85, p. 526-534, 2014.

CARNEIRO, Zumira A. *et al.* In Vitro and In Vivo Trypanocidal Activity of H 2 bdtc-Loaded Solid Lipid Nanoparticles. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 5, p. e2847, 2014.

CAZORLA, Silvia I. *et al.* Oral multicomponent DNA vaccine delivered by attenuated Salmonella elicited immunoprotection against American trypanosomiasis. **Journal of Infectious Diseases**, p. jiu480, 2014.

CENCIG, Sabrina *et al.* Evaluation of benznidazole treatment combined with nifurtimox, posaconazole or AmBisome® in mice infected with *Trypanosoma cruzi* strains. **International journal of antimicrobial agents**, v. 40, n. 6, p. 527-532, 2012.

CERNY, Natacha *et al.* Coadministration of cruzipain and GM-CSF DNAs, a new immunotherapeutic vaccine against *Trypanosoma cruzi* infection. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 12, n. 2, p. 438-450, 2016.

CORTES, Leonel A. *et al.* Novel gallate triphenylphosphonium derivatives with potent antichagasic activity. **PLoS one**, v. 10, n. 8, p. e0136852, 2015.

COURA, José Rodrigues; DE CASTRO, Solange L. A critical review on Chagas disease chemotherapy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 1, p. 3-24, 2002.

COURA, José Rodrigues; DIAS, João Carlos Pinto. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, p. 31-40, 2009.

COUTINHO, Marília *et al.* A descoberta da doença de Chagas. **Cadernos de Ciência & Tecnologia**, v. 16, n. 2, 1999

DA CUNHA FILHO, Marcílio Sérgio Soares *et al.* Recentes avanços no tratamento da doença de Chagas. 2013.

DA SILVA, Cristiane França *et al.* In vitro and in vivo investigation of the efficacy of arylimidamide DB1831 and its mesylated salt form-DB1965-against *Trypanosoma cruzi* infection. **PLoS One**, v. 7, n. 1, p. e30356, 2012.

DA SILVA, Marco Túlio Alves *et al.* In vivo and in vitro auranofin activity against *Trypanosoma cruzi*: Possible new uses for an old drug. **Experimental parasitology**, v. 166, p. 189-193, 2016.

DA SILVA, Rodrigo Moreira *et al.* Preclinical monitoring of drug association in experimental chemotherapy of Chagas' disease by a new HPLC-UV method. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 56, n. 6, p. 3344-3348, 2012.

DAVANÇO, Marcelo Gomes *et al.* Benznidazole extended-release tablets for improved treatment of Chagas disease: preclinical pharmacokinetic study. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 60, n. 4, p. 2492-2498, 2016.

DE Á SANTOS, Luciana *et al.* Antitrypanosomal acetylene fatty acid derivatives from the seeds of porcelia macrocarpa (annonaceae). **Molecules**, v. 20, n. 5, p. 8168-8180, 2015.

DE FIGUEIREDO DINIZ, Livia *et al.* Benznidazole and posaconazole in experimental Chagas disease: positive interaction in concomitant and sequential treatments. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 8, p. e2367, 2013.

DIAS, João Carlos Pinto; COURA, José Rodrigues. **Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral**. SciELO-Editora FIOCRUZ, 1997.

DIAS, João Carlos Pinto; SILVEIRA, Antonio Carlos; SCHOFIELD, Christopher John. The impact of Chagas disease control in Latin America: a review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 5, p. 603-612, 2002.

DIAS, Luiz C. *et al.* Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. **Química Nova**, 2009.

DIAS, João Carlos Pinto *et al.* II Consenso brasileiro em doença de chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. ESP, p. 7-86, 2016.

DÍAZ-CHIGUER, Dylan L. *et al.* In vitro and in vivo trypanocidal activity of some benzimidazole derivatives against two strains of *Trypanosoma cruzi*. **Acta tropica**, v. 122, n. 1, p. 108-112, 2012.

ESPERANDIM, Viviane Rodrigues *et al.* In vivo infection by *Trypanosoma cruzi*: a morphometric study of tissue changes in mice. **Parasitology research**, v. 112, n. 1, p. 431-436, 2013.

FARROW, Anitra L. *et al.* A Novel Vaccine Approach for Chagas Disease Using Rare Adenovirus Serotype 48 Vectors. **Viruses**, v. 8, n. 3, p. 78, 2016.

FAURO, Romina *et al.* Use of clomipramine as chemotherapy of the chronic phase of Chagas disease. **Parasitology**, v. 140, n. 07, p. 917-927, 2013.

FERREIRA, Israel de Lucena Martins; SILVA, Tiago Pessoa Tabosa. Eliminação da transmissão da doença de Chagas pelo *Triatoma infestans* no Brasil: um fato histórico. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, v. 39, n. 5, p. 507-509, 2006.

FONSECA-BERZAL, Cristina *et al.* Antichagasic and trichomonacidal activity of 1-substituted 2-benzyl-5-nitroindazolin-3-ones and 3-alkoxy-2-benzyl-5-nitro-2H-indazoles. **European journal of medicinal chemistry**, v. 115, p. 295-310, 2016.

FONSECA-BERZAL, Cristina *et al.* Selective activity of 2, 4-diaryl-1, 2, 3, 4-tetrahydroquinolines on *Trypanosoma cruzi* epimastigotes and amastigotes expressing

β -galactosidase. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 23, n. 17, p. 4851-4856, 2013.

FRANCISCO, Amanda Fortes *et al.* Limited ability of posaconazole to cure both acute and chronic *Trypanosoma cruzi* infections revealed by highly sensitive in vivo imaging. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 59, n. 8, p. 4653-4661, 2015.

GARCIA, Sérgio Britto *et al.* Doença de Chagas: os 100 anos da descoberta e a atualidade do pensamento do seu descobridor. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 46, n. 4, p. 249-251, 2009.

GASCON, Joaquim; BERN, Caryn; PINAZO, María-Jesús. Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. **Acta tropica**, v. 115, n. 1, p. 22-27, 2010.

GUIDO, Rafael VC; ANDRICOPULO, Adriano D.; OLIVA, Glaucius. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos avançados**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

GURGEL, Cristina BMF; MAGDALENA, Christiane Vanessa; PRIOLI, Larissa Fabbri. Carlos Chagas e o enigma do prêmio nobel. **Cad. Saúde Colet**, v. 17, n. 4, p. 799-809, 2009.

HARGROVE, Tatiana Y. *et al.* Complexes of *Trypanosoma cruzi* Sterol 14 α -Demethylase (CYP51) with Two Pyridine-based Drug Candidates for Chagas Disease STRUCTURAL BASIS FOR PATHOGEN SELECTIVITY. **Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 44, p. 31602-31615, 2013.

HIGA, Leticia H. *et al.* Archaeosomes display immunoadjuvant potential for a vaccine against Chagas disease. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 9, n. 2, p. 409-412, 2013.

JIMÉNEZ-COELLO, Matilde *et al.* Assessment of the anti-protozoal activity of crude Carica papaya seed extract against *Trypanosoma cruzi*. **Molecules**, v. 18, n. 10, p. 12621-12632, 2013.

KHARE, Shilpi *et al.* Proteasome inhibition for treatment of leishmaniasis, Chagas disease and sleeping sickness. **Nature**, v. 537, n. 7619, p. 229-233, 2016.

KROPF, Simone Petraglia. **Doença de Chagas, doença do Brasil: ciência, saúde e nação, 1909-1962**. SciELO-Editora FIOCRUZ, 2009.

LAZARIN-BIDÓIA, D. *et al.* Further evidence of the trypanocidal action of eupomatenoid-5: confirmation of involvement of reactive oxygen species and mitochondria owing to a reduction in trypanothione reductase activity. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 60, p. 17-28, 2013.

LLURBA-MONTESINO, Núria *et al.* Search for Antiprotozoal Activity in Herbal Medicinal Preparations; New Natural Leads against Neglected Tropical Diseases. **Molecules**, v. 20, n. 8, p. 14118-14138, 2015.

LOZANO, E. *et al.* The in vivo trypanocidal effect of the diterpene 5-epi-icetexone obtained from *Salvia gilliesii*. **Parasitology international**, v. 65, n. 1, p. 23-26, 2016.

MANARIN, Romina *et al.* Efficacy of novel benznidazole solutions during the experimental infection with *Trypanosoma cruzi*. **Parasitology international**, v. 62, n. 1, p. 79-81, 2013.

MARTINS, Tassiane Assíria Fontes *et al.* Benznidazole/Itraconazole combination treatment enhances anti-*Trypanosoma cruzi* activity in experimental Chagas disease. **PloS one**, v. 10, n. 6, p. e0128707, 2015.

MATOS, Marina N. *et al.* Tc52 amino-terminal-domain DNA carried by attenuated *Salmonella enterica* serovar Typhimurium induces protection against a *Trypanosoma cruzi* lethal challenge. **Infection and immunity**, v. 82, n. 10, p. 4265-4275, 2014.

MATTOS, Eliana Rocha; MATTOS, Eliane Rocha; BERTO, Bruno Pereira. Doença de Chagas: Uma breve revisão das recentes ocorrências, vias de transmissão e métodos diagnósticos. **Saúde & Ambiente em Revista**, v. 6, n. 2, p. 40-45, 2012.

MEIRA, Cássio Santana *et al.* In vitro and in vivo antiparasitic activity of *Physalis angulata* L. concentrated ethanolic extract against *Trypanosoma cruzi*. **Phytomedicine**, v. 22, n. 11, p. 969-974, 2015.

MELLO, Francisco VC *et al.* Evaluation of genotoxic effects of new molecules with possible trypanocidal activity for Chagas disease treatment. **The Scientific World Journal**, v. 2013, 2013.

MENDOZA-MARTÍNEZ, César *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of quinazoline derivatives as anti-trypanosomatid and anti-plasmodial agents. **European journal of medicinal chemistry**, v. 96, p. 296-307, 2015.

MOLINA, Israel *et al.* Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas disease. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 20, p. 1899-1908, 2014.

MORAES, Carolina B. *et al.* Nitroheterocyclic compounds are more efficacious than CYP51 inhibitors against *Trypanosoma cruzi*: implications for Chagas disease drug discovery and development. **Scientific reports**, v. 4, p. 4703, 2014.

MOREIRA, Thiago Luiz de B. *et al.* Effect of thiazolidine LPSF SF29 on the growth and morphology of *Trypanosoma cruzi*. **International journal of antimicrobial agents**, v. 41, n. 2, p. 183-187, 2013.

MORILLO, Carlos A. *et al.* Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 14, p. 1295-1306, 2015.

NEITZ, R. Jeffrey *et al.* Lead identification to clinical candidate selection: drugs for Chagas disease. **Journal of biomolecular screening**, v. 20, n. 1, p. 101-111, 2015.

OLIVERA, Gabriela Carina; POSTAN, Miriam; GONZÁLEZ, Mariela Natacha. Effects of artesunate against *Trypanosoma cruzi*. **Experimental parasitology**, v. 156, p. 26-31, 2015.

OLMO, F. *et al.* Prospects of an alternative treatment against *Trypanosoma cruzi* based on abietic acid derivatives show promising results in Balb/c mouse model. **European journal of medicinal chemistry**, v. 89, p. 683-690, 2015.

OLMO, Francisco *et al.* Synthesis and biological evaluation of N, N'-squaramides with high in vivo efficacy and low toxicity: toward a low-cost drug against Chagas disease. **Journal of medicinal chemistry**, v. 57, n. 3, p. 987-999, 2014.

PALACE-BERL, Fanny *et al.* Designing and exploring active N'-[(5-nitrofur-2-yl)methylene] substituted hydrazides against three *Trypanosoma cruzi* strains more prevalent in Chagas disease patients. **European journal of medicinal chemistry**, v. 96, p. 330-339, 2015.

PAPADOPOULOU, Maria V. *et al.* Discovery of potent nitrotriazole-based antitrypanosomal agents: *In vitro* and *in vivo* evaluation. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 23, n. 19, p. 6467-6476, 2015.

PAPADOPOULOU, Maria V. *et al.* Novel 3-nitro-1 H-1, 2, 4-triazole-based compounds as potential anti-Chagasic drugs: *in vivo* studies. **Future medicinal chemistry**, v. 5, n. 15, p. 1763-1776, 2013.

PAPADOPOULOU, Maria V. *et al.* Novel 3-nitrotriazole-based amides and carbinols as bifunctional antichagasic agents. **Journal of medicinal chemistry**, v. 58, n. 3, p. 1307-1319, 2015.

PEREZ-MAZLIAH, D. E. *et al.* Sequential combined treatment with allopurinol and benznidazole in the chronic phase of *Trypanosoma cruzi* infection: a pilot study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, p. dks390, 2012.

PÉREZ-MOLINA, José A. *et al.* Nifurtimox therapy for Chagas disease does not cause hypersensitivity reactions in patients with such previous adverse reactions during benznidazole treatment. **Acta tropica**, v. 127, n. 2, p. 101-104, 2013.

PIRTTIMAA, Minni *et al.* Abietane-type diterpenoid amides with highly potent and selective activity against *Leishmania donovani* and *Trypanosoma cruzi*. **Journal of natural products**, v. 79, n. 2, p. 362-368, 2016.

PITTELLA, José Eymard Homem. O processo de avaliação em ciência e a indicação de Carlos Chagas ao prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 42, n. 1, p. 67-72, 2009.

POLANCO-HERNÁNDEZ, Glendy *et al.* *In vitro* and *in vivo* trypanocidal activity of native plants from the Yucatan Peninsula. **Parasitology research**, v. 110, n. 1, p. 31-35, 2012.

PRATA, Aluizio. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. **The Lancet infectious diseases**, v. 1, n. 2, p. 92-100, 2001.

RAMÍREZ-MACÍAS, Inmaculada *et al.* *In vitro* and *in vivo* studies of the trypanocidal activity of four terpenoid derivatives against *Trypanosoma cruzi*. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 87, n. 3, p. 481-488, 2012.

RASSI, Anis; MARIN-NETO, José Antonio. Chagas disease. **The Lancet**, v. 375, n. 9723, p. 1388-1402, 2010

RAVILOLO, Mónica Ana *et al.* Synthesis, physicochemical properties of allopurinol derivatives and their biological activity against *Trypanosoma cruzi*. **European journal of medicinal chemistry**, v. 69, p. 455-464, 2013.

RETTONDIN, Andressa R. *et al.* Gold (III) complexes with ONS-Tridentate thiosemicarbazones: Toward selective trypanocidal drugs. **European journal of medicinal chemistry**, v. 120, p. 217-226, 2016.

SALERNO, Alejandra *et al.* Novel 2-arylazoimidazole derivatives as inhibitors of *Trypanosoma cruzi* proliferation: Synthesis and evaluation of their biological activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 125, p. 327-334, 2016.

SANDJO, Louis P. *et al.* Individual and combined antiparasitic effect of six plant metabolites against *Leishmania amazonensis* and *Trypanosoma cruzi*. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 26, n. 7, p. 1772-1775, 2016.

SANTOS, Karla KA dos *et al.* Cytotoxic, trypanocidal, and antifungal activities of *Eugenia jambolana* L. **Journal of medicinal food**, v. 15, n. 1, p. 66-70, 2012.

SBARAGLINI, María L. *et al.* Novel cruzipain inhibitors for the chemotherapy of chronic Chagas disease. **International journal of antimicrobial agents**, v. 48, n. 1, p. 91-95, 2016.

SOBRINHO, José Lamartine Soares *et al.* Delineamento de alternativas terapêuticas para o tratamento da doença de Chagas. **Revista de Patologia Tropical**, v. 36, n. 2, p. 103-118, 2007.

SOBRINHO, José Lamartine Soares *et al.* Doença de Chagas: 100 anos de descoberta. **Rev. Bras. Farm.**, v. 90, n. 4, p. 283-289, 2009.

SOEIRO, Maria de Nazaré Correia *et al.* *In vitro* and *in vivo* studies of the antiparasitic activity of sterol 14 α -demethylase (CYP51) inhibitor VNI against drug-resistant strains of *Trypanosoma cruzi*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 57, n. 9, p. 4151-4163, 2013.

STRAUSS, Mariana *et al.* Clomipramine and benznidazole association for the treatment of acute experimental *Trypanosoma cruzi* infection. **Parasitology international**, v. 62, n. 3, p. 293-299, 2013.

SÜLSEN, Valeria P. *et al.* Mode of action of the sesquiterpene lactones psilostachyin and psilostachyin C on *Trypanosoma cruzi*. **PloS one**, v. 11, n. 3, p. e0150526, 2016.

SUTO, Yutaka *et al.* Synthesis and biological evaluation of quinones derived from natural product komaroviquinone as anti-*Trypanosoma cruzi* agents. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 25, n. 15, p. 2967-2971, 2015.

VALDEZ, Rodrigo Hinojosa *et al.* *In vitro* and *in vivo* trypanocidal synergistic activity of N-butyl-1-(4-dimethylamino) phenyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro- β -carboline-3-carboxamide associated with benznidazole. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 56, n. 1, p. 507-512, 2012.

VALLE-REYES, Juan Salvador *et al.* Antiprotozoal drug nitazoxanide enhances parasitemia, tissue lesions and mortality caused by *Trypanosoma cruzi* in murine model. **Experimental Parasitology**, v. 172, p. 44-50, 2016

VALLEJO, Alejandro *et al.* Changes in the immune response after treatment with benznidazole versus no treatment in patients with chronic indeterminate Chagas disease. **Acta tropica**, v. 164, p. 117-124, 2016.

VARELA, Javier *et al.* *In vivo* anti-*Trypanosoma cruzi* activity of hydro-ethanolic extract and isolated active principles from *Aristeguietia glutinosa* and mechanism of action studies. **Molecules**, v. 19, n. 6, p. 8488-8502, 2014.

VEIGA-SANTOS Phercyles *et al.* Inhibition of NAD-dependent histone deacetylases (sirtuins) causes growth arrest and activates both apoptosis and autophagy in the pathogenic protozoan *Trypanosoma cruzi*. **Parasitology**, v. 141, p. 814-825, 2014.

VEIGA-SANTOS, Phercyles *et al.* Effects of amiodarone and posaconazole on the growth and ultrastructure of *Trypanosoma cruzi*. **International journal of antimicrobial agents**, v. 40, n. 1, p. 61-71, 2012.

VILAR-PEREIRA, Glauca *et al.* Resveratrol Reverses Functional Chagas Heart Disease in Mice. **PLoS Pathog**, v. 12, n. 10, p. e1005947, 2016.

VILLALTA, Fernando *et al.* VNI cures acute and chronic experimental Chagas disease. **Journal of Infectious Diseases**, p. jit042, 2013.

VULLO, Daniela *et al.* Anion inhibition studies of the α -carbonic anhydrase from the pathogenic bacterium *Vibrio cholerae*. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 23, n. 6, p. 1636-1638, 2013.

WONG-BAEZA, Carlos *et al.* Trypanocidal effect of the benzyl ester of N-propyl oxamate: a bi-potential prodrug for the treatment of experimental Chagas disease. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 16, n. 1, p. 10, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease (American trypanosomiasis). **World Health Organ Fact Sheet**, v. 340, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. **Wkly Epidemiol Rec**, v. 90, n. 6, p. 33-44, 2015