

## O desenvolvimento de metalodrogas para o tratamento da leishmaniose tegumentar: uma revisão integrativa da literatura

ANA FLÁVIA DA SILVA CHAGAS<sup>1,2</sup>

Universidade Federal do Amazonas, Programa de Pós-Graduação em Inovação Farmacêutica, Manaus, Amazonas, Brasil  
Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia  
Laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas, Manaus, Amazona, Brasil

ANNY MAÍZA VARGAS BRASIL<sup>3</sup>

Universidade Federal do Amazonas, Programa de Pós-Graduação em Inovação Farmacêutica, Manaus, Amazonas, Brasil  
Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia  
Laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas, Manaus, Amazona, Brasil

ANTONIA MARIA RAMOS FRANCO<sup>4</sup>

Universidade Federal do Amazonas, Programa de Pós-Graduação em Inovação Farmacêutica, Manaus, Amazonas, Brasil

### Resumo:

*A leishmaniose tegumentar é uma doença notificada em 92 países e é ocasionada por protozoários do gênero Leishmania. Atualmente essa doença permanece como um problema de saúde pública e as drogas preconizadas para o tratamento da doença apresentam efeitos adversos e o desenvolvimento de resistência parasitária, assim,*

<sup>1</sup> Corresponding author: [chagas.afs@gmail.com](mailto:chagas.afs@gmail.com)

<sup>2</sup> Doutoranda em Inovação Farmacêutica (UFAM), Mestre em Biotecnologia (UFAM), Licenciada em Ciências Biológicas (IFAM). Foi bolsista do Programa de Iniciação à Docência (PIBID) e realiza pesquisa no Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (Laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas e Laboratório de Biotecnologia). Participa no desenvolvimento, execução e orientação de projetos com enfoque em ensaios pré-clínicos in vitro e in vivo com substâncias inorgânicas e produtos naturais para tratamento da leishmaniose.

Pesquisas relevantes: CHAGAS, A. F. S.; PORCHIA, M.; TISATO, F.; SOLDERA, P. F.; WYREPKOWSKI, C. D. C.; NAIFF, M. F.; FRANCO, A. M. R. In vitro evaluation of antileishmanial activity of copper (I) complexes. 1022571/2526-4338474. v. 5, p. 1-6, 2021.

<sup>3</sup> Doutoranda em Inovação Farmacêutica (UFAM), Mestre em Biotecnologia (UFAM), graduada em Biomedicina (Estácio). Foi bolsista de Programa de Iniciação Científica (PAIC), trabalha com pesquisa no Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia - INPA (Laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas) com ênfase em testes pré-clínicos com produtos naturais e substâncias inorgânicas voltados para o tratamento da leishmaniose. Contato: [mayzabrasi@gmail.com](mailto:mayzabrasi@gmail.com)

Pesquisas relevantes: FRANCO, A. M. R.; WYREPKOWSKI, C. D. C.; CHAGAS, A.F.S.; JENSEN, B. B.; BRASIL, A. M. V.; Angela Santos; SOLDERA, P. F.; DOMINGOS, P. R. C.; MORAES, T. M. Planejamento e seleção de substâncias bioativas candidatas ao tratamento de Leishmaniose cutânea. In: Maíra Murricea Costa; Lúcia Helena Xavier. (Org). Gestão da Inovação - MCTIC. Ied. . 2020. v. . p. 51-64.

<sup>4</sup> Atualmente Diretora e Pesquisadora titular III no Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia - INPA, líder de grupo de pesquisa pelo CNPq. É responsável pelo laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas da Coordenação de Pesquisas em Sociedade, Ambiente e Saúde (COSAS) do INPA, realizando atividades de pesquisa, ensino de pós-graduação e extensão. A equipe do laboratório também vem prestando serviço de diagnóstico e consultoria em Leishmaniose e doenças parasitárias. Contato: [afranco@inpa.gov.br](mailto:afranco@inpa.gov.br)

Pesquisas relevantes: CHAGAS, A. F. S.; PORCHIA, M.; TISATO, F.; SOLDERA, P. F.; WYREPKOWSKI, C. D. C.; NAIFF, M. F.; FRANCO, A. M. R. In vitro evaluation of antileishmanial activity of copper (I) complexes. 1022571/2526-4338474. v. 5, p. 1-6, 2021. BACHA, T. J.; COMANDOLLI-WYREPKOWSKI, C. D.; JENSEN, B. B.; FRANCO, A.M. Current situation of Cutaneous Leishmaniasis and challenges of drug resistance: a narrative review. EUROPEAN ACADEMIC RESEARCH, v. VIII, p. 7299. 2021. FRANCO, ANTONIA M.R.; GRAFOVA, IRYNA ; SOARES, FABIANE V.; GENTILE, GENNARO ; WYREPKOWSKI, CLAUDIA D.C. ; BOLSON, MARCOS A.; SARGENTINI JR, EZIO ; CARFAGNA, COSIMO; LESKELÄ, MARKKU; GRAFOV, ANDRIY . Nanosealed hydrated antimony (V) oxide as a new approach to first-line antileishmanial drugs. International Journal of Nanomedicine (Online), v. Volume 11, p. 6771-6780, 2016.

*explica-se a necessidade urgente de desenvolvimento de novas drogas com potencial leishmanicida. Diante disso, esse estudo teve como objetivo apresentar os avanços recentes no desenvolvimento de complexos metálicos como agentes antileishmania. Para isso foi realizado o levantamento de artigos científicos na PubMed, Portal de Periódicos da Capes e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando em combinação os termos: complexo metálico e leishmaniose, considerando pesquisas publicadas no período de 2011 a 2021. Após a seleção restaram 16 dos artigos científicos que foram analisados e foi possível determinar que diversos metais como rutênio (n=5), cobre (n=5), cobalto (n=1), níquel (n=1), zinco (n=2), platina (n=1), ouro (n=1), prata (n=2), paládio (n=1) e vanádio (n=1) estão sendo avaliados, entretanto, os estudos iniciais in vitro (n=15) ainda são predominantes. Dos complexos apresentados pouco possuem maior eficácia que os tratamentos preconizados para a leishmaniose tegumentar americana, porém, é visível que todos os complexos apresentados possuem menor toxicidade quando comparados aos tratamentos preconizados. Assim, verifica-se que ainda há necessidade de desenvolver complexos que associem baixa toxicidade e maior eficácia antileishmania. Esperamos que esta revisão possa dar um direcionamento as futuras pesquisas para o desenvolvimento de metalofármacos mais eficazes contra a leishmaniose tegumentar.*

**Palavras-chave:** complexos metálicos, antileishmania, leishmaniose, íons metálicos, tratamento.

## INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar (LT) é uma doença notificada em 92 países, que apresenta diferentes manifestações clínicas, sendo classificada em leishmaniose cutânea e leishmaniose mucocutânea (WHO 2021). A doença é causada por diferentes espécies de *Leishmania* que são protozoários intracelulares obrigatórios das células do sistema fagocítico mononuclear. As principais formas destes parasitas são as formas promastigotas, encontradas no inseto vetor e as formas amastigotas, encontradas em fagócitos mononucleares dos hospedeiros (Blanco e Nascimento-Júnior 2017).

Os vetores são fêmeas de flebotomíneos, insetos hematófagos pertencentes aos gêneros *Lutzomyia* e *Phlebotomus* e há registros de animais silvestres, domésticos e sinantrópicos, que desempenham a função de reservatórios em diferentes localidades, cabe ressaltar que a transmissão para animais domésticos e humanos é considerada acidental (Galati *et al.* 2017, Patz *et al.* 2000; Rohousova *et al.* 2015; Alemayehu e Alemayehu 2017).

A escolha do fármaco para o tratamento da LT e administração do mesmo irá depender das manifestações clínicas do paciente, da espécie envolvida, da resposta ao tratamento, condição do paciente (por exemplo gravidez, imunossupressão) e disponibilidade de medicamentos (WHO 2021).

Atualmente o esquema terapêutico a ser adotado para o tratamento da LT inclui antimoniato de meglumina, anfotericina B, anfotericina B lipossomal, isetionato de pentamidina, pentoxifilina e miltefosina (Brasil 2017). Entretanto a World Health Organization (2021) ressalta que independentemente da espécie causadora de *Leishmania*, o tratamento pode não fornecer uma cura, e o parasita permanece no corpo humano e pode causar uma recaída quando há imunossupressão.

Neste sentido, é perceptível que o esquema terapêutico atual apresenta baixa eficácia, alta toxicidade, tratamento longo e doloroso, alto custo financeiro e resistência parasitária. Sendo assim, justifica-se a busca por novos princípios ativos que possam atuar de forma eficaz no tratamento da doença (Bastos *et al.* 2016).

A química inorgânica medicinal é o campo de conhecimento que estuda as funções, metabolismo e aplicações de íons inorgânicos em sistemas biológicos, visando a aplicação no diagnóstico e na terapêutica de doenças. Os metais são utilizados para “poções” desde as civilizações antigas e diversos metais já foram utilizados no campo farmacêutico devido ao alto potencial de atividade terapêutica, entretanto é necessário que haja precaução e que seu uso seja realizado de forma cautelosa, visto que os mesmos podem causar toxicidade ao organismo (Magner 2005; Thompson e Orvig 2006; Bradford e Cowan 2014; Mjos e Orvig 2014).

Entretanto, a aplicação dos conhecimentos da química de coordenação, podem oferecer perspectivas quanto à melhora na eficácia da distribuição do fármaco e diminuição da toxicidade no organismo

(Barry e Sandler 2013; Bradford e Cowan 2014). Neste sentido, este estudo tem como objetivo apresentar os avanços recentes no desenvolvimento de complexos metálicos como agentes antileishmania.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que consiste em sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um tema, de maneira sistemática, ordenada e abrangente, fornecendo informações mais amplas sobre um assunto. Esse método admite a inclusão de pesquisa com diferentes metodologias, permitindo uma compreensão mais completa do tema de interesse (Ercole, Melo e Alcoforado 2014).

O levantamento de artigos científicos para a composição dessa pesquisa foi realizado na PubMed, Portal de Periódicos da Capes e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando em combinação os termos: complexo metálico e leishmaniose.

Os critérios de exclusão consistiram na eliminação de artigos publicados a mais de 10 anos (ou seja, a pesquisa considerou artigos publicados entre 2011 – 2021), que não estavam disponíveis em português, inglês ou espanhol, que não estavam disponíveis na íntegra, fora do escopo, com metodologias incoerentes e/ou resultados inconclusivos. E como critério de inclusão foi adotado os artigos que apresentavam como foco a avaliação de complexos metálicos para o tratamento de leishmaniose tegumentar.

A primeira etapa de seleção dos artigos científicos consistiu na utilização dos filtros disponibilizados pelas plataformas para a exclusão de trabalhos que foram publicados a mais de 10 anos e que não estavam disponíveis em português, inglês ou espanhol. A segunda etapa da seleção consistiu na leitura de títulos e resumos para selecionar os artigos que apresentavam dados referentes a avaliação de complexos metálicos para o tratamento de leishmaniose tegumentar. A terceira etapa de seleção consistiu na leitura na íntegra dos estudos selecionados, a qual possibilitou que artigos que não atendem a proposta dessa revisão fossem excluídos. Ao fim desse processo de seleção dos artigos, as principais informações (autores, título, ano de publicação, revista, objetivo, metodologia, principais resultados e conclusões) foram sintetizadas em uma planilha previamente

elaborada para que pudessem orientar as análises descritivas e críticas dos estudos selecionados.

## RESULTADOS

Na fase de seleção da amostragem foram encontrados ao todo 126 documentos científicos, que se adequavam ao emprego dos termos adotado. Após a aplicação dos critérios de exclusão restaram 73 artigos científicos que foram triados por meio da leitura de títulos e resumos. Após esse processo restaram 22 artigos científicos que foram lidos na íntegra e desses somente 16 artigos atendiam os critérios de inclusão desse estudo.

Concluída a etapa da seleção dos estudos que formariam a amostragem da presente análise integrativa, procedeu-se a leitura para a coleta de informações pertinentes como título, autor, ano, revista, tipo de estudo, metal utilizado e principais resultados (Tabela 1).

Após a coleta de dados observou-se que a distribuição das publicações se deu nos anos 2013 (n=1), 2017 (n=6), 2018 (n=2), 2019 (n=3), 2020 (n=2) e 2021 (n=2). As revistas com maior publicação na temática foram Journal of Biological Inorganic Chemistry (n=4) e Journal of Inorganic Biochemistry (n=4).

Quanto ao tipo de estudo houve predominância em estudos *in vitro* (n= 15), enquanto que somente 4 estudos relatam avaliação de complexos metálicos *in vivo*.

Em relação aos metais utilizados foram identificados estudos que abordaram a atividade de complexos de rutênio (n=5), cobre (n=5), cobalto (n=1), níquel (n=1), zinco (n=2), platina (n=1), ouro (n=1), prata (n=2), paládio (n=1) e vanádio (n=1).

**Tabela 1. Informações dos artigos científicos selecionados para a composição da revisão de literatura.**

TÍTULO	AUTOR E ANO	REVISTA	ESTUDO	METAL	PRINCIPAIS RESULTADOS
<i>In vitro</i> evaluation of antileishmanial activity of copper (I) complexes	Chagas <i>et al.</i> 2021	Acta Brasiliensis	<i>in vitro</i>	Cu (I)	O complexo [Cu(thp) <sub>2</sub> ][PF <sub>6</sub> ] apresentou atividade promissora em promastigotas de <i>L. amazonensis</i> .
Anticancer and antileishmanial <i>in vitro</i> activity of gold(I) complexes with 1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione ligands derived from 6-D-gluconolactone	Espinosa <i>et al.</i> 2021	Chemical Biology & Drug design	<i>in vitro</i>	Au(I)	Os complexos de ouro (I) foram capazes de inibir a proliferação de amastigotas em macrófagos.
<i>In vitro</i> leishmanicidal activity of copper (II) 5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo [1,5- <i>a</i> ]pyrimidine complex and analogous transition metal series	Atendez-Arriaga <i>et al.</i> 2020	Polyhedron	<i>in vitro</i>	Cu (II) Co (II) Ni (II) Zn (II)	Os complexos metálicos apresentaram atividade antileishmania inferior ao Glucantime em promastigotas de <i>L. braziliensis</i> .

Ana Flávia da Silva Chagas, Anny Maíza Vargas Brasil, Antonia Maria Ramos Franco–  
**O desenvolvimento de metalodrogas para o tratamento da leishmaniose tegumentar: uma revisão integrativa da literatura**

Synthesis, crystal structure and leishmanicidal activity of new trimethoprim Ru(III), Cu(II) and Pt(II) metal complexes	Silva <i>et al.</i> , 2020	Journal of Biological Inorganic Chemistry	of <i>in vitro</i>	Ru (III) Cu (II) Pt (II)	O complexo Pt (II) mostrou ser um candidato promissor para um novo agente terapêutico leishmanicida, considerando seu poder biológico combinado com baixa toxicidade.
Synthesis and evaluation of the antileishmanial activity of silver compounds containing imidazolidine-2-thione	Espuri <i>et al.</i> 2019	Journal of Biological Inorganic Chemistry	of <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>	Ag	O complexo $[Ag_2(imzt)_3](NO_3)_2$ (imzt = imidazolidine-2-thione) apresentou excelente atividade antileishmania nos ensaios <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .
High antiparasitic activity of silver complexes of 5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo [1,5-a]pyrimidine	Esteban-Parra <i>et al.</i> 2019	Journal of Biological Inorganic Chemistry	of <i>in vitro</i>	Ag	Os compostos testados apresentaram atividades antiparasitária extremamente elevada.
<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> leishmanicidal activity of a ruthenium nitrosyl complex against <i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>	Nascimento <i>et al.</i> 2019	Acta Tropica	<i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>	Ru	Os resultados <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> sugerem que o complexo de nitrosil de rutênio possui um efeito leishmanicida promissor em <i>L. braziliensis</i> .
<i>In vitro</i> leishmanicidal activity and theoretical insights into biological action of ruthenium(II) organometallic complexes containing anti-inflammatory	Miranda <i>et al.</i> 2018	Biometals	<i>in vitro</i>	Ru(II)	Os resultados sugerem que a combinação do Ru (II) com o ligante heterociclo bioativo, a natureza e geometria dos ligantes são fatores determinantes para a atividade parasitária.
<i>In vitro</i> leishmanicidal and trypanocidal evaluation and magnetic properties of 7-amino-1,2,4-triazolo[1,5- <i>a</i> ]pyrimidine Cu(II) complexes	Méndez-Arriaga <i>et al.</i> 2018	Journal of Inorganic Biochemistry	of <i>in vitro</i>	Cu (II)	Os complexos de Cu apresentaram atividade antileishmania inferior ao Glucantime em promastigotas de <i>L. braziliensis</i> .
New iminodibenzyl derivatives with antileishmanial activity	Arndt <i>et al.</i> 2017	Journal of Inorganic Biochemistry	of <i>in vitro</i>	Cu (II)	A complexação com Cu (II) não representou aumento na atividade biológica dos compostos.
Efficacy of a Binuclear Cyclopalladated Compound Therapy for Cutaneous Leishmaniasis in the Murine Model of Infection with <i>Leishmania amazonensis</i> and Its Inhibitory Effect on Topoisomerase 1B	Velásquez <i>et al.</i> 2017	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	<i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>	Pd	Apesar do composto $[Pd(dmba)(-N_3)]_2(CP_2)$ inibir o crescimento de promastigota e proliferação de amastigotas <i>in vitro</i> (CI <sub>50</sub> 10,2 $\mu$ M), a atividade do complexo não é tão eficaz quanto aos tratamentos padrão pentamidina e anfotericina B. E nos ensaios <i>in vivo</i> o complexo reduziu em 80% a carga parasitária quando comparado ao controle negativo.
Anti-Leishmania activity of new ruthenium(II) complexes: Effect on parasite-host interaction	Costa <i>et al.</i> 2017	Journal of Inorganic Biochemistry	of <i>in vitro</i>	Ru(II)	Os complexos de Ru (II) exibiram atividade e citotóxica potente contra as espécies <i>L. amazonensis</i> , <i>L. braziliensis</i> e <i>L. infantum</i> .
Strategies for overcoming tropical disease by ruthenium complexes with purine analog: Application against <i>Leishmania</i> spp. and <i>Trypanosoma cruzi</i> .	Fandzloch <i>et al.</i> 2017	Journal of Inorganic Biochemistry	of <i>in vitro</i>	Ru	O complexo <i>cis</i> , fac-[RuCl <sub>2</sub> (dms <sub>o</sub> ) <sub>3</sub> (tmt <sub>p</sub> )] apresentou atividade antileishmani contra <i>L. braziliensis</i> superior ao observado em Glucantime e não apresentou toxicidade para macrófagos J774.2 e Vero cells.
VOSalophen: a vanadium complex with a stilbene derivative—induction of apoptosis, autophagy, and efficiency in experimental cutaneous leishmaniasis	Machado <i>et al.</i> 2017	Journal of Biological Inorganic Chemistry	of <i>in vivo</i>	Va	O resultado aponta que VOSalophen tem propriedades antileishmania promissoras.
High selective Antileishmanial activity of vanadium complex with stilbene derivative	Machado <i>et al.</i> 2015	Acta Tropica	<i>in vitro</i>	Va	O VOSalophen exibiu forte atividade antiparasitário contra promastigota e amastigota de <i>L. amazonensis</i> .
Glycosylated Metal Chelators as Anti-Parasitic Agents with Tunable Selectivity	Reddy <i>et al.</i> 2013	Dalton Transactions	<i>in vitro</i>	Zn (II)	Complexos de Zn (II) apresentaram excelente atividade contra promastigotas de <i>L. amazonensis</i> .

## DISCUSSÕES

Os metais de transição apresentam características peculiares que favorecem o desempenho das funções biológicas, sendo elas: a) mais de um estado de valência relativamente estável; b) íons de metais de transição, formam complexos fortes com ânions ou com a extremidade negativa de moléculas dipolares, e particularmente em suas valências mais baixas, podem se ligar a O<sub>2</sub>, que é uma molécula neutra e

simétrica; c) podem apresentar uma surpreendente multifuncionalidade biológica devido a versatilidade nos possíveis ligantes e pelo arranjo espacial dos mesmos (Malkin e Malmstrom 1970).

Na busca e desenvolvimento de novos fármacos os metais de transição surgem como uma alternativa atraente devido ao seu amplo espectro de ação, podendo atuar em diversos compartimentos e organelas dos protozoários, além da baixa toxicidade em hospedeiros mamíferos (Velásquez 2017). Diante dessas vantagens diversos estudo tem sido desenvolvido com diferentes metais como rutênio, cobre, platina, paládio, ouro, prata, entre outros, na busca por atividade leishmanicida. Assim, pesquisamos complexos sintéticos na literatura e revisamos aqui alguns desses complexos que foram avaliados quanto a atividade antileishmania.

## COMPLEXOS DE RUTÊNIO

O rutênio (Ru) é um metal eficaz para aplicações medicinais e algumas espécies metálicas, como Ru (II) e Ru (III), são fisiologicamente interessantes pois apresentam baixa toxicidade em humanos e capacidade de mimetizar o metabolismo do ferro, facilitando assim a sua absorção pelas células. Além disso, o rutênio tem sido considerado um forte candidato para o desenvolvimento de drogas antileishmania devido as suas propriedades que permitem a utilização de diferentes ligantes (Fandzloch *et al.* 2017; Miranda *et al.* 2018).

Atualmente diversos estudo tem explorado essa potencialidade do rutênio em associar-se com diferentes ligantes, assim, os complexos *cis, fac*-[RuCl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>3</sub>(tntp)], *mer*-[RuCl<sub>3</sub> (dmsO)(H<sub>2</sub>O)(tntp)] 2H<sub>2</sub>O e *fac, cis*-[RuCl<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)(tntp)<sub>2</sub>] foram sintetizados com o análogo de purina 5,6,7-trimetil-1,2,4-triazolo [1,5-a] pirimidina (tntp) e testados *in vitro* contra *L. braziliensis* e o principal resultado demonstrou que o complexo *cis, fac*-[RuCl<sub>2</sub>(dmsO)<sub>3</sub>(tntp)] apresentou atividade (CI<sub>50</sub> 9.2 ± 0.7 µM) antileishmania superior ao observado em Glucantime (CI<sub>50</sub> 25.6 ± 1.7 µM) e não apresentou toxicidade para macrófagos J774.2 (CI<sub>50</sub> 330.8 ± 26.5 µM) e Vero cells (335.7 ± 26.9 µM), enquanto que os demais complexos apresentaram atividade inferior ao Glucantime. Sendo este um indicativo de que a combinação do Ru com o ligante heterociclo

bioativo e a natureza e geometria dos ligantes são fatores determinantes para a atividade parasitária (Fandzloch *et al.* 2017). Em outro estudo os complexos *cis*-[RuII( $\eta^2$ -O<sub>2</sub>CR)(dppm)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub> (dppm = *bis*(diphenylphosphino)methane e R= 4-butylbenzoate (bbato), 4-(methylthio)benzoate (mtbato) e 3-hydroxy-4- methoxybenzoate (hmxbato) apresentaram atividade *in vitro* citotóxica potente contra *L. amazonensis*, *L. braziliensis* e *L. infantum* com CI<sub>50</sub> inferior a 12,59  $\mu$ M em promastigotas e redução de 35 a 85% no índice de infectividade de amastigotas, além disso, 90% de células RAW permaneceram viáveis quando expostas aos complexos de Ru (II) (Costa *et al.* 2017).

Outro estudo demonstrou que os complexos [RuCl(dic)( $\eta^6$ -pcimeno)] (CI<sub>50</sub> 7,42  $\mu$ M) e [RuCl(nap)( $\eta^6$ -p-cimeno)] (CI<sub>50</sub> 23,55  $\mu$ M) complexados com antiinflamatórios comercialmente disponíveis como diclofenaco (dic), ibuprofeno (ibu) e naproxeno (nap) foram ativos *in vitro* contra promastigotas de *L. amazonensis*, enquanto que o complexo [RuCl(ibu)( $\eta^6$ -p-cimeno)] não apresentou atividade significativa. Os resultados sugerem que as estruturas ligantes são o elemento-chave para a atividade leishmanicida de complexos de Ru (II) (Miranda *et al.* 2018).

No estudo de Silva *et al.* (2020) o complexo [RuCl<sub>3</sub>(TMP)(dppb)] (dppb = 1,4-bis (difetilfosfino) butano, TMP = Trimethoprim) não apresentou atividade significativa contra formas promastigotas e amastigotas de *L. amazonensis*.

Dos estudo com rutênio somente Nascimento *et al.* (2019) apresentou resultados *in vitro* e *in vivo* e nesse estudo um complexo nitrosil de rutênio *cis*- [Ru(bpy)<sub>2</sub>(SO<sub>3</sub>)(NO)](PF<sub>6</sub>) foi avaliado contra *L. braziliensis*. No estudo *in vitro* o complexo não apresentou citotoxicidade em fibroblastos e na avaliação da atividade antileishmania em 4 horas de incubação observou-se a redução de 75 a 87,5% da taxa de infectividade.

Nos ensaios *in vivo*, Nascimento *et al.* (2019), relata que na primeira semana de tratamento houve uma redução significativa nos tamanhos de lesão dos animais quando foram tratados com 100  $\mu$ g/kg/dia e 300  $\mu$ g/kg/dia do complexo de rutênio por gavagem orogástrica. Também foi relatado a redução do número de parasitas nos animais tratados com 100  $\mu$ g/kg/dia (75,3%) e 300  $\mu$ g/kg/dia (99,9%) em relação ao controle tratado com solução salina. Os resultados obtidos foram estatisticamente semelhantes ao grupo tratado com glucantime.



Os dados apresentados demonstram que diferentes complexos de rutênio apresentaram atividade *in vitro* contra formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania* spp.; não apresentaram citotoxicidade a diferentes tipos celulares, entretanto percebe-se que alguns estudos não apresentaram dados comparativos dos complexos com as drogas de referência para o tratamento de leishmaniose tegumentar.

Diante dos dados obtidos também é possível inferir que há poucas evidências do potencial de complexos de rutênio *in vivo*, assim são necessário novos estudos para investigar se as propriedades observadas *in vitro* são reproduzidas em experimentos *in vivo*.

Além disso, é perceptível que o Ru possui um alta capacidade de adaptação a diferentes ligantes, que os ligantes interferem na atividade dos complexos, e que atualmente o rutênio tem sido amplamente investigado em busca de uma atividade contra as diferentes espécies de *Leishmania* que causam a leishmaniose tegumentar.

## COMPLEXOS DE COBRE

Os metais de transição possuem características peculiares que favorecem o desempenho em funções biológicas e o cobre (Cu) é um metal de transição biologicamente ativo, sendo um micronutriente essencial para os organismos e possui três estados de oxidação acessíveis, a saber, Cu<sup>0</sup>, Cu<sup>+</sup> e Cu<sup>2+</sup>, os dois últimos encontrados em sistemas biológicos (Krupanidhi, Sreekumar e Sanjeevi 2008; Sabino 2014). Assim, diversos estudos estão investigando a atividade antileishmania de complexos de cobre em diferentes estados de oxidação.

O estudo realizado por Méndez-Arriaga *et al.* (2018) sintetizou e avaliou a atividade antileishmania dos complexos [Cu<sub>2</sub>(μ-7atp)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O e [Cu<sub>2</sub>(μ7atp)<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>](NO<sub>3</sub>)<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O e os resultados demonstraram que ambos os complexos apresentaram atividade antileishmania inferior (CI<sub>50</sub> 83.7 ± 6.7 e 100.2 ± 8.1 μM, respectivamente) quando comparado ao Glucantime (CI<sub>50</sub> 25.6 ± 1.7 μM) em formas promastigotas de *L. braziliensis*. Entretanto, apresentaram menor citotoxicidade em macrófagos J774.2 (CI<sub>50</sub> 377.9 ± 30.2 e 1454.2 ± 101.8 μM, respectivamente) quando comparados ao Glucantime (15.2 ± 1.0 μM).

Resultados similares são observados em outro estudo realizado por Méndez-Arriaga *et al.* (2020) em que o complexo  $[\text{Cu}(\text{dmtp})_2(\text{NO}_3)_2(\text{H}_2\text{O})]$  (dmtp = 5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine) apresentou atividade antileishmania inferior ( $\text{CI}_{50}$   $42.6 \pm 3.5 \mu\text{M}$ ) quando comparado ao Glucantime ( $\text{CI}_{50}$   $25.6 \pm 1.7 \mu\text{M}$ ) em formas promastigotas de *L. braziliensis*. Entretanto, apresentou menor citotoxicidade em macrófagos J774.2 ( $\text{CI}_{50}$   $813.5 \pm 65.4$ ) quando comparados ao Glucantime ( $15.2 \pm 1.0 \mu\text{M}$ ).

Similar a estes, no estudo de Silva *et al.* (2020) o complexo  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{TMP})_2] \cdot \text{DMF}$  (TMP = trimetoprim) apresentou atividade antileishmania inferior ( $\text{CI}_{50} > 20 \mu\text{M}$ ) quando comparado a Anfotericina B ( $\text{CI}_{50}$   $0.09 \pm 0.02 \mu\text{M}$ ).

A síntese de derivados iminodibenzil (dado) com etilenodiamina (ea), etanolamina (en) e dietilenotriamina (dien) e seus complexos de cobre (II) foram relatados por Arndt *et al.* (2017). Na avaliação da atividade biológica contra promastigotas de *L. amazonensis* o composto  $[\text{Cu}(\text{dado-en})_2]^{2+}$  ( $\text{EC}_{50}$  de  $13,7 \pm 0,3 \mu\text{M}$ ) apresentou atividade similar ao composto constituído de dado-en ( $\text{EC}_{50}$   $19,9 \pm 2,2 \mu\text{M}$ ), demonstrando que a complexação com Cu (II) não representou aumento na atividade biológica, além disso, o estudo não apresenta dados comparativos com drogas padrão para leishmaniose tegumentar.

Atualmente, somente o estudo de Chagas *et al.* (2021) apresenta dados referentes a atividade antileishmania de complexos de Cu (I). Os complexos  $[\text{Cu}(\text{thp})_4][\text{PF}_6]$  (thp = tris-hydroxymethylphosphine),  $[\text{Cu}(\text{PTA})_4][\text{BF}_4]$  (PTA=1,3,5-triaza-7-phosphadamantane) e  $[\text{HB}(\text{pz})_3\text{Cu}(\text{PTA})]$  ( $\text{HB}(\text{pz})_3$ =tris(pyrazolyl)borate) foram avaliados *in vitro* e somente o complexo  $[\text{Cu}(\text{thp})_4][\text{PF}_6]$  apresentou atividade ( $\text{CI}_{50}$   $26.45 \pm 0.24 \mu\text{M}$ ) superior ao Pentacarinat ( $66.28 \pm 0.18 \mu\text{M}$ ) em *L. amazonensis* e após 48 horas de incubação. Em promastigotas de *L. guyanensis* nenhum dos complexos apresentou maior eficácia na inibição de parasitária quando comparado ao Pentacarinat.

Por meio dos dados analisados percebe que os complexos de cobre (I/II) apresentam baixa citotoxicidade para diferentes células hospedeiras de *Leishmania* spp., entretanto, é possível inferir que os diferentes estudos corroboram que os complexos de cobre testados não apresentaram eficácia superior as diferentes drogas de referência para o tratamento da leishmaniose tegumentar. Além disso, atualmente,

percebe-se que há ausência de dados referentes a atividade de complexos de cobre *in vivo*.

Assim como o Ru, é perceptível que o Cu possui um alta capacidade de adaptação a diferentes ligantes, e que podem ser utilizados em diferentes estados de oxidação, entretanto, o Cu (II) é o mais utilizado, cabendo uma ressalva de que o cobre é fisiologicamente internalizado pelas células eucarióticas como cobre(I).

## COMPLEXOS DE PRATA

A prata (Ag) é um metal de transição e como muitos outros não apresenta uma função biológica definida e sabe-se que apresenta toxicidade em organismos inferiores. Entretanto, esse elemento é utilizado em diversas formulações empregadas na medicina, incluindo as que apresentam atividade antimicrobiana. Os estudos atualmente realizados com a Ag de um modo geral ainda estão em estágios iniciais e acredita-se que pouquíssimos possam chegar aos ensaios clínicos (Medici *et al.* 2019).

Em busca de averiguar a atividade antileishmania de complexos de prata Esteban-Parra *et al.* (2019) sintetizaram dois complexos de prata  $[Ag_2(dmtp)_3]_2[Ag_2(dmtp)_2](BF_4)_6(H_2O)_2$  e  $[Ag_2(dmtp)_2(ClO_4)_2][Ag_2(dmtp)_2(H_2O)_2](ClO_4)$  dinuclear contendo 5,7-dimetil [1,2,4] triazolo [1,5-a] pirimidina (dmtp) e ambos os compostos apresentaram atividade antileishmania ( $CI_{50} < 1 \mu M$ ) superior a atividade do Glucantime ( $CI_{50} 25.6 \pm 1.6 \mu M$ ) em formas promastigotas de *L. braziliensis*, além disso, os complexos apresentaram menor toxicidade em macrófagos J774.2 ( $CI_{50} > 60,2 Mm$ ) quando comparados ao Glucantime ( $15.2 \pm 1.3$ ). Os autores ressaltam que os resultados encorajam o desenvolvimento de novos antiparasitários à base de prata, que sejam mais específicos e eficazes e com menor toxicidade para as células hospedeiras.

Outro estudo que corrobora com o potencial antileishmania de diferentes complexos de prata é descrito por Espuri *et al.* (2019) que sintetizou os complexos  $[Ag(phen)(imzt)]NO_3$ ,  $[Ag(phen)(imzt)]CF_3SO_3$ ,  $[Ag(phen)_2](BF_4) \cdot H_2O$  e  $[Ag_2(imzt)_6](NO_3)_2$  (imzt=imidazolidine-2-thione). Os resultados da atividade antileishmania *in vitro*, apontaram que o complexo  $[Ag_2(imzt)_6](NO_3)_2$  apresentou-se mais promissor contra as formas promastigota e amastigota de *L.*

*amazonensis* (CI<sub>50</sub> 4,67e 1,88 µM, respectivamente), com resultado semelhante ao da Anfotericina B (5,10 e 1,30 µM). Além disso, esse complexo apresentou menor toxicidade (CI<sub>50</sub> 94,06 µM) quando comparado a anfotericina B (27,05 µM) em macrófagos peritoneais murinos.

No estudo *in vivo*, Espuri *et al.* (2019), também demonstrou que animais infectados tratados com (25 mg/kg/dia) do complexo [Ag<sub>2</sub>(imzt)<sub>6</sub>](NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> apresentaram menor número de amastigotas de *L. (L.) infantum chagasi* no fígado e baço quando comparado ao grupo não tratado. Assim, os autores concluem que este composto pode representar uma droga potencialmente nova para o tratamento da leishmaniose.

Atualmente, observa-se que há poucos estudos sendo realizados com diferentes complexos de Ag, entretanto, nos estudos analisados, é perceptível que os complexos testados apresentaram atividade promissora, dessa forma, é necessário que os estudos que obtiveram resultados promissores *in vitro* sejam realizados *in vivo* para verificar o potencial desses complexos e que novos estudos sejam realizados visando desenvolver novos complexos de Ag com diferentes ligantes em busca de uma droga mais eficaz e menos tóxica.

## COMPLEXOS DE VANÁDIO

O vanádio (Va) é um metal de transição conhecido principalmente por suas propriedades assemelharem-se à insulina, entretanto, sabe-se que o Va está presente em todos os organismos vivos e que os complexos de Va foram relatados como drogas de alta atividade contra uma variedade de tripanossomatídeos, incluindo espécies de *Leishmania* (Machado *et al.* 2015).

Considerando essas características Machado *et al.* (2015) realizou um estudo com o derivado de estilbeno (H<sub>2</sub>Salophen) e seu complexo de vanádio (VOSalophen) para averiguar a atividade *in vitro* antileishmania em formas promastigotas e amastigotas de *L. amazonensis* e os resultados demonstraram que o VOSalophen apresentou atividade em promastigotas e amastigotas (CI<sub>50</sub> de 6,65 e 3,51 µM, respectivamente) superior a Miltefosina (CI<sub>50</sub> 21,39 e 4,15, respectivamente) e inferior a Anfotericina B (CI<sub>50</sub> 0,15 e 0,18 µM). Com relação à toxicidade e seletividade em células de mamíferos,

VOSalophen não causou danos significativos *in vitro* aos eritrócitos humanos e foi mais destrutivo para as formas amastigotas do que para macrófagos.

Em continuidade ao estudo anterior, Machado *et al.* (2017) demonstraram que a concentração de 75 µg/Kg de VOSalophen reduziu o tamanho da lesão em 21,18% e em 86,58% a carga parasitária em patas de camundongos infectados com *L. amazonensis*, além disso, os animais não apresentaram danos hepáticos.

Percebe-se que o desenvolvimento de complexos de Va tem sido pouco explorado quanto a sua atividade antileishmania, entretanto, os únicos artigos disponíveis apresentam resultados encorajadores para que novos estudos sejam realizados.

## COMPLEXOS DE ZINCO

O zinco (Zn) é um metal de transição que tem capacidade de se complexar com aminoácidos, peptídeos e nucleotídeos e tem afinidade com grupos tióis e hidrogênio. Sabe-se que esse elemento tem funções biológicas essenciais (Mafra e Cozzolino 2004) e estudos tem buscado investigar a potencialidade do Zn complexado para o tratamento da leishmaniose cutânea.

O estudo de Reddy *et al.* (2017) avaliou a atividade antileishmania contra *L. amazonensis* de novos quelantes de metais amino e iminopiridil e seus derivados glicosilados em complexos de Zn. Os complexos testados apresentaram atividade antileishmania ( $CI_{50} > 18,4$  e  $> 10$  µM) inferior a Anfotericina B ( $CI_{50}$  0,012 e 3,11µM) em formas promastigotas e amastigotas, respectivamente. Entretanto, ambos os complexos apresentaram menor citotoxicidade em células RAW ( $CI_{50} > 196,1$ µM) quando comparado a Anfotericina B ( $CI_{50}$  37,4 µM).

No estudo de Méndez-Arriaga *et al.* (2020) o complexo  $[Zn(dntp)_2(H_2O)_4](NO_3)_2$  (dntp = 5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine) também apresentou menor eficácia ( $CI_{50}$  568,2 µM) quando comparado ao Glucantime ( $CI_{50}$  25,6 µM) e menor citotoxicidade em células macrófagos J774.2 ( $CI_{50}$  542,5 µM) quando comparado ao Glucantime ( $CI_{50}$  15,2 µM).

Os dados apresentados quanto a investigação do potencial dos complexos de Zn, sugerem que apesar de não serem tóxicos a célula

hospedeira os complexos não apresentaram atividade antileishmania superior aos fármacos preconizados para o tratamento de leishmaniose tegumentar, assim, é essencial que novos estudos sejam realizados utilizando diferentes ligantes.

## OUTROS COMPLEXOS

Finalmente, oferecemos alguns outros exemplos de complexos metálicos que estão sendo investigados quanto a possível atividade antileishmania.

No estudo de Méndez-Arriaga *et al.* (2020) foram testados *in vitro* os complexos  $[\text{Co}(\text{dntp})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{NO}_3)_2$  e  $[\text{Ni}(\text{dntp})_2(\text{H}_2\text{O})_4](\text{NO}_3)_2$  e verificou-se que contra as formas promastigotas de *L. braziliensis* ambos os complexos apresentaram atividade inferior ( $\text{CI}_{50}$  87,8 e 51,9  $\mu\text{M}$ , respectivamente) quando comparado ao Glucantime ( $\text{CI}_{50}$  25,6  $\mu\text{M}$ ). Espinosa *et al.* (2020) sintetizou complexos de ouro (I) por reação  $[\text{Au}(\text{PEt}_3)\text{Cl}]$  e  $[\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}]$  com ligantes derivados de  $\delta$ -D-gluconolactona e avaliou quanto a atividade antileishmania *in vitro* em formas amastigotas de *L. braziliensis*. Os resultados demonstraram que os complexos sintetizados foram capazes de inibir a proliferação de amastigotas em macrófagos com valores médios de  $\text{CI}_{50}$  de 3  $\mu\text{M}$ , enquanto que a Miltefosina apresentou  $\text{CI}_{50}$  de 6,68  $\mu\text{M}$  e a Anfotericina B apresentou 0,12  $\mu\text{M}$ . Os complexos de ouro (I) apresentaram uma citotoxicidade média de  $\text{CI}_{50}$  16,40  $\mu\text{M}$  em macrófagos hospedeiros THP-1, enquanto que a Miltefosina e a Anfotericina apresentaram  $\text{CI}_{50}$  39,08 e 12  $\mu\text{M}$ , respectivamente.

Um complexo de platina,  $[\text{PtCl}(\text{TMP})(\text{PPh}_3)_2]\text{PF}_6$ , foi estudado por Silva *et al.* (2020) e apresentou-se menos potente contra a proliferação de promastigota e amastigota ( $\text{CI}_{50}$  3,6 e 6,6  $\mu\text{M}$ ) de *L. amazonensis* do que a droga de referência anfotericina B ( $\text{CI}_{50}$  0,09 e 0,04  $\mu\text{M}$ ) e menos citotóxico ( $\text{CC}_{50}$  17,8  $\mu\text{M}$ , SI 4,9) em comparação com a anfotericina B ( $\text{CC}_{50}$  3,3  $\mu\text{M}$ , SI 36,6).

E Velásquez *et al.* (2017) relatou a avaliação de um complexo ciclopaladado binuclear contendo Pd (II) e N, N = -dimetilbenzilamina (Hdmba) contra *L. amazonensis*. Apesar do composto  $[\text{Pd}(\text{dmba})(-\text{N}_3)]_2(\text{CP}_2)$  inibir o crescimento de promastigota (50% de inibição concentração,  $\text{CI}_{50}$  13,2  $\mu\text{M}$ ) e diminuir a proliferação de amastigotas em macrófagos incubados *in vitro* ( $\text{CI}_{50}$  10,2  $\mu\text{M}$ ), a atividade do

complexo não é tão eficaz quanto aos tratamentos padrão pentamidina e anfotericina B. Entretanto, apresenta menor citotoxicidade ( $CC_{50}$  506  $\mu$ M) quando comparado aos controles pentamidina ( $CC_{50}$  35,7  $\mu$ M) e anfotericina B ( $CC_{50}$  23,1  $\mu$ M). Nos ensaios *in vivo* o complexo [Pd(dmba)(-N<sub>3</sub>)]<sub>2</sub>(CP<sub>2</sub>) reduziu em 80% a carga parasitária de camundongos infectados com *L. amazonensis* quando comparado ao controle negativo.

Por meio das análises, percebe-se que diversos metais estão sendo avaliados quanto ao potencial antileishmania, principalmente *in vitro*, entretanto, pouco dos complexos apresentados possuem maior eficácia que os tratamentos preconizados para a leishmaniose tegumentar americana. Além disso, é visível que todos os complexos apresentados possuem menor toxicidade quando comparados aos tratamentos preconizados. Assim, verifica-se que ainda há necessidade de averiguar o desenvolvimento de complexos que consigam associar baixa toxicidade e maior eficácia antileishmania.

De um modo geral, é importante ressaltar que pouquíssimos estudos avaliam os complexos em modelos experimentais *in vivo*, dessa forma, não é possível determinar se os resultados *in vitro* são expressos em ensaios pré-clínicos.

## CONCLUSÃO

A leishmaniose tegumentar permanece como uma doença endêmica em diversos países, sendo considerada um problema de saúde pública e os tratamentos atualmente preconizados são tóxicos, longos e apresentam resistência parasitária, sendo essencial que novas drogas para o tratamento da leishmaniose tegumentar sejam descobertas.

Nesse contexto, os metais podem ser fortes candidatos visto que diversos metais são essenciais ao metabolismo e vários complexos metálicos apresentam baixa toxicidade. Entretanto, é necessário que seja realizado estudos mais aprofundados quanto ao design de ligantes, para que os complexos metálicos possam exibir baixa toxicidade e maior eficácia na atividade antileishmania.

Nesta revisão buscamos apresentar alguns dos complexos metálicos e ligantes que já foram estudados com o intuito de que futuras pesquisas possam ter um direcionamento para o desenvolvimento de metalofármacos mais eficazes contra a leishmaniose tegumentar.

### Conflitos de Interesse

Os autores declaram que não há nenhum conflito de interesse.

### Financiamento

Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento no setores públicos, comerciais ou sem fins lucrativos.

## REFERÊNCIAS

1. Alemayehu, Bereket e Mihiretu Alemayehu. 2017. “Leishmaniasis: A Review on Parasite, Vector and Reservoir Host”. *Health Science Journal* 11:1-6. DOI: 10.21767/1791-809X.1000519.
2. Arndt, Anderson, Cleber W. Liria, Jenicer K.U. Yokoyama-Yasunaka, Terêsa Machini M., Sílvia R. B. Uliana e Breno P. Espósito. 2017. “New iminodibenzyl derivatives with anti-leishmanial activity”. *Journal of Inorganic Biochemistry* 172: 9-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.04.004>.
3. Barry, Nicolas PE e Peter J. Sadler. 2013. “Challenges for metal in medicine: how nanotechnology may help to shape the future”. *ACS nano* 7, no 7:5654-5659. <https://doi.org/10.1021/nn403220e>.
4. Bastos, M. Macedo, Lucas V.B. Hoelz, Núbia Boechat e Andressa P. de Oliveira. 2016. “Quimioterapia Antileishmania: Uma Revisão da Literatura”. *Revista Virtual de Química* 8, no 6:2072-2104. <http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20160139>.
5. Blanco, Vinicius R. e Nailton M. Nascimento-Júnior. 2017. “Leishmaniose: Aspectos gerais relacionados com a doença, o ciclo do parasita, fármacos disponíveis, novos protótipos e vacinas”. *Revista Virtual de Química* 9, no 3:861-876. <http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20170055>.
6. Bradford, Seth. e Cowan, J. A. 2014. “From Traditional Drug Design to Catalytic Metalodrugs: A Brief History of the Use of Metals in Medicine”. *Metalodrugs* 114, no 8: 4540-4563. <http://dx.doi.org/10.2478/medr-2014-0002>.
7. Brasil. Ministério Da Saúde. “Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana”. 2 ed. Brasília. 2017. Disponível em: [http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_leishmaniose\\_tegumentar.pdf](http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf). Acesso em: 3 jun. 2021.
8. Chagas, A.F. da Silva, Marina Porchia, Francesco Tisato, Pauline de F. Soldera, Claudia D.C. Wyrepkowski, Maricleide de F. Naiff e Antonia M.R. Franco. 2021. “In vitro evaluation of antileishmanial activity of copper (I) complexes”. *Acta Brasiliensis* 5, no 1:1-6. <http://dx.doi.org/10.22571/2526-4338474>.
9. Costa, Mônica S., Yasmim G. Gonçalves, Débora C.O. Nunes, Danielle R. Napolitano, Pedro I.S. Maia, Renata S. Rodrigues, Veridiana M. Rodrigues, Gustavo V. Poelhsitz e Kelly A.G. Yoneyama. 2017. “Anti-Leishmania activity of new ruthenium(II) complexes: Effect on parasite-host interaction”. *Journal of Inorganic Biochemistry* 175: 225-231. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.07.023>.



10. Ercole, F. Falci, Laís S. de Melo e Carla L.G.C Alcoforado. 2014. “Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática”. *REME* 18, no 1:1-260. <http://www.dx.doi.org/10.5935/1415-2762.20140001>.
11. Espinosa, A. Villasenor, Danilo de S. Costa, Luiza G. Tunes, Rubens L. do Monte-Neto, Richard M. Grazul, Mauro V. de Almeida e Heveline Silva. 2021. “Anticancer and antileishmanial in vitro activity of gold(I) complexes with 1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione ligands derived from  $\delta$ -D-gluconolactone “. *Chemical Biology & Drug Design* 97 (1): 41-50. doi: 10.1111 / cbdd.13757.
12. Espuri, P. Ferreira, Larissa L. dos Reis, Eduardo de F. Peloso, Vanessa S. Gontijo, Fábio A. Colombo, Juliana B. Nunes, Carine Er. de Oliveira *et al.* 2019. “Synthesis and evaluation of the antileishmanial activity of silver compounds containing imidazolidine-2-thione”. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* 24: 419-432. <https://doi.org/10.1007/s00775-019-01657-2>.
13. Esteban-Parra, Gines M., Jose M. Mendez-Arriaga, Antonio Rodriguez-Dieguez, Miguel Quiros, Juan M. Salas e Manuel Sanchez-Moreno. 2019. “High antiparasitic activity of silver complexes of 5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo [1,5 a]pyrimidine”. *Journal of Inorganic Biochemistry* 201:110810. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110810>.
14. Fandzloch, M., José M. Méndez Arriaga, Manuel Sánchez-Moreno, Andrzej Wojtczak, Julia Jezierska, Jerzy Sitkowski, Joanna Wiśniewska, Juan Manuel Salas e Iwona Łakomska. 2017. “Strategies for overcoming tropical disease by ruthenium complexes with purine analog: Application against Leishmania spp. and Trypanosoma cruzi”. *Journal of Inorganic Biochemistry* 176: 144-155 <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.08.018>.
15. Galati, Eunice AB, Fredy Galvis-Ovallos, Phillip Lawyer, Nicole Léger e Jérôme Depaquit. 2017. “An illustrated guide for characters and terminology used in descriptions of Phlebotominae (Diptera, Psychodidae)”. *Parasite Journal* 24, no 26:1-35. <https://doi.org/10.1051/parasite/2017027>.
16. Krupanidhi, S., Sreekumar, A., Sanjeevi, C. B. 2008. “Copper & biological health”. *Indian Journal of Medical Research* 128:448-461. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19106440/>.
17. Machado, P. de Almeida, Vinicius Z. Mota, Ana C. de L. Cavalli, Gustavo S. G. de Carvalho, Adilson D. da Silva, Jacy Gameiro, Alexandre Cuin e Elaine S. Coimbra. 2015. “High selective Antileishmanial activity of vanadium complex with stilbene derivative”. *Acta Tropica* 148:120-127. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.04.018>.
18. Machado, Patrícia de A., Jessica O. F. Morais, Gustavo S. G. Carvalho, Wallace P. Lima, Gilson C. Macedo, Elizandra A. Britta, Celso V. Nakamura, Adilson D. da Silva, Alexandre Cuin e Elaine S. Coimbra. 2017. “VOSalophen: a vanadium complex with a stilbene derivative induction of apoptosis, autophagy, and efficiency in experimental cutaneous leishmaniasis”. *Journal Biology Inorganic Chemistry* 22, no 6: 929-939. <https://doi.org/10.1007/s00775-017-1471-2>
19. Mafra, Denise e Sílvia M. F. Cozzolino. 2004. “Importância do zinco na nutrição humana”. *Brazilian Journal of Nutrition* 17, no 1:79-87. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732004000100009>

20. Magner, L. 2005. "Native Civilizations and Cultures of the Americas. A History of Medicine". Taylor & Francis Group, LLC, Boca Raton. Disponível em: <https://pt.slideshare.net/ankitabali1/a-history-of-medicine-2nd-ed-l-magner-taylor-and-francis-2005-ww>. Acesso em: 3 jun. 2021.
21. Malkin, Richard e Bo G. Malmström 1970. "The state and function of copper in biological systems". *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology* 33:178-239. <https://doi.org/10.1002/9780470122785.ch4>.
22. Medici, Serenella, Massimiliano Peana, Valeria M. Nurchi e Maria A. Zoroddu. 2019. "Medical Uses of Silver: History, Myths, and Scientific Evidence". *Journal of Medicinal Chemistry* 62, no 13:5923–5943. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01439>.
23. Méndez-Arriaga, J. M., I. Oyarzabal, G. Escolano, A. Rodríguez-Diéguez, M. Sánchez-Moreno e J.M. Salas. 2018. "In vitro leishmanicidal and trypanocidal evaluation and magnetic properties of 7-amino-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine Cu(II) complexes". *Journal Biology Inorganic Chemistry* 180: 26-32. doi: 10.1016 / j.jinorgbio.2017.11.027.
24. Méndez-Arriaga, José M, Antonio Rodríguez-Diéguez e Manuel Sánchez-Moreno. 2020. "In vitro leishmanicidal activity of copper (II) 5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo [1,5-a]pyrimidine complex and analogous transition metal series". *Polyhedron* 176:117242. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.114272>.
25. Miranda, Victor M. Monica S. Costa. Silvana Guilardi. Antonio E. H. Machado, Javier A. Ellena, Kelly A.G. Tudini e Gustavo V. Poelhsitz. "In vitro leishmanicidal activity and theoretical insights into biological action of ruthenium (II) organometallic complexes containing anti-inflammatories". *Biometals* 31, no 6:1003-1017. doi: 10.1007 / s10534-018-0145-z.
26. Mjos, K. Dralle e Chris Orvig. 2014. "Metallo drugs in Medicinal Inorganic Chemistry". *Chemical Reviews*, 114, no 8:4540-4563. <https://doi.org/10.1021/cr400460s>.
27. Nascimento, N. R. Falcão do, Francisco L.N. de Aguiar, Cláudia F.S., Angélica M.L. Costa, Daiana de J. Haroim, Kátia da S. Calabrese, Fernando Almeida-Souza, Eduardo H.S. de Sousa, et al. 2019. "In vitro and in vivo leishmanicidal activity of a ruthenium nitrosyl complex against Leishmania (Viannia) braziliensis". *Acta Tropica* 192:61-65. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.01.021>.
28. Patz, JA, TK Graczyk, N Geller e AY Vittor. 2000. "Effects of environmental change on emerging parasitic diseases". *International Journal for Parasitology* 30:1395-1405. [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(00\)00141-7](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(00)00141-7).
29. Reddy, Andrew, Leandro Stefano Sangenito, Arthur de Azevedo Guedes, Marta Helena Branquinho, Kevin Kavanagh, John McGinley, Andre Luis Souza dos Santos e Trinidad Velasco-Torrijos. 2013. "Glycosylated Metal Chelators as Anti-Parasitic Agents with Tunable Selectivity". *Dalton Transactions* 46, no 16:5297-5307. doi: 10.1039 / c6dt04615k.
30. Rohousova, Iva, Dalit Talmi-Frank, Tatiana Kostalova, Nikola Polanska, Tereza Lestinova, Aysheshm Kassahun, Daniel Yasur-Landau et al. 2015. "Exposure to Leishmania spp. and sand flies in domestic animals in

- northwestern Ethiopia”. *Parasites & Vectors* 8:1-10. <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs13071-015-0976-1>.
31. Sabino, Gustavo Levendoski. 2014. “Investigação da Reatividade de complexos metálicos com ligantes bases de Schiff frente a infecções parasitárias”. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 2014. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/46/46136/tde-21012015-085103/pt-br.php>. Acesso em: 3 jun. 2021.
32. Silva, Giovani L. Silva, Julia S.M. Dias, Henrique V.R. Silva, Jessica da S. Teixeira, Ijaniel R.B. de Souza, Elisalva T. Guimaraes, Diogo R. de M. Moreira, Milena B.P. Soares, Marilia I.F. Barbosa e Antonio C. Doriguetto. 2020. “Synthesis, crystal structure and leishmanicidal activity of new trimethoprim Ru(III), Cu(II) and Pt(II) metal complexes”. *Journal of Inorganic Biochemistry* 205:111002. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2020.111002>.
33. Thompson, K. H. e ORVIG, C. 2006. “In Concepts and Models in Bioinorganic Chemistry”. John Wiley- VCH: Weinheim, Germany.
34. Velásquez, Angela M. Arenas, Willian C. Ribeiro, Vutey Venn, Silvia Castelli, Mariana S. de Camargo, Renata P. de Assis, Rodrigo A. de Souza, *et al.* 2017. “Efficacy of a Binuclear Cyclopalladated Compound Therapy for Cutaneous Leishmaniasis in the Murine Model of Infection with *Leishmania amazonensis* and Its Inhibitory Effect on Topoisomerase 1B”. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 25;61, no 8:e00688-17. doi: 10.1128/AAC.00688-17.
35. WHO. World Health Organization. 2021. “Leishmaniasis”. [https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1).