

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS**

**TATIELY RIBEIRO KUSUMOTA**

**YASMIN DANY ABDU**

**POTENCIALIDADES DO USO DO CICLOPIROX OLAMINA NO  
TRATAMENTO DE DOENÇAS PARASITÁRIAS**

**ALFENAS-MG  
2025**

**TATIELY RIBEIRO KUSUMOTA**

**YASMIN DANY ABDU**

**POTENCIALIDADES DO USO DO CICLOPIROX OLAMINA NO  
TRATAMENTO DE DOENÇAS PARASITÁRIAS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, pela Universidade Federal de Alfenas.

Orientador: Prof. Dr. Marcos José Marques

**ALFENAS-MG  
2025**

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas  
Biblioteca Central

Kusumota, Tatiely Ribeiro .

Potencialidades do uso do Ciclopirox Olamina no tratamento de doenças parasitárias / Tatiely Ribeiro Kusumota, Yasmin Dany Abdou. - Alfenas, MG, 2025.

32 f. : il. -

Orientador(a): Marcos José Marques.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) -  
Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2025.

Bibliografia.

1. Ciclopirox Olamina. 2. Reposicionamento de fármacos . 3. Doenças parasitárias. 4. Estresse oxidativo. 5. Quelante de ferro. I. Abdou, Yasmin Dany. II. Marques, Marcos José, orient. III. Título.

**TATIELY RIBEIRO KUSUMOTA**

**YASMIN DANY ABDOU**

**POTENCIALIDADES DO USO DO CICLOPIROX OLAMINA NO TRATAMENTO  
DE DOENÇAS PARASITÁRIAS**

O(A) Presidente da banca examinadora abaixo assina aprovação da Dissertação/Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Parasitologia.

Aprovada em: 07 de Julho de 2025

Assinatura:

Prof. Dr. Fabio Antonio Colombo  
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:

Prof. Me. Isabella Maria Monteiro de Souza  
Universidade Federal de Alfenas

Assinatura:

Prof. Dr. Marcos José Marques  
Universidade Federal de Alfenas

## AGRADECIMENTOS

Concluir este Trabalho de Conclusão de Curso representa mais do que um marco acadêmico; é o reflexo de uma trajetória construída com esforço, superação e o apoio essencial de pessoas que caminharam conosco até aqui.

Agradecemos, em primeiro lugar, aos nossos pais, que mesmo à distância sempre foram nosso alicerce. Obrigado por todo amor, incentivo, pelas palavras de força nos momentos difíceis e por acreditarem em nossos sonhos mesmo quando pareciam distantes. A saudade diária só reforçou o quanto somos gratos por tudo que nos proporcionaram.

Aos nossos irmãos, que com gestos simples, mensagens carinhosas e presença constante, mesmo que virtual, nos fizeram sentir acolhidos e motivados a seguir em frente.

Aos nossos amigos, que se tornaram uma família fora de casa, agradecemos por cada palavra de encorajamento, por dividirem conosco os desafios da graduação, por estarem presentes nas horas boas e, principalmente, nas mais difíceis. O apoio de vocês fez toda a diferença.

Um agradecimento especial ao nosso orientador, Professor Marcos José Marques, por sua dedicação, paciência e orientação ao longo de todo este processo. Sua escuta atenta, seus conselhos e seu olhar crítico foram fundamentais para a construção deste trabalho. Obrigado por acreditar no nosso potencial e por nos guiar com tanto profissionalismo e sensibilidade. A todos que, de alguma forma, contribuíram para essa conquista, deixamos aqui nossa mais sincera gratidão.

## RESUMO

As parasitoses representam um grave problema de saúde pública mundial, especialmente em regiões com condições socioeconômicas desfavoráveis, onde o acesso a tratamentos eficazes é limitado. O reposicionamento de fármacos consiste na busca de novas indicações terapêuticas para medicamentos já existentes, reduzindo custos e tempo no desenvolvimento de novos tratamentos. Essa estratégia é especialmente importante no combate às doenças parasitárias, que frequentemente atingem populações em situação de vulnerabilidade, com acesso limitado a terapias modernas e eficazes. O trabalho realizado teve como tema a potencialidade do reposicionamento do fármaco Ciclopirox Olamina (CPX), um agente antifúngico derivado da hidroxipiridona, no tratamento de diversas doenças parasitárias de grande relevância em saúde pública, como encefalite amebiana granulomatosa, leishmaniose, malária, esquistossomose e toxoplasmose. O CPX possui um mecanismo de ação diferenciado, baseado principalmente na quelação de metais essenciais, como o ferro ( $Fe^3$ ), elemento fundamental para diversos processos metabólicos dos parasitas. Esse mecanismo interfere diretamente na atividade de enzimas vitais, como a catalase e a peroxidase, além de afetar a integridade das membranas celulares, o metabolismo energético e o DNA dos agentes infecciosos. Nos estudos com *Leishmania sp.*, o CPX inibiu enzimas relacionadas ao metabolismo do parasita e induziu estresse oxidativo, levando à sua morte. Na esquistossomose, o fármaco foi capaz de inibir a produção do grupo heme, fundamental para o metabolismo do *Schistosoma mansoni*, resultando em alterações morfológicas, redução da motilidade e danos celulares. Na encefalite amebiana granulomatosa, uma infecção grave e de difícil tratamento, estudos preliminares apontaram o CPX como uma possível alternativa terapêutica, embora o mecanismo de ação ainda não esteja completamente elucidado. Da mesma forma, pesquisas sobre o uso do CPX na malária demonstraram que o fármaco atua na inibição da enzima deoxyhypusine hydroxylase (DOHH), envolvida na ativação de proteínas cruciais para a proliferação do *Plasmodium falciparum*, principal agente causador da forma mais grave da doença. Em relação à toxoplasmose, o CPX tem sido investigado como alternativa no tratamento da forma crônica cerebral, devido ao seu amplo espectro de ação e baixa toxicidade comparada às terapias convencionais. Apesar dos resultados promissores, os estudos ainda são

preliminares e experimentais, sendo necessária a realização de mais pesquisas para comprovar a eficácia e segurança do CPX no tratamento de parasitoses. A continuidade dessas investigações poderá ampliar as opções terapêuticas disponíveis, especialmente em um cenário de crescente resistência aos medicamentos atualmente utilizados no combate a essas doenças.

**Palavras-chave:** ciclopirox olamina (cpx); reposicionamento de fármacos; doenças parasitárias; encefalite amebiana granulomatosa; leishmaniose; malária; esquistossomose; toxoplasmose; estresse oxidativo; quelante de ferro.

## ABSTRACT

Parasitic diseases represent a serious global public health issue, particularly in regions with unfavorable socioeconomic conditions where access to effective treatments is limited. Drug repositioning refers to the search for new therapeutic indications for already existing medications, thereby reducing costs and time in the development of new treatments. This strategy is especially important in combating parasitic diseases, which often affect vulnerable populations with limited access to modern and effective therapies. The present study focused on the potential of repositioning the drug Ciclopirox Olamine (CPX), an antifungal agent derived from hydroxypyridone, for the treatment of several parasitic diseases of great relevance to public health, such as granulomatous amoebic encephalitis, leishmaniasis, malaria, schistosomiasis, and toxoplasmosis. CPX has a distinct mechanism of action, mainly based on the chelation of essential metals such as iron ( $\text{Fe}^{3+}$ ), a fundamental element for various metabolic processes of parasites. This mechanism directly interferes with the activity of vital enzymes, such as catalase and peroxidase, and also affects the integrity of cell membranes, energy metabolism, and the DNA of infectious agents. In studies with *Leishmania* spp., CPX inhibited enzymes related to the parasite's metabolism and induced oxidative stress, leading to its death. In schistosomiasis, the drug was able to inhibit the production of the heme group, which is essential for the metabolism of *Schistosoma mansoni*, resulting in morphological alterations, reduced motility, and cellular damage. In granulomatous amoebic encephalitis, a severe and difficult-to-treat infection, preliminary studies have pointed to CPX as a potential therapeutic alternative, although its mechanism of action has not yet been fully elucidated. Similarly, research on the use of CPX in malaria has shown that the drug acts by inhibiting the enzyme deoxyhypusine hydroxylase (DOHH), which is involved in the activation of proteins crucial for the proliferation of *Plasmodium falciparum*, the main causative agent of the most severe form of the disease. Regarding toxoplasmosis, CPX has been investigated as an alternative for treating the chronic cerebral form of the disease, due to its broad-spectrum activity and lower toxicity compared to conventional therapies. Despite promising results, current studies are still preliminary and experimental, and further research is needed to confirm the efficacy and safety of CPX in the treatment of parasitic diseases. The continuation of these investigations may expand the available therapeutic options,

especially in a context of growing resistance to the drugs currently used to fight these diseases.

**Keywords:** ciclopirox olamine (cpx); drug repurposing; parasitic diseases; granulomatous amoebic encephalitis; leishmaniasis; malária; schistosomiasis; toxoplasmosis; oxidative stress; iron chelator.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Resumo dos resultados obtido por análise dos artigos .....	<b>22</b>
---	-----------

## LISTA DE SIGLAS

CPX	Ciclopirox Olamina
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DOHH	Deoxyhypusine Hydroxylase
EAG	Encefalite Amebiana Granulomatosa
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
Fe <sup>3+</sup>	Íon Ferro Trivalente
LV	Leishmaniose visceral
PCR	Reação em cadeia da Polimerase
RDTs	Teste de Diagnóstico Rápido
RIFI	Reação de Imunofluorescência Indireta
SNC	Sistema Nervoso Central

## LISTA DE ABREVIACOES

<i>B. mandrillaris</i>	<i>Balamuthia mandrillaris</i>
<i>L. donovani</i>	<i>Leishmania donovani</i>
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. Knowles</i>	<i>Plasmodium knowles</i>
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. ovale</i>	<i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
<i>S. mansoni</i>	<i>Schistosoma mansoni</i>
<i>T. gondii</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>

## LISTA DE SÍMBOLOS

® Marca Registrada

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>2 OBJETIVO</b>	<b>18</b>
<b>2.1 OBJETIVO GERAL</b>	<b>18</b>
<b>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>18</b>
<b>3 METODOLOGIA</b>	<b>19</b>
<b>4 RESULTADOS</b>	<b>21</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b>	<b>24</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b>	<b>29</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>30</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças parasitárias representam um dos maiores desafios à saúde pública mundial, responsáveis por elevada morbidade e mortalidade, especialmente em países em desenvolvimento. Estima-se que parasitas protozoários causadores de infecções humanas sejam responsáveis por mais de um milhão de mortes por ano, afetando bilhões de pessoas e gerando impactos econômicos e sociais expressivos (LOZANO et al., 2012; MURRAY et al., 2012).

A encefalite amebiana granulomatosa (EAG) é uma infecção rara e frequentemente fatal do sistema nervoso central (SNC), causada por amebas de vida livre, principalmente *Acanthamoeba spp.* e *Balamuthia mandrillaris*. Essas amebas são amplamente distribuídas no ambiente, presentes em água doce, solo e ar, e podem infectar tanto indivíduos imunocomprometidos quanto, em menor escala, pessoas imunocompetentes (MARIE; PETRI, 2023; BHOSALE; PARIJA, 2021).

A infecção ocorre geralmente pela entrada dos trofozoítos — forma infectante do parasita *Balamuthia mandrillaris* — através de lesões cutâneas, mucosas ou por inalação, disseminando-se posteriormente pela corrente sanguínea até o SNC. Uma vez no sistema nervoso, os parasitas provocam a formação de abscessos, granulomas e áreas de necrose cerebral, resultando em graves danos neurológicos (COPE et al., 2018; DZIKOWIEC et al., 2018). Os sintomas da EAG são inespecíficos e podem incluir cefaleia persistente, febre baixa, distúrbios visuais, olfativos e gustativos, alterações comportamentais, irritabilidade e déficits neurológicos focais. Em casos mais graves, há aumento da pressão intracraniana, convulsões, coma e morte (KOT; ŁANOCHA-ARENDARCZYK; KOSIK-BOGACKA, 2021). O diagnóstico da EAG é complexo e, frequentemente, tardio. Exames de imagem, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, podem revelar lesões cerebrais sugestivas, mas a confirmação definitiva depende de biópsia tecidual, que permite a visualização dos trofozoítos e cistos das amebas (PANA; VIJAYAN; ANILKUMAR, 2020). Infelizmente, a maioria dos casos é diagnosticada apenas post mortem.

A leishmaniose é uma doença parasitária de grande impacto em saúde pública, causada por protozoários do gênero *Leishmania*. Apresenta ampla distribuição mundial, afetando principalmente países em desenvolvimento. Estima-se que ocorram entre 200 a 400 mil novos casos anuais de leishmaniose visceral, dos

quais cerca de 10% evoluem para óbito. No Brasil, a doença é considerada endêmica, com ciclos zoonóticos envolvendo o cão doméstico como principal reservatório e o flebotomíneo *Lutzomyia longipalpis* como vetor de maior importância epidemiológica (WERNECK, 2016). A transmissão ocorre pela picada de fêmeas infectadas do mosquito-palha, e o ciclo de vida do parasita alterna entre duas formas: promastigota, no vetor, e amastigota, nos macrófagos do hospedeiro (CHAWLA et al., 2012). Os principais sintomas incluem febre prolongada, esplenomegalia, hepatomegalia, perda de peso, anemia e manifestações hemorrágicas. O diagnóstico é realizado por métodos imunológicos, como a Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) e testes rápidos, e por confirmação parasitológica, com a identificação de formas amastigotas em amostras de medula óssea, linfonodos ou baço (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [s.d.]).

A malária é uma das protozooses mais relevantes em termos de saúde pública, com alta incidência nas regiões tropicais e subtropicais. Estima-se que cerca de 40% da população mundial viva em áreas de risco, resultando em mais de 300 mil casos anuais somente no Brasil (GOMES et al., 2011). A doença é causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, sendo as espécies *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi* as principais responsáveis pelas infecções humanas. Dentre elas, *P. falciparum* está associado às formas mais graves e fatais da doença, especialmente devido à sua alta capacidade de desenvolver resistência aos antimaláricos (CHAKRABORTY, 2016). A transmissão ocorre através da picada da fêmea infectada do mosquito *Anopheles*. Após a infecção, o parasita passa por um ciclo hepático assintomático, seguido da fase eritrocitária, responsável pelos sintomas clínicos, que incluem febre intermitente, calafrios, mialgia, cefaleia, anemia e, nos casos mais graves, comprometimento do sistema nervoso central (FRANÇA et al., 2008). O diagnóstico é realizado preferencialmente pela visualização direta dos parasitas nos exames de gota espessa e esfregaço sanguíneo. Testes de diagnóstico rápido (RDTs) são úteis em áreas endêmicas, embora não substituam a confirmação por métodos laboratoriais (GOMES et al., 2011).

A toxoplasmose é uma zoonose de distribuição mundial, causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, um parasita intracelular obrigatório com baixa especificidade de hospedeiro. Estima-se que cerca de 60% da população mundial esteja infectada, embora a maioria dos casos seja assintomática. A infecção adquire maior relevância clínica em gestantes, recém-nascidos e pacientes

imunossuprimidos, nos quais pode assumir formas graves e potencialmente fatais (KRAVETZ; FEDERMAN, 2005). O ciclo de vida do *T. gondii* envolve felinos como hospedeiros definitivos e uma ampla variedade de vertebrados como hospedeiros intermediários. A transmissão ocorre por ingestão de carne crua ou mal passada contendo cistos teciduais, ingestão de água ou alimentos contaminados com oocistos, transmissão congênita, e, mais raramente, por transfusão sanguínea ou transplantes de órgãos (BRENER, 2015). Clinicamente, a toxoplasmose pode se apresentar de forma aguda ou crônica. Na fase aguda, os sintomas incluem linfadenopatia, febre, mialgia e, em casos mais graves, comprometimento ocular (retinocoroidite) ou neurológico (encefalite), especialmente em pacientes imunodebilitados. A forma crônica pode permanecer latente por anos, com risco de reativação em situações de imunossupressão, resultando em manifestações graves, como encefalite toxoplásmica (MILNE et al., 2020). O diagnóstico é baseado principalmente em testes sorológicos, como a Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) e o ELISA, que detectam anticorpos anti-Toxoplasma. A confirmação pode ser feita por técnicas parasitológicas, como a pesquisa direta do protozoário em líquidos orgânicos ou tecidos, e por métodos moleculares, como PCR, especialmente nos casos de toxoplasmose congênita (NEVES et al., 2019).

A esquistossomose mansônica é uma doença parasitária causada pelo trematódeo *Schistosoma mansoni*, amplamente disseminada em áreas tropicais e subtropicais, especialmente na África, América do Sul e Caribe. No Brasil, a doença é considerada endêmica em diversas regiões, sendo associada principalmente à precariedade de saneamento básico e ao contato frequente com águas contaminadas (FRANÇA et al., 2020). O ciclo de vida do *S. mansoni* envolve dois hospedeiros: o ser humano (definitivo) e o caramujo do gênero *Biomphalaria* (intermediário). A transmissão ocorre por meio da penetração ativa das cercárias através da pele humana durante o contato com água contaminada. Uma vez no organismo, os parasitas atingem o fígado e as veias do sistema porta, onde se tornam adultos, copulam e produzem ovos, perpetuando o ciclo infeccioso (REY, 2011). Clinicamente, a doença pode apresentar formas aguda e crônica. A fase aguda, conhecida como febre de Katayama, caracteriza-se por sintomas como febre, dor abdominal, cefaleia e manifestações alérgicas. Já a fase crônica está associada a complicações graves, como hipertensão portal, ascite, esplenomegalia e varizes esofágicas, podendo levar a quadros de hemorragia digestiva e óbito (BRENER,

2015). O diagnóstico é realizado principalmente por meio da identificação de ovos do parasita nas fezes, utilizando a técnica de Kato-Katz, que permite a quantificação da carga parasitária. Métodos moleculares, como PCR, são indicados para casos de baixa parasitemia, mas ainda não fazem parte da rotina de diagnóstico em áreas endêmicas (GUIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA, [s.d.]).

Apesar dos avanços na medicina, o tratamento dessas enfermidades ainda depende, em grande parte, de fármacos que apresentam eficácia limitada, toxicidade elevada e crescente incidência de resistência parasitária. Diante desse cenário, a busca por novas alternativas terapêuticas torna-se urgente.

Nesse contexto, o reposicionamento de fármacos surge como uma estratégia promissora. Trata-se da utilização de medicamentos já aprovados para outras indicações terapêuticas, o que reduz custos, encurtar o tempo de desenvolvimento de novas terapias e amplia as opções de tratamento, especialmente para populações vulneráveis com acesso restrito a medicamentos modernos (ANDREWS; FISHER; SKINNER-ADAMS, 2014).

Entre os fármacos com potencial para reposicionamento destaca-se o Ciclopirox Olamina (CPX). Originalmente desenvolvido como agente antifúngico, o CPX tem demonstrado atividade relevante contra diversos parasitas responsáveis por doenças de alta relevância em saúde pública, como a encefalite amebiana granulomatosa, leishmaniose, malária, esquistossomose e toxoplasmose.

Seu mecanismo de ação, baseado na quelação de metais essenciais como ferro ( $Fe^3$ ), interfere diretamente em processos metabólicos cruciais dos parasitas, afetando enzimas vitais, à integridade de membranas celulares, o metabolismo energético e o material genético dos agentes infecciosos.

Considerando esses aspectos, o presente trabalho propõe uma revisão integrativa sobre as potencialidades do CPX no tratamento das principais doenças parasitárias, evidenciando os avanços obtidos até o momento e as perspectivas futuras para sua aplicação terapêutica.

## **2. OBJETIVO**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar uma revisão integrativa sobre as potencialidades do uso de CPX no tratamento de doenças parasitárias.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1 Investigar o mecanismo de ação do CPX em diferentes parasitoses.
- 2 Avaliar as evidências científicas disponíveis da utilização do CPX como tratamento para parasitoses.

### 3. METODOLOGIA

O método de pesquisa adotado trata-se de uma revisão integrativa de literatura, de modo a reunir e analisar evidências científicas acerca do uso do CPX no tratamento de diferentes doenças parasitárias.

A revisão seguiu as etapas: seleção da questão norteadora, amostragem de artigos, extração dos dados, análise e síntese dos resultados e apresentação da revisão.

Desse modo, teve-se como pergunta norteadora: “Quais são as evidências científicas disponíveis sobre o potencial terapêutico do CPX no tratamento de diferentes parasitoses?”. O levantamento bibliográfico foi realizado por meio de pesquisa eletrônica, com a consulta à base de dados de livre acesso à literatura biomédica e de ciências da vida 'PubMed'. Não foi encontrado nenhum outro artigo relacionado ao tema em outro banco de dados. Além disso, um dos estudos foi obtido a partir de um trabalho de mestrado desenvolvido na Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG) com o título “Avaliação da eficácia da ciclopirox olamina no tratamento da toxoplasmose cerebral crônica *in vivo*”, estudado por Gabriel Carvalho Lambert, disponibilizado institucionalmente. Adicionalmente, realizou-se a busca reversa nas referências bibliográficas dos artigos selecionados, com o intuito de identificar estudos relevantes não recuperados nas buscas iniciais. A busca pelos artigos foi realizada por meio dos seguintes descritores e suas combinações, em português e inglês: “Ciclopirox olamina”, “Parasitoses”, “Parasitic diseases”, “CPX”, “Tratamento”, “Treatment”, “Reposicionamento de fármacos” e “Drug repositioning”. Adotou-se como critérios de inclusão: estudos científicos completos e originais, publicados em periódicos nacionais ou internacionais, nos idiomas português ou inglês, que abordassem o potencial terapêutico do CPX no tratamento de diferentes parasitoses. Além disso, foi incluído um trabalho acadêmico (trabalho de mestrado) obtido institucionalmente, por sua relevância e contribuição direta ao tema proposto.

Foram encontrados quatro artigos científicos e um trabalho de mestrado, cada um abordando o uso do CPX no tratamento de uma parasitose distinta, conforme descrito a seguir:

- Encefalite Amebiana Granulomatosa - Ahmad et al. (2013);
- Leishmaniose visceral - Chawla et al. (2012);
- Malária - Saeftel et al. (2006);

- Esquistossomose – Peak et al. (2010);
- Toxoplasmose – Gabriel Carvalho Lambert (2024).

A apresentação da revisão foi conduzida de maneira descritiva, abordando aspectos relacionados ao agente etiológico, formas de transmissão, manifestações clínicas, métodos diagnósticos, tratamento convencional e avaliando o potencial terapêutico do CPX no manejo de cada parasitose investigada.

#### 4. RESULTADOS

Para a presente revisão integrativa foram selecionados 4 artigos científicos e um trabalho de mestrado, que investigaram o reposicionamento do CPX como agente terapêutico contra doenças parasitárias, de grande importância para a saúde pública. Os estudos foram analisados com base no modelo experimental (in vitro e in vivo), mecanismo de ação proposto, alvos celulares e efeitos observados sobre os parasitas.

Com base nas análises dos trabalhos científicos selecionados, os efeitos observados nas parasitoses foram:

- Encefalite Amebiana Granulomatosa: Um estudo in vitro avaliou a ação do CPX contra *Balamuthia mandrillaris*, demonstrando que o fármaco por meio do seu mecanismo de ação baseado na quelação de ferro, foi capaz de inibir o crescimento do trofozoíto. Esse resultado indica um possível uso terapêutico do CPX na parasitose, embora mais estudos sejam necessários para confirmar sua eficácia.
- Leishmaniose: O estudo demonstrou que o CPX atua como quelante de metais essenciais para atividade parasitária, interferindo na atividade da enzima (DOHH), fundamental para a produção de proteínas indispensáveis para o funcionamento metabólico do parasita. O fármaco também leva a alterações no DNA do parasita *Leishmania donovani*, por meio de estresse oxidativo. Esses achados reforçam a utilização de CPX como possível uso terapêutico.
- Malária: O CPX demonstrou atividade contra *Plasmodium falciparum*, através da inibição da enzima DOHH, envolvida na atividade de proliferação do parasita, resultando no bloqueio do ciclo de propagação, sugerindo que o fármaco pode ser promissor como novo uso terapêutico.
- Toxoplasmose: Embora ainda não haja evidências da ação do CPX contra o *Toxoplasma gondii*, seu amplo espectro de atividade e seu principal mecanismo de ação baseado na quelação do ferro, indicam um potencial promissor terapêutico. Sua modificação na disponibilidade de ferro pode interferir no metabolismo do parasita, tornando-o um candidato viável para futuras pesquisas no tratamento da toxoplasmose.

- Esquistossomose: O CPX atua inibindo a produção do grupo heme, componente essencial para o metabolismo energético do *Schistosoma mansoni*. Essa interferência resulta em alterações morfológicas, redução da motilidade dos vermes e indução de estresse oxidativo. Tais efeitos reforçam o potencial do CPX como um candidato promissor em estratégias terapêuticas para o tratamento da esquistossomose.

Como observado, o CPX possui grande potencial terapêutico para as doenças parasitárias, sendo necessário novos estudos acerca da sua utilização em humanos.

A seguir foi exposto, um resumo dos resultados obtidos por meio da análise dos artigos selecionados.

QUADRO 1 - Resultados obtidos por análise dos artigos

ARTIGO	AUTOR	ANO	DOENÇA	RESULTADOS
The in vitro efficacy of antimicrobial agents against the pathogenic free living amoeba <i>Balamuthia mandrillaris</i>	Ahmad et al.	2013	Amebíase granulomatosa cerebral	O CPX demonstrou capacidade de inibir o crescimento dos trofozoítos, sugerindo um possível papel terapêutico.
A Unique Modification of the Eukaryotic Initiation Factor 5A Shows the Presence of the Complete Hypusine Pathway in <i>Leishmania donovani</i>	Chawla et al.	2012	Leishmaniose visceral	O CPX inibiu a atividade da enzima DOHH e induziu ao estresse oxidativo, causando danos ao DNA. Sendo assim, considerado um potencial alternativo terapêutico.
Piperidones with activity against <i>Plasmodium falciparum</i>	Saeftel et al.	2006	Malária	O CPX interferiu diretamente no ciclo reprodutivo do parasita, reduzindo sua capacidade de sobrevivência e propagação. Embora os resultados sejam promissores, ainda são necessários estudos clínicos para validar sua eficácia em humanos.

ARTIGO	AUTOR	ANO	DOENÇA	RESULTADOS
Avaliação da eficácia da Ciclopirox Olamina no tratamento da Toxoplasmose cerebral crônica in vivo	Gabriel Carvalho Lambert	2024	Toxoplasmose cerebral crônica	O CPX, por apresentar um amplo espectro de ação, baixa toxicidade e atuar como quelante de metais, tem potencial para interferir em processos metabólicos essenciais ao parasita. Sugerindo um possível papel terapêutico.
Development and validation of a quantitative, high throughput, fluorescent-based bioassay to detect <i>Schistosoma</i> viability	Peak et. al.	2010	Esquistossomose	O CPX inibiu a produção do grupo heme, o que leva a alterações morfológicas, redução da motilidade dos vermes e indução de estresse oxidativo. Esses efeitos comprometem a viabilidade dos parasitas, sendo considerado um candidato promissor para uso terapêutico

Fonte: Elaborado pelas autoras (2026).

## 5. DISCUSSÃO

O reposicionamento de fármacos é o processo de identificação de novos potenciais terapêuticos para fármacos existentes e a descoberta de terapias para doenças não tratadas. Essa estratégia, portanto, desempenha um papel importante na otimização do processo pré-clínico de desenvolvimento de novos fármacos, economizando tempo e custos em comparação com os processos tradicionais de descoberta de fármacos de novo. Também é conhecido como reposicionamento de medicamentos, reprofiling de medicamentos, redirecionamento de medicamentos, retarefa de medicamentos e troca terapêutica (JARADA; ROKNE; ALHAJJ, 2020).

Com isso, o reaproveitamento de fármacos consiste em encontrar novas indicações para fármacos já conhecidos e comercializados, utilizados em diversos contextos clínicos, ou compostos altamente caracterizados, apesar de poderem ser medicamentos com resultados insatisfatórios (PILLAIYAR et al., 2020).

Diante do exposto, o reposicionamento de medicamentos atraiu considerável atenção devido ao potencial para descobrir novos usos para medicamentos existentes e para desenvolver novos medicamentos em pesquisa e indústria farmacêutica, devido à sua eficiência em economizar tempo e custo em relação às abordagens tradicionais de desenvolvimento de novos medicamentos (ASHBURN; THOR, 2004) (PUSHPAKOM et al., 2018).

Essa estratégia se torna relevante no cenário da EAG, visto que, atualmente, não existe um tratamento efetivo e padronizado para a EAG. Os esquemas terapêuticos incluem o uso empírico de antifúngicos, antibacterianos, antivirais e corticoides, sem sucesso consistente. A combinação de fármacos como pentamidina, sulfadiazina, flucitosina e fluconazol tem sido utilizada de forma experimental, mas os índices de mortalidade permanecem elevados (BHOSALE; PARIJA, 2021). Diante da ineficácia dos tratamentos convencionais, o reposicionamento de fármacos desponta como uma alternativa promissora. Estudos *in vitro*, como o de Ahmad et al. (2013), investigaram o uso do CPX contra *B. mandrillaris*, explorando seu potencial de ação por meio da quelação de ferro, um elemento essencial para a sobrevivência e patogenicidade das amebas. Embora os resultados sejam preliminares, o CPX demonstrou capacidade de inibir o crescimento dos trofozoítos, sugerindo um possível papel terapêutico no manejo da EAG.

Torna-se necessário também a aplicação dessa estratégia para leishmaniose, cujo o tratamento padrão baseia-se no uso de antimoniais pentavalentes, como o antimoniato de meglumina (Glucantime®) e o estibogluconato de sódio (Pentostam®). Entretanto, esses fármacos apresentam elevada toxicidade, administração prolongada e crescente resistência parasitária. Como alternativa, a anfotericina B é empregada, embora seus efeitos colaterais graves e alto custo limitem a utilização (OLLIARO et al., 2005). De todas as drogas utilizadas no tratamento das leishmanioses, os antimoniais pentavalentes, devido ao seu uso extensivo, são aquelas cujos efeitos colaterais são mais conhecidos: relacionados à sua toxicidade cardíaca, hepática, pancreática e renal, além de sua toxicidade sobre o sistema músculo-esquelético. A segunda droga de escolha para o tratamento de LV é a anfotericina B. Ela é a mais potente das drogas antileishmania disponível, com efeito demonstrado tanto in vitro quanto in vivo. Na leishmaniose visceral, a anfotericina B foi usada pela primeira vez por Prata, em 1960 (PRATA, 1963). Os principais efeitos colaterais atribuídos à anfotericina B são bem conhecidos e incluem: febre, calafrio, cefaleia, astenia, dores musculares e articulares, vômitos e hipotensão, geralmente observados durante a infusão da droga (CHIA; POLLACK 1989; GIGLIOTTI et al., 1987). Nesse cenário, o reposicionamento de fármacos surge como uma importante estratégia. Estudos conduzidos por Chawla et al. (2012) demonstraram que o CPX, originalmente um antifúngico, exerce potente atividade contra *Leishmania donovani*. O CPX atua como quelante de metais essenciais, inibindo a atividade da enzima deoxyhypusine hydroxylase (DOHH), crucial para a síntese de proteínas vitais ao metabolismo parasitário. Além disso, o fármaco induz estresse oxidativo e promove danos diretos ao DNA do parasita, evidenciando-se como uma potencial alternativa terapêutica, especialmente diante do aumento da resistência aos tratamentos convencionais. Outro exemplo para o reposicionamento de fármacos é para a malária em que o tratamentos tradicionais envolvem uma variedade de fármacos, como as quinolinas (cloroquina, mefloquina), derivados da artemisinina, e combinações com antibióticos (sulfadoxina, doxiciclina). No entanto, esses esquemas enfrentam limitações, incluindo regimes complexos, efeitos colaterais severos e o aumento preocupante da resistência parasitária (CRAWLEY, 1999; WINSTANLEY, 2001). A resistência do *Plasmodium* aos antimaláricos é considerada o maior problema no controle da malária (CRAWLEY, 1999). O *P.*

*falciparum* desenvolveu resistência à cloroquina e à 4-aminoquinolina há mais de 50 anos. Atualmente, a resistência do *P. falciparum* se estende a muitos antimaláricos, incluindo a sulfadoxina associada à pirimetamina e à mefloquina, determinando o aparecimento de áreas em que a multirresistência a fármacos é predominante (WONGSRICHANALAI *ET AL.*, 2002). O desenvolvimento de multi-resistência aos antimaláricos determina a urgência de novos regimes de tratamento visando ao controle da propagação da doença (WILAIRATANA *ET AL.*, 2002). Buscando alternativas mais eficazes, estudos como o de Saeftel et al. (2006) avaliaram o uso do CPX no combate à malária. O CPX atua na inibição da enzima deoxyhypusine hydroxylase (DOHH), essencial para a ativação da proteína eIF-5A, envolvida na proliferação celular do *Plasmodium falciparum*. Essa intervenção afeta diretamente o ciclo reprodutivo do parasita, reduzindo sua capacidade de sobrevivência e propagação. Embora os resultados sejam promissores, ainda são necessários estudos clínicos para validar sua eficácia em humanos.

Situação semelhante ocorre na toxoplasmose, por conta do seu tratamento farmacológico ser eficaz apenas na fase aguda da doença, com uso de pirimetamina e sulfadiazina, associados ao ácido fólico para minimizar a toxicidade hematológica. Contudo, esses medicamentos apresentam efeitos colaterais severos e não são eficazes contra a forma crônica da infecção. A terapêutica em gestantes e imunossuprimidos requer cautela, devido à toxicidade das drogas e risco de teratogenicidade (SIQUEIRA-BATISTA et al., 2020). Buscando alternativas mais seguras e eficazes, estudos investigaram o reposicionamento do CPX para o tratamento da toxoplasmose, especialmente em sua forma crônica cerebral. O CPX, por apresentar um amplo espectro de ação, baixa toxicidade e atuar como quelante de metais, tem potencial para interferir em processos metabólicos essenciais ao parasita, afetando sua replicação e sobrevivência. Estudos *in vivo*, como o de Gabriel Carvalho Lambert, avaliaram essa abordagem, sugerindo que o CPX pode ser uma alternativa terapêutica promissora, embora ainda em fase experimental.

O reposicionamento também deve ser explorado na esquistossomose, cujo o tratamento convencional baseia-se no uso do praziquantel, considerado a droga de escolha por sua eficácia e baixo custo. No entanto, o praziquantel apresenta limitações importantes, como a necessidade de administração em dose única

elevada, efeitos colaterais (náuseas, vômitos e cefaleia) e a possibilidade de surgimento de cepas resistentes. A oxamniquina é uma alternativa terapêutica, porém seu uso é restrito a casos específicos (BRENER, 2015). Considerando essas limitações, o reposicionamento de fármacos surge como uma estratégia inovadora. Estudos experimentais demonstraram que o CPX apresenta potencial atividade esquistossomicida. O CPX atua inibindo a produção do grupo heme, essencial para o metabolismo energético do *Schistosoma mansoni*, o que leva a alterações morfológicas, redução da motilidade dos vermes e indução de estresse oxidativo. Esses efeitos comprometem a viabilidade dos parasitas, evidenciando o CPX como um candidato promissor para novas abordagens terapêuticas (PEAK; CHALMERS; HOFFMANN, 2010).

O CPX é um agente antifúngico derivado da hidroxipiridona que difere, em estrutura e mecanismo de ação, dos demais antimicóticos. Este antifúngico inibe a recaptção celular de compostos essenciais e, em altas concentrações, pode alterar a permeabilidade da célula fúngica (GUPTA e SKINNER, 2003). O fármaco, pode atuar por meio da quelação de cátions metálicos trivalentes, como  $Fe^{3+}$  para o qual tem alta afinidade. O CPX também inibe enzimas dependentes de metais, como catalase e peroxidase, que desempenham um papel na degradação intracelular de peróxidos tóxicos (LEEM et al., 2003). Possui um amplo espectro de ação contra dermatofitoses na pele, unhas e cabelos, sendo um agente fungicida e fungistático (GUPTA, 2001). Além da atividade antifúngica, o CPX possui atividade contra bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e *Mycoplasma* que pode ser benéfica no tratamento de infecções mistas, e ainda atividade anti-inflamatória (AMEEN et al., 2014; KASHYAP B et al., 2008 ).

A solução tópica geralmente é bem tolerada, porém como os demais fungicidas pode raramente ocorrer no local da aplicação reações cutâneas, tais como: dor, queimação, irritação, vermelhidão e coceira (“FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO”, [S.D.]).

Como foi exposto, o CPX possui amplo espectro de ação, com isso, estudos foram feitos relacionando seu uso a doenças parasitárias com o intuito de descobrir uma nova opção de tratamento, visto que este medicamento possui baixa toxicidade e poucos efeitos colaterais, diferentemente dos medicamentos utilizados nas doenças parasitárias.

Nos estudos realizados da aplicação de CPX como opção de tratamentos para Encefalite Amebiana Granulomatosa, Malária e Toxoplasmose, não foi concluído o mecanismo de ação do antifúngico nas parasitoses citadas, entretanto há uma possível relação, com o principal mecanismo de ação do fármaco, a quelação de metais, visto que os parasitas possuem em seu metabolismo grande dependência de metais.

Na leishmaniose, por exemplo, o CPX, por ser quelante de metais, inibiu a síntese de enzimas essenciais para o metabolismo do parasita, além disso o medicamento interferiu no processo de estresse oxidativo e no DNA. Já no estudo do *S. mansoni* o fármaco causou a inibição da produção do grupo HEME (molécula orgânica que contém ferro), causando alterações morfológicas, redução da motilidade e estresse oxidativo.

## 6. CONCLUSÃO

As doenças parasitárias continuam a representar um desafio significativo para a saúde pública mundial, sobretudo em populações vulneráveis, onde o acesso a tratamentos modernos é limitado. O cenário atual, marcado pela crescente resistência aos fármacos convencionais, elevada toxicidade dos tratamentos disponíveis e dificuldades no controle epidemiológico, reforça a necessidade urgente de alternativas terapêuticas mais eficazes e seguras.

Neste contexto, o reposicionamento de fármacos surge como uma estratégia promissora, oferecendo soluções mais rápidas e econômicas para o desenvolvimento de novos tratamentos. O CPX, originalmente um agente antifúngico, demonstrou potencial terapêutico contra diversos parasitas de importância médica, incluindo *Acanthamoeba spp.*, *Leishmania spp.*, *Plasmodium spp.*, *Schistosoma mansoni* e *Toxoplasma gondii*.

Os estudos revisados indicam que o CPX atua principalmente por meio da quelação de metais essenciais, interferindo em processos metabólicos vitais dos parasitas, induzindo estresse oxidativo, comprometendo a integridade das membranas celulares e afetando a replicação do DNA. Apesar dos resultados promissores, a maioria dos estudos ainda se encontra em fase experimental, sendo necessários ensaios clínicos rigorosos para avaliar a segurança, eficácia e viabilidade da aplicação do CPX em humanos.

Diante dos desafios apresentados pelas parasitoses e das limitações dos tratamentos atuais, o avanço nas pesquisas com o CPX poderá contribuir para a ampliação das opções terapêuticas, oferecendo tratamentos mais acessíveis, menos tóxicos e potencialmente eficazes contra formas resistentes das infecções parasitárias.

## REFERÊNCIAS

- AHMAD, A. et al. **The In Vitro Efficacy of Antimicrobial Agents Against the Pathogenic Free-Living Amoeba Balamuthia mandrillaris**. Journal of Eukaryotic Microbiology, v. 60, n. 5, p. 539–543, 19 jul. 2013.
- AMEEN, M. et al. **British association of dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014**. British Journal of Dermatology, v. 171, p. 937–958, 2014. DOI: 10.1111/bjd.13358.
- ANDREWS, K. T.; FISHER, G.; SKINNER-ADAMS, T. S. **Drug repurposing and human parasitic protozoan diseases**. International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance, v. 4, n. 2, p. 95–111, ago. 2014.
- ASHBURN, T. T.; THOR, K. B. **Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs**. Nature Reviews Drug Discovery, v. 3, n. 8, p. 673–683, ago. 2004.
- BHOSALE, N. K.; PARIJA, S. C. **Balamuthia mandrillaris: An opportunistic, free living ameba – An updated review**. Tropical Parasitology, v. 11, n. 2, p. 78–88, 2021.
- BRENER, Beatriz (org.). **Parasitologia**. 1. ed. São Paulo, SP: Pearson, 2015. E book. Disponível em: <https://plataforma.bvirtual.com.br>. Acesso em: 01 abr. 2025.
- CHAKRABORTY, A. **Emerging drug resistance in Plasmodium falciparum: A review of well-characterized drug targets for novel antimalarial chemotherapy**. Asian Pacific Journal of Tropical Disease, v. 6, n. 7, p. 581–588, jul. 2016.
- CHAWLA, B. et al. **A unique modification of the eukaryotic initiation factor 5A shows the presence of the complete hypusine pathway in Leishmania donovani**. PLoS ONE, v. 7, n. 3, p. e33138, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0033138.
- CHIA, J. K. S.; POLLACK, M. **Amphotericin B induces tumor necrosis factor production by murine macrophages**. Journal of Infectious Diseases, v. 159, n. 1, p. 113–116, 1989.
- COPE, J. R. et al. **The epidemiology and clinical features of Balamuthia mandrillaris disease in the United States, 1974–2016**. Clinical Infectious Diseases, v. 68, n. 11, p. 1815–1822, 21 set. 2018.
- CRAWLEY, J. **Malaria: new challenges, new treatments**. Current Paediatrics, Amsterdam, n. 9, p. 34–41, 1999.
- DZIKOWIEC, M.; GÓRALSKA, K.; BŁASZKOWSKA, J. **Neuroinvasions caused by parasites**. PubMed, v. 63, n. 4, p. 243–253, 1 fev. 2018.
- FRANÇA, F. S. de et al. **Esquistossomose: uma endemia de importância no Brasil**. Revista Brasileira de Análises Clínicas, v. 52, n. 3, 2020.
- FRANÇA, T. C. C.; SANTOS, M. G. dos; FIGUEROA-VILLAR, J. D. **Malária: aspectos históricos e quimioterapia**. Química Nova, v. 31, n. 5, p. 1271–1278, 2008.

GABRIEL, C. L. **Projeto de dissertação de mestrado - Avaliação da eficácia da ciclopirox olamina no tratamento da toxoplasmose cerebral crônica in vivo.** [S.l.], [s.d.].

GIGLIOTTI, F. et al. **Induction of prostaglandin synthesis as the mechanism responsible for the chills and fever produced by infusing amphotericin B.** *Journal of Infectious Diseases*, v. 156, n. 5, p. 784–789, 1987.

GOMES, A. P. et al. **Severe Plasmodium falciparum malaria.** *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 23, n. 3, p. 358–369, 1 set. 2011.

GUPTA, A. K. **Ciclopirox: an overview.** *International Journal of Dermatology*, v. 40, n. 5, p. 305–310, maio 2001.

GUPTA, A. K.; SKINNER, A. R. **Ciclopirox for the treatment of superficial fungal infections: a review.** *International Journal of Dermatology*, v. 42, p. 3–9, 2003.

**GUIA de Vigilância Epidemiológica.** [S.l.: s.n.]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Guia\\_Vig\\_Epid\\_novo2.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Guia_Vig_Epid_novo2.pdf). Acesso em: 01 abr. 2025.

JARADA, T. N.; ROKNE, J. G.; ALHAJJ, R. **A review of computational drug repositioning: strategies, approaches, opportunities, challenges, and directions.** *Journal of Cheminformatics*, v. 12, n. 1, 22 jul. 2020.

KASHYAP, B.; KAUR, R.; BHALLA, P. **Onychomycosis – epidemiology, diagnosis and management.** *Indian Journal of Medical Microbiology*, v. 26, p. 108– 116, 2008.

KOT, K.; ŁANOCHA-ARENARCZYK, N.; KOSIK-BOGACKA, D. **Immunopathogenicity of Acanthamoeba spp. in the brain and lungs.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 3, 27 jan. 2021.

KRAVETZ, J. D.; FEDERMAN, D. G. **Toxoplasmosis in pregnancy.** *The American Journal of Medicine*, v. 118, n. 3, p. 212–216, 1 mar. 2005.

LEEM, S.-H. et al. **The possible mechanism of action of ciclopirox olamine in the yeast Saccharomyces cerevisiae.** *Molecules and Cells*, v. 15, n. 1, p. 55–61, fev. 2003.

MARIE, C.; PETRI, W. A. **Infecção cerebral amebiana: encefalite amebiana granulomatosa.** Manual MSD. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/infec%C3%A7%C3%B5es/infec%C3%A7%C3%B5es-parasit%C3%A1rias-protazo%C3%A1rios/extraintestinais/infec%C3%A7%C3%A3o-cerebral-amebiana-encefaliteamebiana-granulomatosa>. Acesso em: 1 abr. 2025.

MILNE, G.; WEBSTER, J. P.; WALKER, M. **Toxoplasma gondii: An underestimated threat?** *Trends in Parasitology*, v. 36, n. 12, p. 959–969, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Leishmaniose Visceral.** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniosevisceral>. Acesso em: 01 abr. 2025.

NEVES, D. P. **Parasitologia humana.** 11. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

OLLIARO, P. et al. **Cost-effectiveness projections of single and combination therapies for visceral leishmaniasis in Bihar, India.** *Tropical Medicine & International Health*, v. 14, n. 8, p. 918–925, ago. 2009.

PANA, A.; VIJAYAN, V.; ANILKUMAR, A. C. **Amebic meningoencephalitis.** Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430754/>. Acesso em: 01 abr. 2025.

PEAK, E.; CHALMERS, I. W.; HOFFMANN, K. F. **Development and validation of a quantitative, high-throughput, fluorescent-based bioassay to detect Schistosoma viability.** *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 4, n. 7, p. e759, 27 jul. 2010.

PILLAIYAR, T. et al. **A medicinal chemistry perspective of drug repositioning: Recent advances and challenges in drug discovery.** *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 195, p. 112275, jun. 2020.

PRATA, A. R. **Treatment of kala-azar with amphotericin B.** *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 57, p. 266–268, 1963.

PUSHPAKOM, S. et al. **Drug repurposing: progress, challenges and recommendations.** *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 18, n. 1, p. 41–58, 12 out. 2018.

REY, L. **Parasitologia: parasitos de interesse médico.** 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

SAEFTEL, M. et al. **Piperidones with activity against Plasmodium falciparum.** *Parasitology Research*, v. 99, n. 3, p. 281–286, ago. 2006.

SIQUEIRA-BATISTA, R. et al. **Parasitologia: fundamentos e prática clínica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.

WERNECK, G. L. **Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo?** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 32, n. 6, 2016.

WINSTANLEY, P. O. **Modern chemotherapeutic options for malaria.** *Lancet*, Amsterdam, v. 1, p. 242–250, 2001.

WONGSRICHANALAI, C. et al. **Epidemiology of drug-resistant malaria.** *Lancet Infectious Diseases*, Amsterdam, v. 2, p. 209–218, 2002.