



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM QUÍMICA – BACHARELADO

RODRIGO SOUZA COSTA

METODOLOGIAS VERDES PARA A SÍNTESE DE HÍBRIDOS
ESTRUTURAIS COM ATIVIDADE LEISHMANICIDA: UMA REVISÃO
DA LITERATURA

João Pessoa-PB

2025

RODRIGO SOUZA COSTA

**METODOLOGIAS VERDES PARA A SÍNTESE DE HÍBRIDOS
ESTRUTURAIS COM ATIVIDADE LEISHMANICIDA: UMA REVISÃO
DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso, requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Química, submetido ao Curso de Graduação em Química – Bacharelado, da Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior

João Pessoa-PB

2025

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

C838m Costa, Rodrigo Souza.

Metodologias verdes para a síntese de híbridos estruturais com atividade leishmanicida : uma revisão da literatura / Rodrigo Souza Costa. - João Pessoa, 2025.

59 p. : il.

Orientação: Claudio Gabriel Lima Junior.

TCC (Curso de Bacharelado em Química) - UFPB/CCEN.

1. Leishmaniose. 2. Química medicinal. 3. Hibridização estrutural. 4. Química verde. 5. Revisão da literatura. I. Lima Junior, Claudio Gabriel. II. Título.

UFPB/CCEN

CDU 54(043.2)

RODRIGO SOUZA COSTA

**METODOLOGIAS VERDES PARA A SÍNTESE DE HÍBRIDOS
ESTRUTURAIS COM ATIVIDADE LEISHMANICIDA: UMA REVISÃO
DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso, requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Química, submetido ao Curso de Graduação em Química – Bacharelado, da Universidade Federal da Paraíba.

Data de aprovação: 02/10/2025.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior
DQ/UFPB
Presidente/Orientador

Profª. Dra. Claudia de Figueiredo Braga
DQ/UFPB
Avaliadora

Profª. Dra. Dayse das Neves Moreira
DQ/UFPB
Avaliadora

Dedico este trabalho à minha família, aos amigos e a todos aqueles que acreditaram em mim e estiveram presentes ao longo desta jornada. Este resultado é um tributo ao amor, à confiança e à força que recebi de vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior, por acreditar no meu potencial como químico, pelos ensinamentos compartilhados durante a pesquisa e pelo incentivo constante a buscar sempre as melhores oportunidades.

Aos meus pais, Shirglei Costa de Souza e Ana Angélica Souza Santos Costa, cujo amor e o suporte foram alicerces para a materialização dos meus sonhos. Sem vocês, a Química seria apenas um vislumbre. A Bia e Gui, melhores irmãos do mundo, agradeço infinitamente pelas chamadas de vídeo, pelas fofocas divididas, pelos filmes assistidos e pelas risadas. Amo vocês.

Às minhas avós, Adeilza e Valdemira, que infelizmente não puderam presenciar este momento, mas que estarão eternamente em meu coração e nos meus pensamentos mais felizes. Carrego comigo o espírito batalhador de vocês e sinto que vibram com cada conquista da minha vida.

Aos meus amigos, por cada contribuição na minha trajetória acadêmica. Na Química, Lily e Mar, vocês foram colegas excepcionais. Lily, sou especialmente grato pelas diversas noites em claro dedicadas ao estudo e à escrita de relatórios. Neomara, os domingos de estudo ao seu lado tornaram essa experiência mais tranquila, e por isso sou grato. Isaque, João, Edu, Mel e Rafa, agradeço pela amizade e pelos momentos de alegria e companheirismo que compartilhamos ao longo desta jornada.

Ao grupo LASOM-PB, minha segunda casa, agradeço pelo espaço de aprendizado e pelo crescimento acadêmico proporcionado. Especialmente à Profa. Dra. Dayse Moreira, sou grato pelos conselhos, ensinamentos e por ser um exemplo de excelência na pesquisa. Aos pós-graduandos Bruno, Felipe, Emelly e Jéssica, agradeço pela amizade, pelos cafés compartilhados, pelos momentos de estudo, pelos desafios na bancada, pelas risadas e pelas corridas. Também agradeço aos alunos de IC, que estiveram comigo nos momentos mais difíceis (almoço no RU e pagamento da cotinha), e a quem desejo muito sucesso em suas trajetórias.

Ao CNPEM, por representar uma experiência que transformou profundamente minha trajetória, tanto pessoal quanto profissional, oferecendo aprendizados inesquecíveis e momentos marcantes. Redescobrir minha paixão pela ciência foi essencial para que esse trabalho fosse concluído.

Ao CNPQ, pelas bolsas de Iniciação Científica concedidas.

Por fim, a todos os colegas e professores que fizeram parte desta jornada e que não foram mencionados aqui. Cada encontro, cada troca e cada ensinamento foram valiosos para minha formação, e levarei todos vocês comigo para as próximas etapas da minha vida.

“Pesquisa básica em química verde é necessária. A descoberta e o desenvolvimento de transformações químicas fundamentais que não sejam prejudiciais para o ambiente serão a força motriz que fará avançar esse domínio.”

Paul T. Anastas e John C. Warner.

RESUMO

Atualmente existem recursos para controlar ou mitigar os diferentes tipos de leishmaniose. Porém, a doença ainda permanece negligenciada, acometendo cerca de 700 mil pessoas por ano, com maior incidência em regiões tropicais e subtropicais de países de baixa e média renda. Como agravante, as terapias leishmanicidas convencionais são limitadas, baseadas em fármacos como anfotericina B, miltefosina e antimoniais pentavalentes, os quais apresentam alta toxicidade, efeitos colaterais adversos e questões relacionadas à resistência medicamentosa. Diante disso, a Química Medicinal desponta com estratégias para o planejamento racional e a descoberta de novos quimioterápicos, dentre as quais a hibridização estrutural se ressalta, possibilitando a potencialização de atividades biológicas de interesse ao unir covalentemente duas ou mais subunidades farmacofóricas em uma estrutura. Contudo, diversos processos sintéticos na Química Medicinal ainda carregam o ônus de metodologias tradicionais, de modo que a Química Verde e seus 12 princípios desempenham papel central na transformação desse panorama, preconizando a síntese atrelada à segurança, à eficiência, à sustentabilidade e minimizando o consumo de energia, o gasto de reagentes e a geração de resíduos perigosos. Nesse sentido, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre metodologias alternativas aplicadas ao desenvolvimento de híbridos leishmanicidas, no período de 2010 a 2025. A pesquisa foi realizada através da base de dados do *SciFinder* e, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, foram coletados 11 artigos na temática investigada. Quanto às metodologias alternativas, a síntese assistida por micro-ondas foi a mais recorrente, sendo possível destacar abordagens como reações *one-pot*, *solvent-free*, o uso de irradiação de ultrassom e catálise. Sob a perspectiva farmacológica, os híbridos apresentaram desempenho superior às subunidades parentais e comparável ao de fármacos de referência, indicando que a integração entre a hibridização estrutural e os princípios da Química Verde representa uma estratégia válida para a descoberta de potenciais agentes terapêuticos. Ademais, espera-se que este levantamento ofereça uma visão abrangente do estado da arte, servindo como referência para direcionar futuras investigações na temática.

Palavras-chave: leishmaniose; Química Medicinal; hibridização estrutural; Química Verde; revisão da literatura.

ABSTRACT

Currently, there are resources to control or mitigate the different types of leishmaniasis, however, the disease remains neglected, affecting approximately 700,000 people per year, with higher incidence in tropical and subtropical regions of low- and middle-income countries. As an aggravating factor, conventional therapies are limited, based on drugs such as amphotericin B, miltefosine, and pentavalent antimonials, which present high toxicity, adverse side effects, and issues related to drug resistance. In this context, Medicinal Chemistry has emerged with strategies for the rational design and discovery of new chemotherapeutics, among which structural hybridization stands out, enabling the enhancement of biologically relevant activities by covalently combining two or more pharmacophoric subunits in a single structure. However, several synthetic processes in Medicinal Chemistry still rely on traditional methodologies, and therefore Green Chemistry and its 12 principles play a central role in changing this scenario, promoting safer, more efficient, and sustainable syntheses while minimizing energy consumption, reagent use, and hazardous waste generation. In this sense, this work aimed to perform a systematic literature review on alternative methodologies applied to the development of leishmanicidal hybrids from 2010 to 2025. The research was conducted through the SciFinder database and, by applying predefined inclusion and exclusion criteria, 11 articles were collected on the investigated topic. Regarding alternative methodologies, microwave-assisted synthesis was the most recurrent, highlighting approaches such as one-pot reactions, solvent-free procedures, ultrasound irradiation, and catalysis. From a pharmacological perspective, the hybrids demonstrated superior performance to the parental subunits and comparable efficacy to reference drugs, indicating that the integration of structural hybridization with Green Chemistry principles represents a valid strategy for discovering potential therapeutic agents. Moreover, this review is expected to provide a comprehensive overview of the state of the art and serve as a reference to guide future research in this field.

Keywords: leishmaniasis; Medicinal Chemistry; structural hybridization; Green Chemistry; literature review.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVOS	10
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	11
3.1 Doenças tropicais negligenciadas	11
3.2 Leishmaniose.....	13
3.3 Química Medicinal e o planejamento racional de fármacos.....	16
3.4 Hibridização estrutural	17
3.5 A Química Verde e seus 12 princípios	20
4. METODOLOGIA.....	28
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
5.1 Panorama das publicações	30
5.2 Metodologias alternativas aplicadas à síntese de híbridos leishmanicidas.....	35
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
REFERÊNCIAS.....	50

1. INTRODUÇÃO

A equidade no acesso à saúde tem sido enfatizada como um objetivo central da prática de saúde pública em vários países no mundo.¹ Contudo, embora existam melhorias nos serviços públicos de saneamento e que promovam qualidade de vida, inúmeras questões históricas e geopolíticas ainda evidenciam assimetria na disponibilidade de cuidados preventivos e terapêuticos voltados para doenças infecciosas ou crônicas não transmissíveis entre os países no mundo.²

Um reflexo desse cenário é a prevalência das doenças tropicais negligenciadas (DTNs), representando um dos maiores problemas sociais, econômicos e de saúde pública das regiões tropicais e subtropicais da conjuntura contemporânea.³ Essas doenças compreendem um conjunto diverso de infecções e recebem essa alcunha devido à negligência e/ou destinação limitada de recursos para a vigilância, prevenção e tratamento, ainda que existam condições para mitigação ou erradicação.⁴ Assim, as populações mais pobres e vulneráveis são preponderantemente afetadas, com relatórios epidemiológicos da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontando mais de 1,5 bilhão de pessoas no mundo acometidas por pelo menos um tipo de DTN.

Entre as doenças mais preocupantes desse grupo, a leishmaniose se destaca, sendo causada por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitida pela picada de flebotomíneos fêmeas (mosquitos-palha), acometendo anualmente cerca de 700 mil pessoas globalmente.⁵ Espécies distintas do parasita são responsáveis por diferentes manifestações clínicas da doença— sobretudo a leishmaniose tegumentar (LT), subdividida em cutânea (LC) e mucocutânea (LMC), e a leishmaniose visceral (LV) ou calazar—, essa última sendo a mais grave, com risco de fatalidade elevado.⁶ O Brasil concentra o maior número de casos de leishmaniose nas Américas, com uma estimativa anual de 4.200 a 6.300 casos de LV e entre 72.800 e 119.600 casos de LT.⁷

Como agravante, o tratamento para estas enfermidades é limitado, baseado essencialmente em antimoniais pentavalentes, anfotericina B e miltefosina, fármacos relativamente tóxicos e que apresentam questões relacionadas aos efeitos colaterais adversos e à resistência medicamentosa. Diante disso, novos medicamentos e tratamentos são testados frequentemente na busca por alternativas eficazes e seguras para erradicar ou tratar os diferentes tipos de leishmaniose, reduzindo a toxicidade em células saudáveis.⁸ Tal desenvolvimento farmacológico é impulsionado pela Química Medicinal— área de pesquisa voltada para o planejamento racional e a síntese e caracterização de compostos que sejam possíveis candidatos

a quimioterápicos—, sendo um processo longo e dispendioso que envolve desde os estudos *in silico* até a aprovação pelas agências reguladoras.⁹

Uma abordagem promissora na Química Medicinal é a hibridização estrutural, definida como a união, por meio de ligações covalentes, de duas ou mais subestruturas farmacofóricas, visando gerar uma nova entidade química.¹⁰ Esses híbridos apresentam vantagens terapêuticas relevantes, pois potencializam as atividades biológicas das moléculas parentais e permitem a atuação sobre um ou múltiplos alvos biológicos. Assim, a hibridização estrutural pode simplificar tratamentos e superar limitações recorrentes dos fármacos convencionais, como baixa eficácia, toxicidade, interações medicamentosas e a resistência.¹¹

Vale destacar que essa estratégia frequentemente explora o uso de “arcabouços moleculares” para o *design* de fármacos, consistindo em núcleos heterocíclicos de origem natural ou sintética com diversas atividades biológicas relacionadas.¹² O desenvolvimento de híbridos baseados nessas estruturas privilegiadas apresenta taxas de sucesso significativamente maiores em triagens de alto rendimento e resulta em perfis aprimorados de *drug-likeness* (semelhança com fármacos já existentes), acelerando o estudo e a descoberta de medicamentos.¹³

Embora a Química Medicinal apresente avanços significativos na concepção de novos potenciais agentes terapêuticos, diversos processos sintéticos nesse campo ainda carregam o ônus de metodologias tradicionais, associadas ao uso de reagentes tóxicos, solventes orgânicos voláteis, elevado consumo energético e alta geração de resíduos.¹⁴ Diante disso, o histórico de pressões regulatórias cada vez mais rigorosas, associadas ao aumento dos custos industriais e à necessidade de tratamento adequado dos efluentes, direcionaram os setores químicos e áreas correlatas à adoção de práticas laboratoriais mais seguras, econômicas e ambientalmente responsáveis no desenvolvimento farmacológico. Tais mudanças são impulsionadas pela Química Verde, área de pesquisa popularizada em 1998 por Paul Anastas e John Warner e fundamentada em 12 princípios, que endossam rotas sintéticas seguras, sustentáveis e energeticamente eficientes, preconizando a geração de produtos inócuos e o uso de matérias-primas preferencialmente renováveis.¹⁵

Por conseguinte, considerando as vantagens da hibridização estrutural e a necessidade de ampliar estudos que incorporem os princípios da Química Verde em processos sintéticos na Química Medicinal, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre metodologias alternativas aplicadas ao desenvolvimento de híbridos leishmanicidas, no período de 2010 a 2025. Esse levantamento busca avaliar os protocolos aplicados na síntese dos híbridos estruturais, identificando tendências e limitações, além de

apontar lacunas metodológicas que carecem de investigação. Espera-se, como implicação, que o estudo forneça um panorama atualizado sobre a temática, fomentando e embasando futuras pesquisas na área.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão da literatura, no recorte temporal de 2010 a 2025, investigando metodologias alternativas alinhadas aos princípios da Química Verde e aplicadas à síntese de híbridos estruturais com atividade leishmanicida.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar uma busca estruturada na base de dados do *SciFinder*, selecionando e organizando artigos temáticos por meio de critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos;
- Examinar as publicações selecionadas, realizando um panorama geral das estratégias sintéticas empregadas na síntese dos híbridos leishmanicidas;
- Descrever e discutir os principais resultados, destacando avanços, desafios e tendências na área.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Doenças tropicais negligenciadas

A OMS classifica as DTNs como um conjunto de infecções crônicas e debilitantes que afetam cerca de 1,5 bilhão de pessoas no planeta, em 149 países, representando um grave problema social, econômico e de saúde pública no mundo.¹⁶ Essas enfermidades são negligenciadas justamente por carecerem de atenção adequada das políticas públicas no que se refere à vigilância, prevenção e tratamento. Isso reflete na baixa rentabilidade econômica envolvida em pesquisa e desenvolvimento de terapias, desestimulando a indústria farmacêutica.

A distribuição das DTNs está profundamente enraizada em fatores históricos e geográficos, de modo que sua carga se concentra majoritariamente nos países em desenvolvimento. No ano de 2022, 1,62 bilhão de pessoas necessitavam de intervenções contra DTNs, sendo a maior proporção localizada na Região do Sudeste Asiático (51,4%), seguida pela Região Africana (35,8%), Mediterrâneo Oriental (4,6%), Pacífico Ocidental (4,6%), Américas (3,2%) e, por fim, Europa, com o menor índice, de apenas 0,4%.¹⁷

Entre as regiões tropicais e subtropicais dos países emergentes, as DTNs prevalecem em áreas remotas de ambientes urbanos e rurais.¹⁷ Tais doenças prosperam em locais agravados pelas mudanças climáticas e onde o acesso à água potável e saneamento básico é escasso, tornando as populações vulneráveis—que têm acesso limitado à saúde—ainda mais suscetíveis ao contato com animais e vetores transmissores, perpetuando assim um ciclo vicioso de doença e pobreza.¹⁸

Particularmente, o Brasil concentra parte considerável da carga de DTNs na América Latina, onde ocorre aproximadamente 10 mil óbitos anuais, com destaque para a doença de Chagas.¹⁹ Entre 2016 e 2020, estimou-se uma média anual de 28,9 milhões de pessoas sob risco de DTNs no Brasil, com a Região Norte concentrando a maior proporção de sua população exposta (56,8%), seguida pelas regiões Nordeste (22,0%), Centro-Oeste (18,0%), Sudeste (3,4%) e Sul (0,6%).²⁰

Quanto aos tipos de DTNs por casos, no quinquênio 2016-2020, destacaram-se o acidente ofídico (25,3%), a hanseníase (21,7%) e a esquistossomose (21,2%), seguidas por leishmaniose tegumentar (14,7%), tracoma (8,7%) e leishmaniose visceral (8,2%). Estas enfermidades juntas foram responsáveis por 99,7% dos casos registrados no país.²⁰

Biologicamente, a OMS reconhece 20 tipos de doenças negligenciadas, listados no Quadro 1, abrangendo um conjunto heterogêneo de enfermidades causadas por diversos patógenos como vírus, bactérias, protozoários, helmintos, fungos e toxinas. Antes, a lista oficial

da OMS incluía apenas 17 DTNs, sendo ampliada em 2020 para abranger micetoma, escabiose e envenenamento por picada de serpente.²¹

Quadro 1 — Doenças negligenciadas reconhecidas pela Organização Mundial da Saúde desde o ano 2000.

Período	Doenças	Agente causador
2000–2020	Úlcera de Buruli, Doença de Chagas, Dengue, Dracunculíase, Equinococose, Trematodíase transmitida por alimentos, Tripanossomíase africana humana, Leishmaniose, Hanseníase, Filariose linfática, Oncocercose, Raiva, Esquistossomose, Helmintíases transmitidas pelo solo, Teníase/Cisticercose, Tracoma e Boubá.	Bactérias, protozoários, vírus, helmintos.
2020–atualmente	Micetoma, cromoblastomicose e outras micoses profundas, escabiose e outros ectoparasitas, e envenenamento por picada de serpente.	Fungos, ectoparasitas, toxinas.

Fonte: adaptado de Ferreira *et al.* (2025).

Desse modo, esforços são desenvolvidos para o combate às DTNs diante do impacto dessas condições na saúde global, orientados pelo plano de ação publicado pela OMS em 2021.²² Essa agenda integrou os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) e o Décimo Terceiro Programa Geral de Trabalho da OMS com estratégias para acelerar o controle e a eliminação das DTNs até 2030. Assim, o plano reconhece o papel essencial de intervenções terapêuticas inovadoras e defende o desenvolvimento de medicamentos seguros, acessíveis e eficazes para a erradicação dessas doenças.

Vale destacar que os programas de administração em massa de medicamentos têm se mostrado uma intervenção eficaz no controle de diversas DTNs, impulsionando avanços significativos no desenvolvimento e aperfeiçoamento dessa abordagem. Iniciativas público-privadas— frequentemente articuladas por organizações sem fins lucrativos— têm promovido sinergias entre indústria e academia, desenvolvendo quimioterápicos mais eficazes, capazes de superar limitações como resistência farmacológica, efeitos colaterais, baixa adesão populacional e restrições de infraestrutura.²³

Contudo, as DTNs ainda hoje representam um obstáculo significativo à superação das desigualdades em saúde global. Para que as metas de eliminação previstas até 2030 sejam efetivamente alcançadas, é essencial assegurar melhoras na qualidade de vida das pessoas de regiões com baixos índices socioeconômicos, fornecendo acesso à saúde, saneamento básico e educação.²⁴ Além disso, torna-se imprescindível também garantir o financiamento contínuo de

pesquisas e o desenvolvimento de medicamentos mais seguros e eficazes, bem como incorporar tecnologias inovadoras para diagnóstico rápido e tratamento adequado.

3.2 Leishmaniose

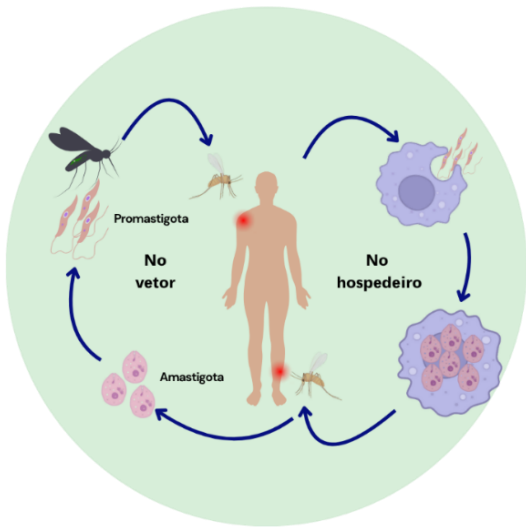
A leishmaniose é um conjunto de pelo menos 20 condições clínicas, figurando entre as DTNs mais relevantes em termos de carga e impacto global. Descrita pela primeira vez no início do século XX, a doença recebeu essa nomenclatura em homenagem ao patologista escocês William Boog Leishman, que identificou o agente etiológico em amostras de baço de um paciente infectado.²⁵ Atualmente, a leishmaniose é endêmica em 98 países, com mais de 350 milhões de pessoas em risco e mais de 12 milhões de casos de infecção registrados globalmente.²⁶

Classificada como zoonótica, a transmissão da leishmaniose para mamíferos ocorre pela picada de fêmeas de flebotomíneos (mosquitos-palha) infectadas pelos parasitas do gênero *Leishmania*.²⁷ Assim, condições climáticas e ambientais de regiões tropicais e subtropicais favorecem a proliferação dos vetores nos espaços rurais e urbanos, conforme supracitado. Além disso, as espécies distintas da *Leishmania* são responsáveis por diferentes manifestações clínicas da doença—sobretudo a leishmaniose tegumentar, LT, subdividida em cutânea, LC, e mucocutânea, LMC, e a leishmaniose visceral, LV ou calazar—, cuja gravidade varia conforme a cepa e a resposta imunológica do hospedeiro, sendo a LV a forma mais letal, associada a cerca de 20.000 a 40.000 mortes anuais.²⁸

O Brasil concentra o maior número de casos de leishmaniose nas Américas, com uma estimativa anual de 4.200 a 6.300 casos de LV e entre 72.800 e 119.600 casos de LT.⁷ A distribuição das formas clínicas varia nacionalmente e reflete questões de urbanização, sendo a região Norte a que registra o maior número de casos para a LT, seguida pelo Nordeste, ambos com predominância em áreas rurais.²⁹ Quanto a LV, o Nordeste concentra mais da metade dos casos, seguido pelas regiões Norte e Sudeste.³⁰

O ciclo de vida e transmissão do parasita está apresentado na Figura 1 e essencialmente envolve duas etapas. Primeiramente, o flebotomíneo é infectado ao ingerir sangue de um hospedeiro contaminado, e a forma amastigota diferencia-se em promastigotas, que se proliferam no intestino do vetor. Esses promastigotas são então transmitidos a um novo hospedeiro durante a picada e permanecem na vacúola parasitófora dos macrófagos, células do sistema imunológico, onde se diferenciam novamente em amastigotas, reiniciando o ciclo infeccioso.²⁵

Figura 1 — Ciclo de vida do parasita e de transmissão da leishmaniose.



Fonte: adaptado de Chaturvedi e Sharma (2025).

A forma amastigota é encontrada em mamíferos, incluindo humanos, nos quais desempenha o papel patogênico intracelular e constitui o alvo preferencial de terapias. Já a forma promastigota, apesar de amplamente utilizada em estudos *in vitro* para investigar mecanismos de infectividade, não reflete integralmente a eficácia em condições de doença.³¹ A sobrevivência e proliferação das amastigotas dentro dos macrófagos, entretanto, é o aspecto central da patogênese, pois compromete as respostas da imunidade inata e adaptativa do hospedeiro.

Por sua vez, as terapias leishmanicidas atuais fundamentam-se nos quimioterápicos listados no Quadro 2, que também detalha suas respectivas limitações. Assim como as manifestações clínicas, o tratamento da leishmaniose também depende de diversos fatores associados à doença e à saúde do paciente.³²

Quadro 2 — Lista de medicamentos atualmente utilizados para o tratamento da leishmaniose.

(continua)

Medicamento	Tipo de leishmaniose	Desvantagens
Antimoniais pentavalentes	LV, LC, LMC, LDPC	Tempo de tratamento prolongado, controle de qualidade deficiente, toxicidade e resistência.
Anfotericina B	LV, LDPC	Infusão intravenosa lenta para evitar efeitos colaterais adversos, nefrotoxicidade dependente da dose e instabilidade térmica.
Anfotericina B Lipossomal	LV	Caro, requer temperatura constante abaixo de 25 °C e infusão intravenosa lenta.

Quadro 2 — Lista de medicamentos atualmente utilizados para o tratamento da leishmaniose.

(conclusão)

Medicamento	Tipo de leishmaniose	Desvantagens
Miltefosina	LV, LC, LMC	Custo-ineficaz, apresenta potencial teratogênico e baixa adesão dos pacientes.
Paromicina	LC, LV	Mostra potencial de resistência e eficácia variável dentro e fora da região.
Pentamidina	LC, LV	A eficácia varia entre as espécies de <i>Leishmania</i> .

Fonte: adaptado de Singh *et al.* (2025).

Porém, ainda que os agentes leishmanicidas empregados demonstrem eficácia terapêutica comprovada, empecilhos como os efeitos adversos e a citotoxicidade, questões farmacológicas e condições clínicas dos pacientes limitam e comprometem significativamente a segurança e eficácia dos tratamentos.³³ Mais especificamente, esses medicamentos estão tipicamente associados a uma alta toxicidade, gerando efeitos adversos graves em células saudáveis de órgãos vitais e comprometendo a qualidade de vida do paciente.³⁴ Somado a isso, a exigência de monitoramento constante e, em alguns casos, longos períodos de hospitalização, reduzem a adesão do paciente aos tratamentos disponíveis.

Outras questões de natureza farmacológica, como mecanismos de resistência aos fármacos, interação medicamentosa e instabilidade térmica, reduzem a eficácia terapêutica, favorecendo a recidiva da leishmaniose.³³ Por fim, pacientes imunocomprometidos geralmente têm respostas inferiores aos quimioterápicos empregados, e a coinfeção HIV-leishmaniose desencadeia uma maior morbidade, mais recaídas e mortalidade elevada, além de necessitar de terapias mais intensas.

Diante das limitações das terapias convencionais, diversas abordagens alternativas vêm sendo investigadas com o objetivo de aprimorar a segurança dos tratamentos disponíveis, garantir diagnósticos mais precisos quanto ao tipo da doença e à resposta imunológica do paciente, estabelecer dosagens adequadas e ampliar a eficácia terapêutica no enfrentamento dessas enfermidades. Nesse contexto, a pesquisa biomédica e farmacêutica tem convergido no desenvolvimento de abordagens inovadoras, como nanotecnologia, vacinas, crioterapia, sistemas lipossomais para aplicação tópica, imunomoduladores, reposicionamento de fármacos e terapias combinatórias, entre outras.³² Contudo, o controle e a erradicação das leishmanioses continuam sendo um desafio em escala global.

3.3 Química Medicinal e o planejamento racional de fármacos

O uso de substâncias químicas para o tratamento de doenças remonta à Antiguidade, quando civilizações como a suméria e a chinesa já reconheciam as propriedades terapêuticas de extratos de produtos naturais (PNs).³⁵ Essa busca histórica pelo tratamento e pela cura das doenças que afligem a humanidade compõe as raízes da Química Medicinal, ciência dedicada à descoberta, ao planejamento e à síntese de moléculas com potencial terapêutico, bem como à investigação de seus mecanismos de ação.³⁶ Trata-se de um campo interdisciplinar, que integra conhecimentos de química orgânica e sintética, informática, farmacologia e biologia estrutural.

O desenvolvimento da Química Medicinal foi consolidado no início do século XX, fortemente influenciado pelas ideias de Paul Ehrlich.³⁷ Suas contribuições na imunologia culminaram na formulação da teoria dos receptores, em que determinadas moléculas interagem de forma seletiva, possibilitando “mirar quimicamente” alvos biológicos. Posteriormente, Ehrlich introduziu o conceito da “bala mágica”: agentes terapêuticos capazes de atingir patógenos ou células doentes sem comprometer tecidos saudáveis. Esses princípios consolidaram a base para o *design* racional de fármacos, na qual a atividade do composto reflete a correlação direta entre a estrutura química e a natureza da célula-alvo.³⁸

Nesse aspecto, o químico medicinal desempenha papel essencial na descoberta e otimização de novos agentes terapêuticos ao integrar resultados de triagens *in vitro* e *in vivo* com análises farmacocinéticas— que descrevem como o organismo absorve, distribui, metaboliza e excreta o fármaco— e farmacodinâmicas— que investigam como o fármaco interage com seus alvos biológicos em função da concentração, do tempo e da resposta.³⁹ Para isso, a compreensão das propriedades ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) torna-se indispensável, pois permite prever o comportamento sistêmico, a segurança e a eficácia dos compostos, orientando a seleção de candidatos a quimioterápicos com perfis aprimorados de *drug-likeness* e maior potencial de sucesso em ensaios pré-clínicos e clínicos.

Particularmente, o processo de pesquisa e desenvolvimento de um fármaco é complexo, durando entre 12 e 15 anos e acarretando custos que podem exceder 2 bilhões de dólares.⁴⁰ De maneira geral, essa trajetória envolve 4 fases: (i) estudos *in silico* para a seleção de potenciais candidatos, (ii) ensaios pré-clínicos e (iii) clínicos e por fim, (iv) aprovação pelas agências regulamentadoras, como a *Food and Drug Administration* (FDA) ou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).⁴¹ Entretanto, ainda que aprovados, muitos medicamentos

ainda podem ter sua venda suspensa durante a farmacovigilância, devido a efeitos colaterais indesejados que comprometem a qualidade de vida dos pacientes.

Nesse processo, a síntese é uma parte central da Química Medicinal, pois fornece métodos capazes de desenvolver moléculas de elevada complexidade estrutural e diversidade funcional, muitas vezes inacessíveis por rotas naturais ou biológicas.⁴² Estratégias como a busca por pequenas moléculas (*small molecules*) e a química do clique (*click chemistry*) permitem construir de forma eficiente compostos promissores, com modulação precisa de suas propriedades físico-químicas. Essas abordagens favorecem a geração de bibliotecas moleculares diversificadas, fornecendo uma base sólida para a identificação racional de novas entidades terapêuticas.

Concomitantemente, os avanços tecnológicos impulsionaram estratégias *in silico* imprescindíveis como a Descoberta de Fármacos Assistida por Computador (*Computer-Aided Drug Design*, CADD) reduzindo custos e o tempo gasto em processos empíricos.⁴³ Ao incorporar abordagens digitais— como a modelagem por homologia, o *docking* molecular, a triagem virtual e o mapeamento farmacofórico tridimensional— tornou-se possível filtrar e priorizar determinadas estruturas químicas, prever e estimar afinidades e modos de ligação, e acelerar a seleção de *hit-to-leads*, compostos iniciais com potencial para evoluir como candidatos a medicamentos, agilizando etapas críticas do desenvolvimento farmacológico.

Vale ressaltar que a inteligência artificial, *machine learning* e *deep learning* têm fortalecido a integração entre a química sintética e a biologia molecular na Química Medicinal.⁴⁴ Essas abordagens ampliam a capacidade de análise e tratamento de dados complexos e volumosos, bem como favorecem a química preditiva e o planejamento sintético.

3.4 Hibridização estrutural

A hibridização estrutural ou molecular é uma estratégia de *design* racional de fármacos que surgiu na década de 1980.⁴⁵ Essa abordagem consiste em combinar covalentemente duas ou mais subunidades farmacofóricas para gerar novas entidades moleculares. Nesse aspecto, a hibridização não representa apenas uma alternativa à coformulação de múltiplos fármacos ativos em terapias convencionais, mas também uma abordagem para o desenvolvimento de agentes farmacológicos com eficácia potencialmente superior e maior seletividade em comparação com às estruturas parentais empregadas.⁴⁶

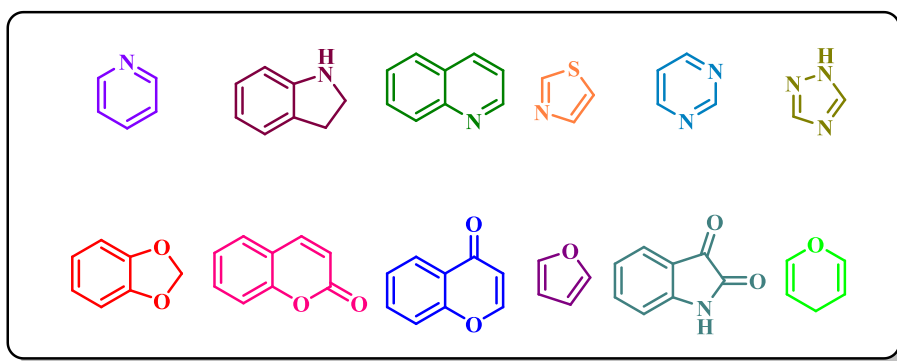
O emprego de substâncias modelo conhecidas, previamente avaliadas quanto às características físico-químicas e farmacológicas, toxicidade e mecanismo de ação, possibilita a construção de extensas bibliotecas químicas. Tais conjuntos de compostos proporcionam

elevado nível de informação acumulada, incluindo requisitos estruturais, modos de interação ligante-proteína, sítios de interação ligante-receptor e relações quantitativas estrutura-atividade, o que tende a tornar o desenvolvimento de novos fármacos mais rápido e eficiente.⁴⁷

As ferramentas terapêuticas para o tratamento de doenças complexas, heterogêneas e/ou multifatoriais são tipicamente limitadas, uma vez que, geralmente, um único fármaco não consegue modular de forma eficaz as múltiplas vias fisiológicas envolvidas na enfermidade.⁴⁷ Embora coquetéis de medicamentos possam ser empregados, essas combinações apresentam riscos inerentes a interações medicamentosas, aumento de efeitos adversos e dificuldades no manejo clínico. Nesse contexto, a hibridização estrutural surge como uma estratégia promissora, permitindo que uma única entidade molecular interaja simultaneamente com múltiplos alvos, simplificando o regime terapêutico, aumentando a adesão e a eficácia do tratamento.⁴⁸

Vale ressaltar que a hibridização estrutural está intimamente associada ao conceito de “estruturas privilegiadas” ou “arcabouços moleculares”, definidos como compostos químicos ou porções recorrentes em moléculas bioativas, de origem sintética ou natural, que representam modelos para o desenvolvimento de fármacos clinicamente aprovados.⁴⁷ Entre essas estruturas, destacam-se os núcleos heterocíclicos, como a isatina, cumarina, quinolina e tiazol (Figura 2). Tais compostos são amplamente reconhecidos por influenciar a geometria molecular, a distribuição eletrônica e as interações com alvos biológicos, conferindo às moléculas projetadas elevada versatilidade e potencial terapêutico.

Figura 2 — Núcleos heterocíclicos tipicamente empregados no desenvolvimento de híbridos.



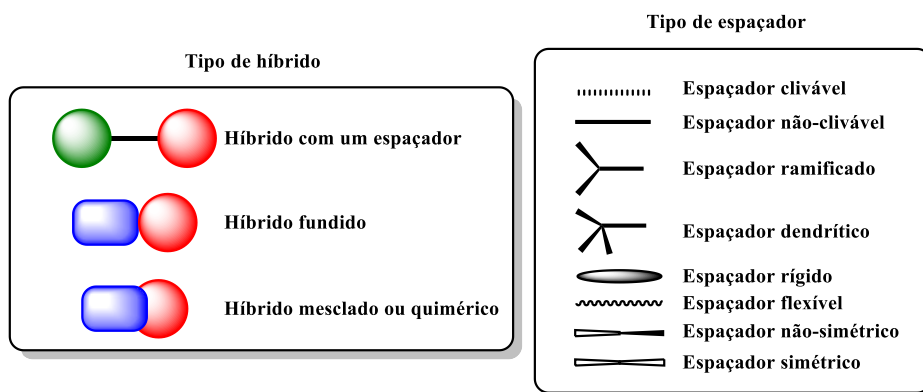
Fonte: adaptado de Davison e Brimble (2019).

É importante destacar que a maioria dos núcleos heterocíclicos empregados pela Química Medicinal na concepção de fármacos híbridos deriva de PNs, reconhecidos por sua riqueza estrutural e atividade biológica.⁴⁹ Para fins de comparação, aproximadamente 42% de

todos os fármacos aprovados entre 1981 e 2019 originaram-se de fontes naturais, incluindo PNs semissintéticos, enquanto apenas cerca de 27% corresponderam a fármacos de fontes não-naturais.⁵⁰ Assim, as estruturas de PNs continuam a desempenhar um papel essencial no processo de descoberta e desenvolvimento de fármacos.

Quanto ao *design* de híbridos, o processo depende da escolha das moléculas a serem combinadas e da arquitetura do espaçador, como ilustrado na Figura 3, podendo as diferentes partes moleculares ser unidas covalentemente por fusão, mesclagem ou por meio de um espaçador.⁴⁶ As moléculas parentais dos híbridos devem atuar de forma sinérgica para potencializar a atividade farmacológica desejada, com maior seletividade e especificidade. Além disso, o espaçador escolhido deve apresentar baixo impedimento estérico.

Figura 3 — Construção de fármacos a partir de híbridos estruturais.



Fonte: adaptado de Sampath *et al.* (2020).

Vale ressaltar que os híbridos ligados por espaçador podem ser classificados como não-cliváveis e cliváveis.⁴⁶ No primeiro caso, as moléculas são unidas por ligações não hidrolisáveis, de forma a criar conexões tanto química quanto enzimaticamente estáveis. Por sua vez, nos híbridos cliváveis, a quebra da ligação se baseia na liberação de duas moléculas parentais sob condições fisiológicas ou enzimáticas presentes no sítio de atividade.

Portanto, o desenho de moléculas híbridas se consolidou como uma estratégia promissora na descoberta de fármacos, com aplicações bem-sucedidas no desenvolvimento de potenciais agentes anticancerígenos, antivirais e antimicrobianos.⁴⁶ Apesar desses avanços, alguns desafios ainda persistem, especialmente no entendimento aprofundado das relações estrutura-atividade e na otimização das propriedades farmacológicas e toxicológicas desses compostos. Assim, a tradução clínica bem-sucedida de híbridos estruturais depende da integração precisa entre propriedades farmacológicas, segurança e eficácia.

3.5 A Química Verde e seus 12 princípios

O avanço industrial e tecnológico do século XX impulsionou a qualidade de vida global, mas também intensificou a exploração de recursos naturais e a geração de resíduos tóxicos, evidenciando o ônus de processos químicos tradicionais. Diante disso, na década de 1940, surgiu uma crescente preocupação acerca da geração de resíduos e do uso de materiais tóxicos e perigosos, que culminou no desenvolvimento da “Química Verde”, área que contempla desenvolvimento sustentável de produtos e processos químicos, visando a redução ou eliminação do uso e da geração de substâncias perigosas.⁵¹

A Química Verde foi popularizada em 1998 por Paul Anastas e John Warner, por meio do livro *Green Chemistry: Theory and Practice*, no qual propuseram 12 princípios que servem como diretrizes para o desenvolvimento químico sustentável.⁵¹ Esses critérios funcionam como um verdadeiro código de conduta, orientando a redução do impacto ambiental em todas as etapas do ciclo de vida dos fármacos, desde o *design* e a produção até o uso e descarte, conforme ilustrado na Figura 4.

Figura 4 — Os 12 princípios da Química Verde propostos por Anastas e Warner.



Fonte: elaborado pelo autor (2025).

O primeiro princípio da Química Verde estabelece a prevenção como estratégia central, priorizando a não formação de resíduos em detrimento de seu tratamento ou remediação posterior.⁵¹ Qualquer material gerado sem valor agregado, bem como a energia dissipada sem

aproveitamento, pode ser caracterizado como resíduo, cuja natureza, toxicidade, quantidade e forma de liberação determinam o impacto ambiental resultante.

A avaliação quantitativa desse princípio pode ser realizada por meio do Fator E, métrica proposta por Roger Sheldon em 1992⁵², definida como a razão entre a massa total de resíduos produzidos e a massa de produto obtido, usualmente expressa em quilogramas (kg), conforme representado na equação a seguir:

$$E = \frac{\text{Massa total do resíduo (Kg)}}{\text{Massa total do produto (Kg)}}$$

Nesse contexto, valores elevados de Fator E indicam maior geração de resíduos e, portanto, maior impacto ambiental negativo, ao passo que valores reduzidos refletem um uso mais racional dos insumos, traduzindo-se em processos quimicamente mais eficientes e com melhor aproveitamento da capacidade produtiva.

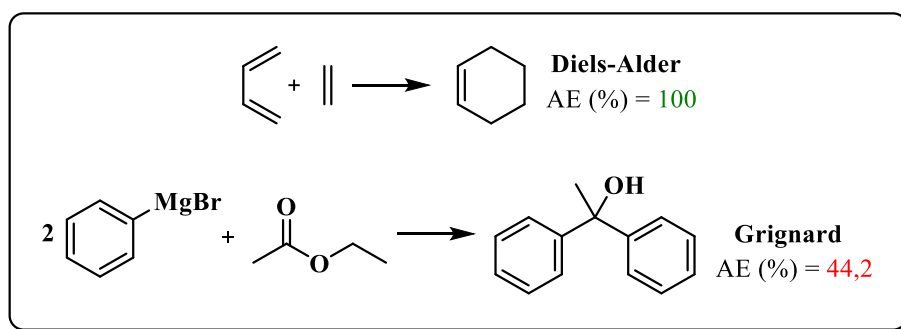
O segundo princípio da Química Verde, proposto por Barry Trost em 1990, enfatiza a minimização de resíduos químicos por meio da maximização do aproveitamento dos reagentes, de modo que o produto final incorpore a maior proporção possível de seus átomos. A economia atômica (*Atom Economy*, AE) constitui uma métrica central da Química Verde, permitindo avaliar a eficiência de um processo sintético pela razão entre o peso molecular do produto e a soma dos pesos moleculares de todas as substâncias presentes na equação estequiométrica da reação:

$$AE(\%) = \frac{MM_{PF}}{\sum(MM_R)} \times 100$$

em que AE (%), MM_{PF} e MM_R são, respectivamente, a economia atômica expressa em porcentagem, e as massas molares do produto e dos reagentes.

Processos sintéticos que apresentam elevada AE se alinham diretamente aos princípios da síntese verde, ao maximizar a incorporação dos átomos dos reagentes no produto final e minimizar a geração de resíduos. Exemplos clássicos incluem cicloadições, rearranjos moleculares e isomerizações, enquanto reações de baixa AE, como eliminação, acilação de Friedel-Crafts, Wittig e Grignard, consomem quantidades significativas de reagentes que não são incorporados ao produto desejado. A Figura 5 ilustra comparativamente os valores de AE nas reações de Diels-Alder e Grignard.⁵³

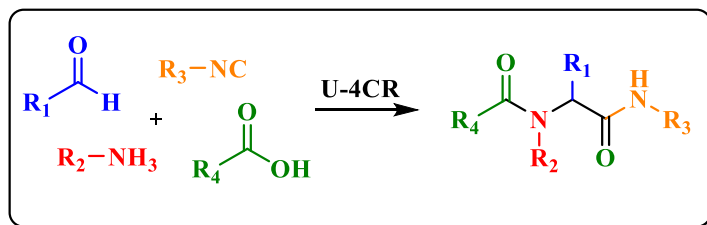
Figura 5 — Reações de Diels-Alder e Grignard, e suas respectivas economias atômicas, expressas em porcentagem.



Fonte: adaptado de Anastas e Eghbali (2010).

Outro destaque são as reações multicomponentes, capazes de gerar um único produto a partir de três ou mais constituintes em um sistema de reação conduzido em um único recipiente (*one-pot*), por meio de uma sequência em cascata de reações elementares.⁵⁴ Um exemplo disso é a condensação de Ugi (U-4CR), apresentada na Figura 6, envolvendo um aldeído, uma amina, um ácido carboxílico e um isocianeto, permitindo a preparação rápida de derivados α -acilaminocarboxamidas.

Figura 6 — Esquema geral da reação multicomponente de Ugi.



Fonte: adaptado de Rocha *et al.* (2020).

A característica *one-pot* dessas reações promove a associação e dissociação simultânea de múltiplas ligações, o que reduz ou elimina etapas de isolamento e purificação, economizando solventes orgânicos e fases estacionárias cromatográficas, além de diminuir a geração de resíduos.⁵⁴ Ademais, tais reações possibilitam o acesso eficiente a pequenas moléculas com ampla diversidade estrutural e elevada complexidade molecular, consolidando seu papel como uma abordagem estratégica na Química Verde.

Particularmente, na síntese de produtos químicos, é fundamental empregar e gerar substâncias com baixa ou nula toxicidade para a saúde humana e o meio ambiente, minimizando riscos associados ao processo e ao produto final. Precedendo a síntese, a etapa de planejamento

estrutural busca conceber moléculas inócuas, que não persistam no meio ambiente. Assim, os princípios 3 e 4 da Química Verde estão intimamente interligados: enquanto o princípio 3 enfatiza a escolha de rotas e reagentes menos perigosos, o princípio 4 direciona o *design* de produtos químicos seguros, alinhando a funcionalidade desejada à minimização de efeitos adversos. Nesse processo, as abordagens *in silico* são fundamentais, possibilitando a previsão e a avaliação integradas de parâmetros toxicológicos e farmacocinéticos, incluindo propriedades ADMET, como discutido anteriormente.

O quinto princípio da Química Verde enfatiza a minimização do uso de substâncias auxiliares— incluindo solventes, agentes de separação e secantes.⁵³ Esse princípio representa um desafio significativo, considerando que milhões de galões de solventes são consumidos anualmente em escala global, estimando-se que esses compostos correspondam a aproximadamente 80–90% da massa total empregada nos processos químicos e a 80–85% dos resíduos gerados.⁵⁵

Grande parte desses solventes pertence à classe dos Compostos Orgânicos Voláteis (*volatile organic compounds*, VOCs), caracterizados por elevada pressão de vapor, baixa solubilidade em água, toxicidade, inflamabilidade e persistência ambiental.⁵⁶ Desse modo, os VOCs são sérios poluentes/contaminantes do ar, solo e recursos hídricos, além de implicarem riscos à saúde humana, incluindo efeitos carcinogênicos, mutagênicos, reprodutivos, respiratórios e irritações cutâneas e oculares.

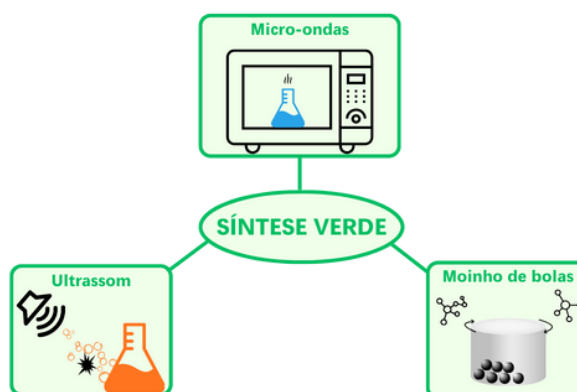
Como parte das iniciativas da Química Verde, a seleção de solventes sustentáveis tem ganhado relevância na síntese farmacêutica nos últimos anos, considerando propriedades físico-químicas, eficiência, custo, segurança e potencial de reciclagem/biodegradabilidade.⁵⁷ Além disso, demais estratégias incluem sistemas reacionais sem solvente (*solvent-free*), e a utilização de solventes alternativos verdes como água, biossolventes, como o limoneno, e fluidos supercríticos, como CO₂.

Ainda, os líquidos iônicos⁵⁸ (*ionic liquids*, LIs), e os solventes eutéticos profundos⁵⁵ (*deep eutetic solvents*, DES) também são considerados abordagens promissoras, sustentáveis, biodegradáveis e de baixo custo, empregados como solventes e/ou catalisadores em processos sintéticos. Contudo, algumas gerações dos LIs apresentam toxicidade relativa, o que exige atenção na sua aplicação.

O sexto princípio da Química Verde preconiza a busca pela eficiência energética, recomendando, sempre que possível, a adoção de condições brandas de temperatura e pressão, visto que processos de elevado consumo energético constituem um dos principais fatores que ampliam a pegada ambiental da indústria química.⁵² No âmbito da síntese química, essa

abordagem se traduziu diretamente no desenvolvimento de metodologias alternativas, ilustradas na Figura 7, destinadas ao fornecimento eficiente de energia em contraposição às técnicas convencionais, caracterizadas pela transferência de calor lenta e heterogênea, tipicamente por mecanismos de condução e convecção.

Figura 7 — Métodos alternativos de fornecimento de energia aplicados em reações químicas.



Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Nesse sentido, as metodologias de fornecimento de energia por micro-ondas, cavitação ultrassônica e o moinho de bolas convergem na capacidade de tornar os processos sintéticos mais rápidos, limpos e energeticamente eficientes, ampliando a seletividade das reações e reduzindo a formação de subprodutos indesejados.⁵⁹ Além disso, tais métodos possibilitam condições reacionais brandas e reações *solvent-free*, reduzindo a geração de resíduos. Ademais, o princípio de funcionamento dessas metodologias foi descrito no Quadro 3.

Quadro 3 — Abordagens alternativas de fornecimento de energia para a síntese sustentável.

(continua)

Abordagens	Princípio de funcionamento
Irradiação por Micro-ondas	O aquecimento por micro-ondas consiste na conversão de radiação eletromagnética em energia térmica, mediada por dois mecanismos: a polarização dipolar, em que moléculas polares se alinham continuamente ao campo elétrico oscilante, gerando calor por dissipação de energia, e a condução iônica, na qual íons em solução movimentam-se sob o campo elétrico, transformando energia cinética em calor por fricção e colisões.
Cavitação ultrassônica	A cavitação ultrassônica gera um grande número de microbolhas que se expandem rapidamente e colapsam de forma violenta, resultando na liberação de energia local intensa, que se manifesta sob a forma de microjatos, ondas de choque e zonas de alta temperatura e pressão temporárias.

Quadro 3 — Abordagens alternativas de fornecimento de energia para a síntese sustentável.

(conclusão)

Abordagens	Princípio de funcionamento
Moinho de bolas	Nesse tipo de síntese mecanoquímica, a energia mecânica aplicada aos precursores durante o contato provoca a quebra de ligações, a formação de defeitos e a modificação das superfícies dos reagentes. As reações ocorrem principalmente nas interfaces dos materiais, onde a redução do tamanho de partícula gera sítios ativos que aumentam a reatividade. A técnica permite automatização, ajustando parâmetros como frequência e tempo de moagem.

Fonte: adaptado de Kharissova *et al.* (2019).

Adicionalmente, outras rotas alternativas de fornecimento de energia têm sido exploradas, incluindo processos fotoquímicos, eletrossíntese e aquecimento indutivo, ativado seletivamente por meio de campos eletromagnéticos.⁵⁹

O sétimo princípio da Química Verde preconiza a utilização prioritária de matérias-primas renováveis em substituição às deplecionáveis, sempre que tecnicamente e economicamente viável.⁵³ Nesse sentido, a biomassa— proveniente de madeira, culturas agrícolas, resíduos agroindustriais e subprodutos alimentares— constitui uma importante fonte renovável, fornecendo compostos como celulose, lignina, suberina, polihidroxialcanoatos, ácido láctico, quitina, amido, glicerol e óleos, os quais podem ser convertidos em produtos de elevado valor agregado.⁶⁰ Além disso, outras fontes renováveis têm se mostrado promissoras. O CO₂ capturado de processos biológicos ou industriais pode ser convertido em intermediários químicos.⁵³

O oitavo princípio da Química Verde visa mitigar a derivatização desnecessária, já que etapas adicionais tipicamente empregam o uso de grupos bloqueadores, proteção/desproteção, e/ou modificação temporária por métodos físicos e químicos. Tais procedimentos são recorrentes em reações multietapas, aumentando o consumo energético e de matérias-primas, e a geração de resíduos, reduzindo o rendimento global devido às perdas acumuladas ao longo do processo.

Como alternativa, muitos processos sustentáveis aplicam atualmente a abordagem da química de fluxo, caracterizada pela condução de reações químicas em fluxo contínuo de reagentes, distinguindo-se dos métodos tradicionais em batelada.⁵¹ Essa abordagem permite controle rigoroso das condições reacionais, otimização da transferência de calor e massa, maior segurança operacional e escalabilidade. Além disso, as reações multicomponentes (*one-pot*) são outras estratégias para mitigar derivatizações.

O nono princípio da Química Verde enfatiza a utilização de catalisadores como alternativa aos reagentes estequiométricos, posicionando-os como instrumentos essenciais para a promoção de reações químicas mais eficientes e ambientalmente benignas. A catálise é um fenômeno cinético em que uma espécie química acelera a reação sem ser consumida, reduzindo a barreira da energia de ativação. Para ilustrar as diferentes abordagens em processos catalíticos, o Quadro 4 agrupa os principais tipos de catálise empregados, evidenciando seus efeitos na eficiência, seletividade e sustentabilidade dos processos químicos.

Quadro 4 — Principais tipos de catálise empregados na síntese sustentável.

Nº	Tipo	Descrição
1	Catálise heterogênea	Uso de catalisadores sólidos que facilitam a síntese, permitindo a fácil separação e reutilização, e aumentando a sustentabilidade e a eficiência de custos.
2	Catálise homogênea	Catalisadores homogêneos oferecem alta atividade e seletividade, sendo usados na mesma fase que os reagentes, ajudando a simplificar reações complexas.
3	Biocatálise	Enzimas e células inteiras atuam como catalisadores verdes na produção farmacêutica, proporcionando alta seletividade sob condições brandas e reduzindo a geração de resíduos.
4	Fotocatálise	Uso de catalisadores sensíveis à luz em reações conduzidas por luz visível, reduzindo os requisitos de energia e a formação de subprodutos tóxicos na síntese.
5	Eletrocatalise	Utilização de energia elétrica para conduzir reações catalíticas, tornando a síntese mais sustentável e eficiente.

Fonte: adaptado de Ahmad *et al.* (2024).

Observa-se que a catálise heterogênea facilita a separação e a reutilização do catalisador, enquanto a catálise homogênea proporciona elevada seletividade e controle reacional, porém dificulta a possibilidade de reuso.⁵⁷ Adicionalmente, abordagens como biocatálise, fotocatalise e eletrocatalise permitem conduzir reações sob condições brandas, com menor consumo energético e produção reduzida de subprodutos.

O 10º princípio da Química Verde estabelece que os produtos químicos devem ser concebidos de forma a se degradarem em subprodutos inócuos ao término de sua função, prevenindo a persistência no ambiente. O *design* de substâncias químicas biodegradáveis leva em consideração que estruturas com cadeias altamente ramificadas, carbonos quaternários e grupos halogenados estão associados à persistência ambiental.⁵³ Em contrapartida, a inserção de grupos como ésteres, amidas ou fosfatos— reconhecidos por enzimas difundidas na

biosfera— favorece a biodegradação, e sua incorporação em compostos e polímeros tem sido amplamente utilizada para gerar materiais de menor impacto ambiental.

O 11º princípio da Química Verde preconiza o desenvolvimento de metodologias analíticas capazes de monitorar e controlar processos químicos durante sua execução, antes da formação de substâncias perigosas.⁵¹ A implementação de técnicas de análise em tempo real possibilita a detecção imediata de desvios e a correção proativa de potenciais problemas, priorizando a prevenção de poluição em vez de medidas reativas. Além disso, avanços computacionais, juntamente com sistemas de fluxo contínuo, discutidos anteriormente, permitem atender aos requisitos desse princípio, promovendo maior eficiência operacional, redução de resíduos e maior segurança do operador.

Por fim, o 12º princípio da Química Verde enfatiza que a segurança em processos químicos deve ser incorporada já na fase de planejamento de produtos e operações, considerando não apenas riscos imediatos— como inflamabilidade, explosividade e toxicidade— mas também os impactos ambientais de longo prazo. A prevenção de acidentes deve ser alcançada por meio de uma estratégia integrada, na qual a seleção criteriosa de reagentes, a aplicação de catálise seletiva, a eliminação de etapas desnecessárias e o monitoramento contínuo atuam de forma coordenada.

Desse modo, a Química Verde se consolidou como elemento central na indústria química, farmacêutica e nos setores correlatos, não apenas por seus benefícios ambientais e econômicos, mas também por seu papel regulatório e estratégico.⁵⁷ A adoção de práticas de síntese sustentável permite às empresas atender às exigências legais progressivamente mais rigorosas relacionadas a emissões e resíduos perigosos, evitando penalidades e promovendo conformidade ambiental. Além disso, diante de consumidores mais conscientes quanto ao impacto ecológico de seus hábitos de consumo, a implementação da Química Verde fortalece a reputação corporativa e valoriza produtos sustentáveis.

4. METODOLOGIA

Essa monografia consiste em uma revisão sistemática da literatura sobre a síntese de híbridos leishmanicidas através de protocolos alternativos alinhados aos princípios da Química Verde. Conforme destacado por Piccoli e Stecanela (2023)⁶¹, revisões sistemáticas permitem compreender a dinâmica de uma área do conhecimento, sua configuração e as direções teórico-metodológicas, além de fornecerem uma análise crítica capaz de evidenciar tendências, identificar recorrências e apontar lacunas que orientam futuras investigações.⁶¹ Considerando que os métodos verdes e a estratégia da hibridização podem reduzir custos e agilizar a descoberta de potenciais quimioterápicos, este trabalho foca na avaliação da aplicação e eficácia dessas abordagens.

A metodologia para a elaboração de uma revisão bibliográfica é orientada por uma sequência de etapas.⁶¹ Primeiramente, define-se uma questão norteadora para a pesquisa. Depois, elabora-se um protocolo de investigação, determinando a base de dados, os critérios de inclusão e exclusão e as palavras-chave a serem utilizadas. Na sequência, procede-se à triagem e seleção dos artigos, acompanhada da extração e catalogação sistemática dos dados. Por fim, realiza-se a leitura crítica dos estudos selecionados, seguida do resumo e interpretação dos resultados.

Desse modo, os artigos científicos considerados nesse trabalho foram obtidos através da base de dados do *SciFinder*, uma plataforma de busca científica e tecnológica desenvolvida pelo *Chemical Abstracts Service* (CAS). Quanto aos critérios de inclusão e exclusão, a busca se concentrou em publicações situadas na interseção entre as três temáticas: leishmaniose, Química Verde e hibridização estrutural, no recorte temporal dos últimos quinze anos (2010–2025). Delimitou-se a seleção quanto ao tipo de documento e ao idioma, considerando apenas artigos redigidos em inglês e excluindo trabalhos classificados como literatura cinzenta, quais sejam: biografias, livros, ensaios clínicos, comentários, anais de conferência, dissertações, editoriais, estudos históricos, cartas, patentes, pré-impressões, relatórios e revisões.

O Quadro 5 apresenta o conjunto de termos em inglês avaliados dentro de cada temática para a coleta de artigos científicos, utilizados nas buscas individualmente e/ou combinados por operadores booleanos (AND, OR e NOT). Para o caso da catálise, foram considerados catalisadores heterogêneos, e/ou catalisadores homogêneos obtidos por algum método sustentável.

Quadro 5 — Conjunto de termos utilizados nas buscas do *SciFinder*, organizados por temática.

Química Verde	Hibridização estrutural	Leishmaniose
– <i>Green Chemistry</i>; – <i>Green Principles</i>; – <i>Green synthesis</i>; – <i>Sustainable synthesis</i>; – <i>Eco-friendly synthesis</i>; – <i>Microwave</i>; – <i>Mechanochemistry</i>; – <i>Ball milling</i>; – <i>Sonochemistry</i>; – <i>Ultrasound</i>; – <i>Catalysis</i>; – <i>Deep eutectic solvents</i>; – <i>Ionic liquids</i>; – <i>Solvent-free</i>; – <i>One-pot</i>.	– <i>Structural hybrids</i>; – <i>Molecular hybrids</i>; – <i>Hybrid drugs</i>; – <i>Hybrids</i>; – <i>Drugs</i>; – <i>Conjugates</i>; – <i>Derivatives</i>; – <i>Compounds</i>.	– <i>Leishmania</i>; – <i>Leishmaniasis</i>; – <i>Leishmanicidal</i>; – <i>Anti-leishmania</i>.

Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Assim, a triagem das publicações seguiu os critérios previamente definidos, sendo analisados inicialmente título, resumo e palavras-chave em cada trabalho. Para tais elementos, publicações que não contemplavam, no mínimo, duas das três áreas temáticas definidas no escopo deste trabalho foram excluídas da análise. Fez-se exceção aos casos em que apenas essa análise prévia não era completamente elucidativa para validar ou não a estratégia da hibridização estrutural, procedendo-se à leitura do artigo na íntegra a fim de estabelecer sua permanência na revisão.

As primeiras buscas no *SciFinder* foram conduzidas empregando as combinações dos termos e booleanos: “*green synthesis*” AND *hybrids* AND *leishmania*, sem aplicação de filtros. No total, foram obtidos 136 artigos, que se concentraram em 110, pós critérios de exclusão. Por fim, após uma análise meticulosa, apenas 8 artigos se encaixaram na temática proposta.

Alternativamente, novas combinações de descritores e operadores booleanos foram testadas com o objetivo de ampliar o número de publicações alinhadas à temática investigada. Optou-se pela combinação: “_____ AND (“*hybrid*” OR “*drugs*” OR “*molecular hybrids*” OR “*conjugates*” OR “*derivatives*”) AND “*leishmania*”, em que o primeiro termo foi alternado entre palavras relacionadas à Química Verde, como “*microwave*”, “*ultrasound*”, “*ball milling*”, “*catalysis*”, “*deep eutectic solvent*”, “*ionic liquid*”, “*solvent-free*” e “*one-pot*”. Essa abordagem ampliou o número de artigos coletados para 11 no total, eliminando as duplicatas.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Panorama das publicações

Os artigos científicos coletados na base de dados do *SciFinder* foram sistematicamente catalogados no Quadro 6, incluindo informações sobre título, ano de publicação, periódico e referência.

Quadro 6 — Fichamento dos 11 artigos científicos coletados pelo *SciFinder*, atendendo aos critérios pré-estabelecidos.

(continua)

Identificação	Título	Ano de publicação	Periódico	Referência
A1	<i>Synthesis, Leishmanicidal and Cytotoxic Activity of Triclosan-Chalcone, Triclosan-Chromone and Triclosan-Coumarin Hybrids</i>	2014	<i>Molecules</i>	Otero <i>et al.</i> (2014) ⁶²
A2	<i>Synthesis, leishmanicidal, trypanocidal and cytotoxic activities of quinoline-chalcone and quinoline-chromone hybrids</i>	2017	<i>Medicinal Chemistry Research</i>	Coa <i>et al.</i> (2017) ⁶³
A3	<i>Synthesis, antiprotozoal activity and cytotoxicity in U-937 macrophages of triclosan-hydrazone hybrids</i>	2017	<i>Medicinal Chemistry Research</i>	Vergara <i>et al.</i> (2017) ⁶⁴
A4	<i>In vitro evaluation of cytotoxicity and leishmanicidal activity of phthalimido-thiazole derivatives</i>	2017	<i>European Journal of Pharmaceutical Sciences</i>	Aliança <i>et al.</i> (2017) ⁶⁵
A5	<i>Synthesis of 16 new hybrids from tetrahydropyran derivatives and Morita-Baylis-Hillman adducts: in vitro screening against Leishmania donovani</i>	2017	<i>Molecules</i>	Sousa <i>et al.</i> (2017) ⁶⁶
A6	<i>Green synthesis, antileishmanial activity evaluation, and in silico studies of new amino acid-coupled 1,2,4-triazoles</i>	2019	<i>Medicinal Chemistry Research</i>	El-Saghier <i>et al.</i> (2019) ⁶⁷

Quadro 6 — Fichamento dos 11 artigos científicos coletados pelo *SciFinder*, atendendo aos critérios pré-estabelecidos.

(conclusão)

Identificação	Título	Ano de publicação	Periódico	Referência
A7	<i>Synthesis and systemic toxicity assessment of quinine-triazole scaffold with antiprotozoal potency</i>	2019	<i>Bioorganic Chemistry</i>	Sahu <i>et al.</i> (2019) ⁶⁸
A8	<i>Synthesis, biological evaluation and in silico studies of 1,2,3-triazolyl-metronidazole derivatives against Leishmania major</i>	2022	<i>New Journal of Chemistry</i>	Ghanbariasad <i>et al.</i> (2022) ⁶⁹
A9	<i>Coumaro-chalcones synthesized under solvent-free conditions as potential agents against malaria, leishmania and trypanosomiasis</i>	2022	<i>Helyon</i>	Cuellar <i>et al.</i> (2022) ⁷⁰
A10	<i>Natural-Product-Inspired Microwave-Assisted Synthesis of Novel Spirooxindoles as Antileishmanial Agents: Synthesis, Stereochemical Assignment, Bioevaluation, SAR, and Molecular Docking Studies</i>	2023	<i>Molecules</i>	Sahu <i>et al.</i> (2023) ⁷¹
A11	<i>One-pot synthesis of polyhydroquinoline-1,2,3-triazole hybrids in deep eutectic solvent as anti-leishmanial agents and molecular modeling studies</i>	2024	<i>Journal of Biomolecular Structure and Dynamics</i>	Molaei <i>et al.</i> (2024) ⁷²

Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Inicialmente, a análise da distribuição das publicações por periódicos revela que *Molecules* e *Medicinal Chemistry Research* concentraram o maior número de artigos, com 3 registros cada. Em contraste, os periódicos *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *Bioorganic Chemistry*, *New Journal of Chemistry*, *Heliyon* e *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* apresentaram apenas um registro cada na temática investigada.

Na sequência, procedeu-se à análise da distribuição temporal das publicações, sintetizada na Tabela 1, a qual demonstra que os estudos sobre a síntese de híbridos leishmanicidas por metodologias verdes estão relativamente espaçados ao longo dos anos, com

o primeiro registro em 2014 e o mais recente em 2024. Nota-se, contudo, uma maior concentração de trabalhos no período de 2017 a 2024, destacando-se o ano de 2017, com 4 artigos publicados, e os anos de 2019 e 2022, com 2 registros cada. As últimas duas publicações datam os anos de 2023 e 2024, e para os demais anos contemplados no recorte temporal, não foram identificadas publicações que atendessem aos critérios de busca. Esse panorama explicita uma lacuna significativa na investigação da temática.

Tabela 1 — Distribuição anual dos artigos nos últimos quinze anos.

Ano*	2014	2017	2019	2022	2023	2024
Quantidade	1	4	2	2	1	1

*Nos anos de 2010, 2011, 2012, 2013, 2015, 2016, 2018, 2021 e 2025, não foram identificadas publicações que atendessem aos critérios de pesquisa dessa revisão.

Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Posteriormente, analisou-se as informações extraídas para mapear as metodologias alternativas empregadas nos estudos, bem como sua frequência de aplicação (Tabela 2). O aquecimento assistido por micro-ondas destacou-se como o recurso mais utilizado na síntese de híbridos leishmanicidas, com 5 ocorrências. Em seguida, verificou-se 2 aplicações das abordagens de cavitação ultrassônica, síntese *one-pot*, reações *solvent-free* e catálise. Por fim, DES e o uso de moinhos de bola apareceram apenas 1 vez cada, refletindo menor representatividade dentro do conjunto analisado.

Tabela 2 — Mapeamento das metodologias alternativas e frequência de aplicações.

Metodologias alternativas	Número de ocorrências
Catálise	2
DES	1
Micro-ondas	5
Moinho de bolas	1
<i>One-pot</i>	2
<i>Solvent-free</i>	2
Ultrassom	2

Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Vale ressaltar que, embora esses métodos sejam considerados “verdes”, nenhum dos estudos avaliou quantitativamente a sustentabilidade dos processos utilizando métricas

consagradas da Química Verde, como Economia Atômica, AE, Fator E, Eficiência de Massa da Reação (*Reaction Mass Efficiency*, RME), Intensidade de Massa do Processo (*Process Mass Intensity*, PMI), Rendimento de Massa Efetivo (*Effective Mass Yield*, EMY), Intensidade de Solvente (*Solvent Intensity*, SI) ou Economia de Carbono (*Carbon Economy*, CE).⁵² A ausência dessas métricas limita a análise à esfera qualitativa, impossibilitando comparações objetivas sobre aproveitamento de reagentes, geração de resíduos, eficiência energética e perfil ambiental.

Quanto à exploração da estratégia de hibridização estrutural no desenvolvimento de compostos leishmanicidas, foi possível identificar as subunidades farmacofóricas e/ou núcleos heterocíclicos utilizados como moléculas parentais, bem como a frequência de suas aplicações entre as publicações, conforme apresentado na Tabela 3. Entre as subunidades mapeadas, o núcleo de triazol destacou-se como o mais recorrente, contemplado em 4 publicações, seguido pela chalcona, explorada em 3 artigos. Por fim, aminoácido, cromona, cumarina, quinolina e triclosan foram registrados em 2 publicações cada, enquanto as demais estruturas listadas apareceram apenas 1 vez.

Tabela 3 — Subunidades farmacofóricas exploradas e o número de ocorrências entre as publicações.

Subunidade farmacofórica	Número de ocorrências
Aduto de Morita–Baylis–Hillman	1
Aminoácido	2
Chalcona	3
Cromona	2
Cumarina	2
Ftalimida	1
Hidrazona	1
Isatina	1
Metronidazol	1
Polihidroquinolina	1
Quinolina	2
Tiazol	1
Triazol	4
Triclosan	2

Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Além disso, a análise da tabela acima indica que uma parcela significativa das moléculas investigadas apresenta heterociclos de nitrogênio como estrutura privilegiada, destacando sua

importância, dado que aproximadamente 82% dos fármacos aprovados pela FDA entre 2013 e 2023 possuíam tais núcleos em sua composição.⁷³ Também, é possível observar que algumas abordagens preconizam o reaproveitamento de agentes antimicrobianos para o desenvolvimento de novos compostos, como o fármaco metronidazol e o antisséptico triclosan, potencializando a atividade antiparasitária pela estratégia da hibridização.

Por fim, na Tabela 4, foram agrupadas as espécies/subespécies de *Leishmania* frequentemente testadas nos 11 estudos de híbridos quanto às formas amastigota e promastigota do parasita, evidenciando a correlação entre os modelos experimentais e as manifestações clínicas da doença. Entre as espécies, *L. infantum* e *L. donovani* estão associadas principalmente à LV (com *L. infantum* também podendo causar LC), enquanto *L. major* e *L. tropica* são típicas de LC. A *L. panamensis*, do subgênero *Viannia*, relaciona-se sobretudo à LC, podendo ainda originar em alguns casos LMC.

Tabela 4 — Espécies/subespécies de *Leishmania* avaliadas, segundo a forma do parasita.

Espécie/subespécies	Forma do parasita	
	Amastigota	Promastigota
<i>Leishmania (V.) panamensis</i>	4	0
<i>Leishmania infantum</i>	2	2
<i>Leishmania donovani</i>	0	3
<i>Leishmania major</i>	1	2
<i>Leishmania tropica</i>	1	1

Fonte: elaborado pelo autor (2025).

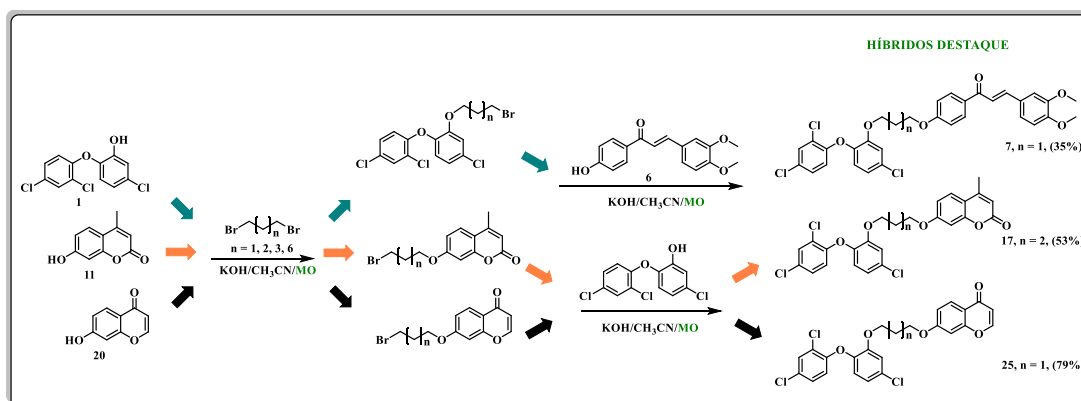
Enquanto *L. panamensis* foi avaliada exclusivamente na forma amastigota, mais representativa da infecção cutânea, *L. donovani* aparece apenas na forma promastigota, o que constitui uma limitação metodológica, já que diversos estudos demonstram que compostos ativos contra promastigotas frequentemente não mantêm eficácia frente a amastigotas intracelulares, estágio biologicamente relevante da infecção em mamíferos.³¹ Essa discrepância pode limitar a seleção de candidatos a fármacos, tornando-se necessário priorizar ensaios em modelos intracelulares para aumentar a acurácia nas avaliações. Por outro lado, *L. infantum*, *L. major* e *L. tropica* foram avaliadas em ambas as formas entre as publicações, o que amplia a confiabilidade dos resultados e permite comparações mais consistentes entre estágios do ciclo de vida.

Na seção a seguir, serão apresentados e discutidos os principais resultados obtidos nos 11 artigos selecionados, com ênfase nas metodologias de síntese aplicadas e na identificação dos híbridos mais promissores em termos de atividade leishmanicida.

5.2 Metodologias alternativas aplicadas à síntese de híbridos leishmanicidas

No artigo A1, Otero *et al.* (2014)⁶² desenvolveram 12 híbridos combinando a estrutura do fármaco leishmanicida triclosan com as unidades de chalcona, cromona e cumarina, sendo 4 compostos para cada núcleo. O preparo desses compostos está resumido na Figura 8, e se procedeu através da síntese do éter de Williamson, utilizando o aquecimento por irradiação de micro-ondas, durante 35 minutos. Por fim, os produtos brutos foram concentrados em rotaevaporador e purificados pela técnica de cromatografia em coluna, empregando diferentes proporções da mistura de acetato de etila e hexano como fase móvel. Os híbridos foram obtidos com rendimentos de 60–85%.

Figura 8 — Rota para a síntese dos 12 híbridos de triclosan-chalcona, triclosan-cromona e triclosan-cumarina.



Fonte: adaptado de Otero *et al.* (2014).

Tal abordagem representa um ganho relevante em termos de Química Verde, enquadrando-se no 6º princípio ao reduzir substancialmente o consumo energético e o tempo de reação em comparação com métodos convencionais. Contraditoriamente, a purificação por coluna cromatográfica dos 12 híbridos representa um aspecto negativo da metodologia, pois envolve elevado consumo de solventes orgânicos e geração de resíduos químicos, o que vai de encontro aos princípios 1 e 5.

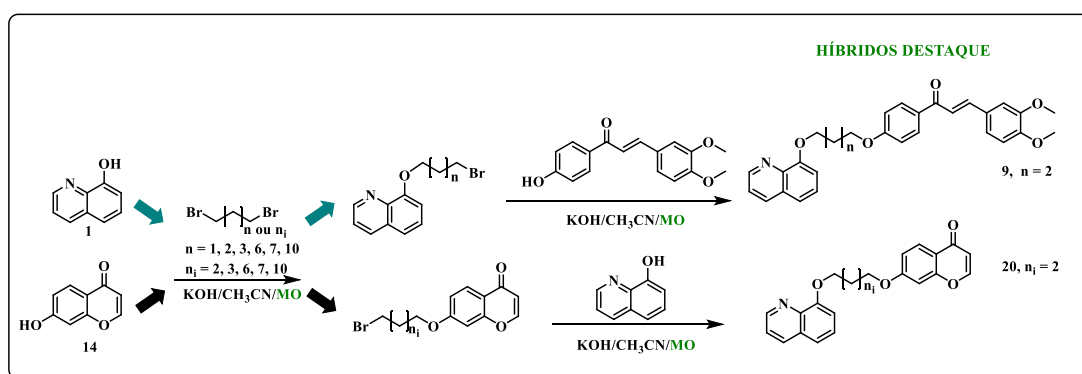
Em seguida, a atividade leishmanicida dos compostos foi avaliada de modo *in vitro* em amastigotas intracelulares de *L. panamensis*, e a análise se baseou na meia concentração letal

(LC_{50})— que indica a concentração que mata 50 % das células humanas da linhagem U-937 em ensaios de citotoxicidade—, na meia concentração eficaz (EC_{50})— que representa a concentração do composto que produz 50 % do efeito máximo sobre os parasitas—, e no índice de seletividade (*selectivity index*, SI), razão entre LC_{50} e EC_{50} .

Nesse contexto, os híbridos triclosan-chalcona (**7**), triclosan-cumarina (**17**) e triclosan-cromona (**25**) foram destaque. O composto **7** apresentou uma EC_{50} de 9,4 $\mu\text{g/mL}$ e LC_{50} superior a 200 $\mu\text{g/mL}$, resultando em um SI maior que 21,3, evidenciando atividade moderada contra amastigotas combinada com baixa citotoxicidade, o que o torna promissor do ponto de vista terapêutico. O híbrido **17** mostrou atividade moderada, com EC_{50} de 27,5 $\mu\text{g/mL}$, mas manteve baixa toxicidade ($LC_{50} > 200 \mu\text{g/mL}$) e um SI superior a 7,3, indicando que a seletividade é ainda adequada para aplicações farmacológicas. Por outro lado, o composto **25** exibiu alta atividade leishmanicida, com EC_{50} de 2,7 $\mu\text{g/mL}$, porém a citotoxicidade também foi mais expressiva ($LC_{50} = 6,4 \mu\text{g/mL}$), refletida em um SI de 2,4, o que limita seu perfil de segurança apesar da eficácia elevada.

Paralelamente, no artigo A2, Coa *et al.* (2017)⁶³ aplicaram a estratégia da hibridização estrutural para combinar os núcleos de chalcona e da cromona com o da quinolina, formando uma série de 11 híbridos. O esquema sintético, apresentado na Figura 9, seguiu essencialmente a mesma estratégia descrita por Otero e colaboradores (2014), incluindo aquecimento por micro-ondas por 35 minutos e purificação por cromatografia em coluna, cujos aspectos metodológicos já foram discutidos. Os derivados foram obtidos em rendimentos de 44–65% para a série de 6 híbridos quinolina-chalcona e de 34–70% para os 5 híbridos de quinolina-cromona.

Figura 9 — Rota para a síntese dos 11 híbridos de quinolina-chalcona e quinolina-cromona.

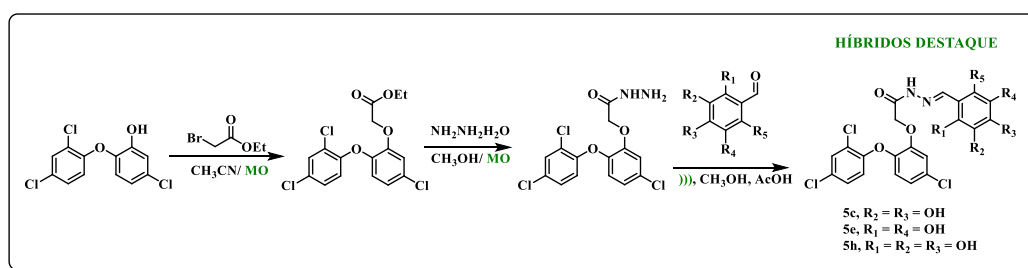


Fonte: adaptado de Coa *et al.* (2017).

Dentre os híbridos avaliados, o composto **9**, da série quinolina–chalcona, apresentou atividade leishmanicida notável contra amastigotas intracelulares de *L. panamensis*, com EC_{50} de 6,24 $\mu\text{g/mL}$ e SI de 2,58. Comparado às unidades parentais, a quinolina exibiu EC_{50} de 0,36 $\mu\text{g/mL}$, enquanto a chalcona mostrou EC_{50} de 2,36 $\mu\text{g/mL}$, evidenciando que a hibridização promoveu a atividade antiparasitária, mantendo um perfil relativamente seguro de citotoxicidade. Já na série quinolina–cromona, o composto **20** destacou-se com EC_{50} de 6,11 $\mu\text{g/mL}$ e SI de 0,89, superando a cromona isolada, cuja EC_{50} foi de 116,49 $\mu\text{g/mL}$. Quando comparados aos fármacos de referência, a anfotericina B e o antimoniato de meglumina, que exibem EC_{50} extremamente baixos (0,054 e 9,4 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente) e alta seletividade, os híbridos apresentam menor potência.

Reincidentemente, o núcleo de triclosan foi explorado no artigo A3, desta vez por Vergara *et al.* (2017)⁶⁴, para sintetizar uma série de 11 híbridos triclosan-hidrazona, na busca por novas alternativas terapêuticas para o tratamento da leishmaniose cutânea. A Figura 10 apresenta a rota de síntese para o preparo dos compostos, envolvendo aquecimento assistido por micro-ondas (35 minutos), catálise ácida e cavitação ultrassônica durante 5–10 minutos. Por fim, os produtos brutos foram filtrados a vácuo e recristalizados em etanol, obtendo-se os híbridos correspondentes em rendimentos de 42–93%.

Figura 10 — Esquema de síntese dos 11 híbridos de triclosan-hidrazona.



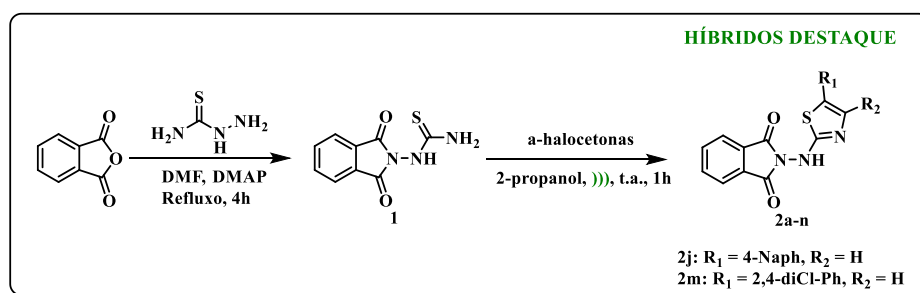
Fonte: adaptado de Vergara *et al.* (2017).

A análise metodológica evidencia que o aquecimento por micro-ondas e a cavitação ultrassônica se alinham ao 6º princípio da Química Verde. A catálise ácida, por sua vez, enquadra-se no 9º princípio, acelerando a reação e promovendo seletividade. Quanto à purificação, a recristalização em etanol representa uma opção mais sustentável em comparação à cromatografia em coluna, diminuindo o uso de solventes perigosos e a geração de resíduos, em consonância com os princípios 1 e 5.

Os híbridos de triclosan–hidrazona **5c**, **5e** e **5h** foram destaques, apresentando baixa toxicidade, com LC_{50} superiores a 400 μM . Em termos de atividade contra *Leishmania (V.) panamensis*, o composto **5c** exibiu EC_{50} de 25,08 μM e $SI > 16,5$, o **5e** teve EC_{50} de 70,33 μM e $SI > 5,9$ e o **5h** apresentou EC_{50} de 39,24 μM e $SI > 10,24$, indicando seletividade em relação às células hospedeiras. Quando comparados à molécula parental, observa-se que o triclosan isolado possuiu menor potência, com EC_{50} de 38,61 μM e SI de 5,01, sugerindo que a hibridização com a hidrazona aumentou significativamente a seletividade e, em alguns casos, a atividade antiparasitária. Contudo, os híbridos exibiram desempenho inferior à anfotericina B, cuja atividade é substancialmente maior ($EC_{50} = 0,054 \mu M$, $SI = 842$), embora apresente elevada toxicidade.

No artigo A4, Aliança *et al.* (2017)⁶⁵ desenvolveram uma série de 14 híbridos de ftalimida-tiazol, avaliando *in vitro* a citotoxicidade e a atividade contra *L. infantum*, um dos principais agentes etiológicos da LV. O preparo dos compostos envolveu inicialmente uma etapa de refluxo e catálise durante 4 horas. Em seguida, os intermediários foram submetidos à ciclização de Hantzsch, empregando α -halocetonas e banho de ultrassom por 1 hora à temperatura ambiente. (Figura 11).

Figura 11 — Esquema da síntese dos 14 híbridos de ftalimida-tiazol.



Fonte: adaptado de Aliança *et al.* (2017).

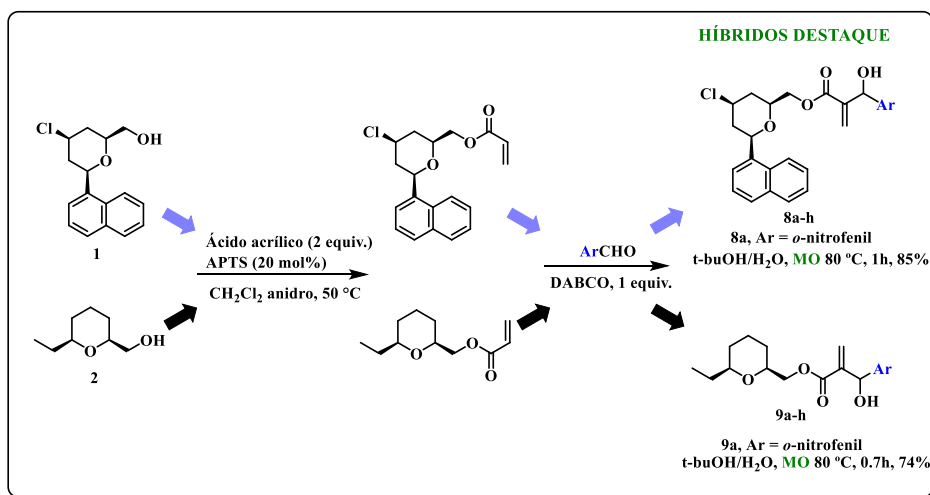
Ainda que o aquecimento convencional tenha sido empregado na etapa inicial, a cavitação ultrassônica à temperatura ambiente, com tempos reacionais de apenas 1 hora, constituem aspectos sustentáveis, em concordância com o 6º princípio da Química Verde.

Os derivados ftalimido-tiazóis apresentaram atividade significativa contra *Leishmania infantum*, atuando tanto em promastigotas quanto em amastigotas intracelulares. Nos ensaios com promastigotas, os valores de meia concentração inibitória (IC_{50}) foram de 9,8 μM para **2j** e 13,9 μM para **2m**, evidenciando-os como os compostos mais potentes da série. A avaliação de citotoxicidade revelou baixa toxicidade frente a células de mamíferos, com concentração

citotóxica para 50% das células (CC_{50}) de 362,7 μM para **2j** e 263,6 μM para **2m**, em contraste com a anfotericina B (CC_{50} = 74,9 μM). Nesse trabalho, o SI foi calculado como razão entre CC_{50} e IC_{50} , sendo 24 para o composto **2j** e 12 para **2m**. Por fim, nos ensaios com amastigotas intracelulares, ambos os compostos reduziram significativamente a sobrevivência parasitária (IC_{50} = 15,2 μM para **2j** e 22,3 μM para **2m**), confirmando eficácia também na forma clinicamente relevante do parasita.

Ainda no ano de 2017, Sousa e colaboradores⁶⁶ desenvolveram no artigo A5 a síntese de 16 novos híbridos por meio da reação de adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH) com acrilatos de tetrahidropirano e aldeídos aromáticos. O trabalho conduziu a síntese de AMBH explorando variações de solvente, temperatura, tempo e aquecimento. Para a maioria dos derivados, empregou-se a mistura *t*-BuOH/ H_2O (9:1) sob irradiação por micro-ondas a 80 °C, condição que possibilitou tempos curtos de reação, entre 0,3 e 2 horas, com rendimentos elevados, a exemplo de **8a** (85%) e **9a** (74%), conforme pode ser visto na Figura 12.

Figura 12 — Condições e rendimentos na síntese dos híbridos de AMBH



Fonte: adaptado de Sousa *et al.* (2017).

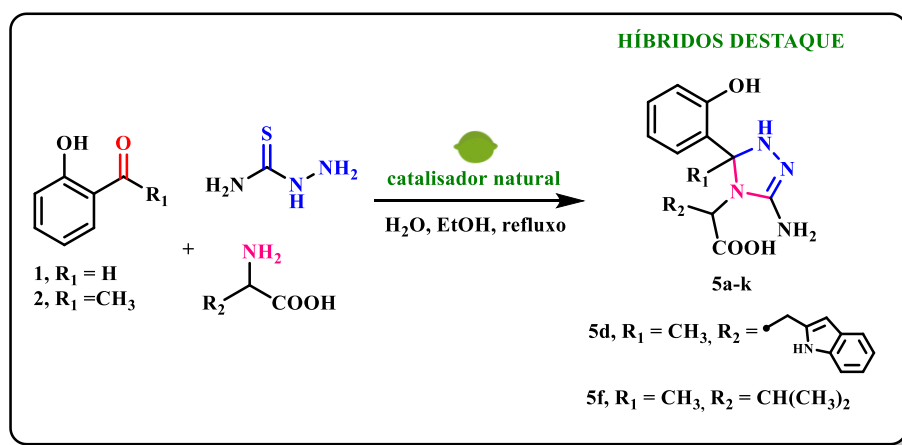
Vale ressaltar que, em alguns casos, o micro-ondas não se mostrou eficiente, empregando-se como solução temperaturas mais baixas (0 °C), uma mistura de solventes DMF/ H_2O , fenóis como aditivos e longos tempos reacionais, chegando a até 240 horas, resultando em aumento de rendimento. A adoção dessas condições constitui um aspecto negativo da perspectiva da Química Verde, uma vez que demandam maior consumo energético.

Em seguida, os híbridos **8a–8h** e **9a–9h** foram avaliados quanto à atividade leishmanicida sobre formas promastigotas de *L. donovani* e à toxicidade em hemácias humanas,

sendo determinada a concentração que causa lise em 50% das células (HC_{50}). O SI foi calculado como a razão entre HC_{50} e IC_{50} . Na série 8, o derivado **8a** destacou-se com IC_{50} de 14,74 μM , associado a baixa citotoxicidade ($HC_{50} > 831 \mu M$), o que resultou em SI superior a 56,40. Em contraste, o precursor exibiu IC_{50} de 172,19 μM , evidenciando que a incorporação das unidades MBHA na estrutura híbrida promoveu aumento expressivo da potência sem comprometer a segurança do composto. Na série 9, o híbrido **9a** também apresentou desempenho relevante, com IC_{50} de 16,15 μM e $HC_{50} > 1145,64 \mu M$, resultando em um SI superior a 70,94.

Posteriormente, no artigo A6, El-Saghier e colaboradores (2019)⁶⁷ apresentaram a síntese de 11 híbridos de derivados de aminoácidos e o anel de triazol via reação *one-pot* e utilizando extrato de suco de limão como catalisador ácido em refluxo, conforme pode ser visto na Figura 13. Especificamente, o suco de limão foi obtido por corte, prensagem manual e filtragem para remoção de sólidos, apresentando caráter ácido ($pH \approx 3$), e eficiência catalítica decorrente da elevada porcentagem de ácido cítrico (5–7%) em comparação com outros ácidos.

Figura 13 — Esquema de síntese dos híbridos de derivados de aminoácidos-triazol.



Fonte: adaptado de El-Saghier *et al.* (2019).

A síntese dos híbridos **5a–k** foi realizada por reação *one-pot*, condensando aldeídos ou cetonas aromáticas, aminoácidos e tiosemicarbazida com suco de limão como catalisador, sob refluxo a 100 °C por 2–3 horas, seguido de resfriamento, filtração e recristalização em etanol, resultando em rendimentos de 79 a 91%.

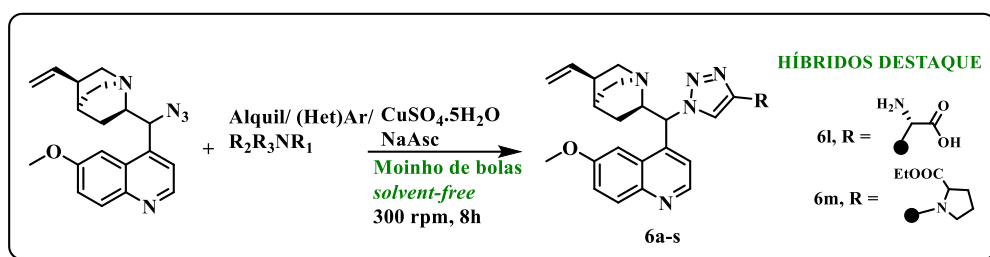
Desse modo, a utilização do suco de limão como catalisador natural neste trabalho constitui um avanço sustentável, não apenas por sua atividade catalítica, mas também por se tratar de uma matéria-prima renovável, enquadrando-se no 7º princípio da Química Verde. Ademais, a reação *one-pot* permite a condensação de múltiplos passos em um único processo,

aumentando a economia atômica, diminuindo a necessidade de manipulações intermediárias e o consumo de solventes, em consonância com os princípios 1, 2 e 5.

Os híbridos **5d** e **5f** apresentaram elevada atividade *in vitro* contra formas promastigotas de *Leishmania major*, com IC_{50} de 0,0312 $\mu\text{g/mL}$ e 0,0484 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, mostrando desempenho superior à miltefosina ($IC_{50} = 3,1924 \mu\text{g/mL}$) e comparável à anfotericina B desoxicolato ($IC_{50} = 0,0472 \mu\text{g/mL}$). Ambos os compostos foram bem tolerados em testes *in vivo* de toxicidade aguda oral feitos em camundongos com concentração de até 250 mg/kg, sem sinais de toxicidade ou mortalidade durante três dias de observação.

No artigo A7, Sahu *et al.* (2019)⁶⁸ combinaram os núcleos de quinina (quinolina) e o anel de triazol para desenvolver uma série de 19 híbridos via mecanoquímica e *solvent-free*, superando as limitações do método convencional, associadas à formação de subprodutos indesejáveis. Nesse sentido, a síntese está apresentada na Figura 14, e consistiu na adição dos reagentes em um frasco de aço inoxidável contendo 10 esferas do mesmo material, seguido da adição de ascorbato de sódio e $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ como catalisador. Por fim, a mistura foi submetida à moagem em um moinho planetário de bolas a 300 rpm por 8 horas, e então foi purificada por coluna cromatográfica usando uma mistura de acetato de etila e hexano como fase móvel. Como resultado, os híbridos foram obtidos com rendimentos de 45 a 91%.

Figura 14 — Esquema da síntese dos híbridos de quinolina–triazol.



Fonte: adaptado de Sahu *et al.* (2019).

Metodologicamente, a síntese via moinho de bolas apresenta aspectos positivos, já que a condução da reação em estado sólido e *solvent-free*, favorece o 1º princípio e 5º princípio, enquanto a estratégia de reagir todos os componentes em um único frasco promove o 2º princípio.

Biologicamente, os híbridos quinolina–triazol **6l** e **6m** apresentaram atividade leishmanicida relevante frente à forma promastigota de *L. donovani*, com valores de IC_{50} obtidos de 1,78 μM e 3,95 μM , respectivamente, mais potentes que a molécula parental quinina ($IC_{50} = 24,08 \mu\text{M}$) e o fármaco de referência anfotericina B ($IC_{50} = 5,55 \mu\text{M}$). Já nos estudos

toxicológicos em modelo murino, os híbridos **6l** e **6m** apresentaram valores de dose hemolítica média (HD₅₀) superiores (14,26 e 36,64 µg/mL, respectivamente) em comparação à quinina (8,21 µg/mL) e à anfotericina B (9,87 µg/mL).

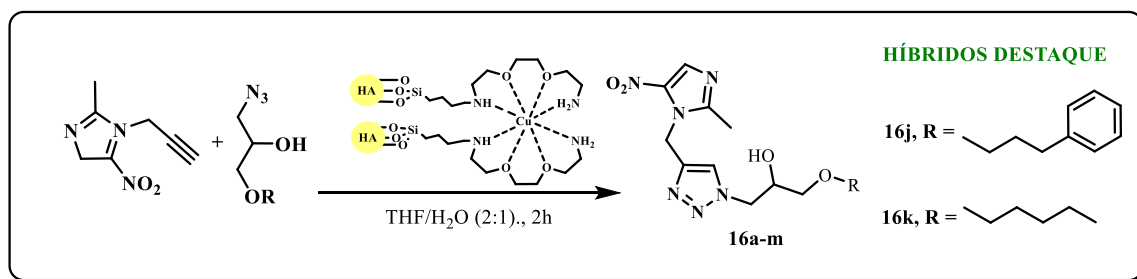
Quanto à dose letal mediana (LD₅₀), ambos os compostos exibiram valores inferiores a 1000 mg/kg, ainda assim superiores aos 300 mg/kg observados para a quinina e a anfotericina, além de não apresentarem efeitos adversos no nível de dose acima de 1000 mg/kg e dose equivalente humana (HED) de 13,84 mg/kg. Todos os valores indicaram melhor perfil toxicológico e de segurança para ambos os híbridos, com potencial promissor para o desenvolvimento de novos medicamentos leishmanicidas.

Em uma linha de pesquisa que continua a explorar o núcleo de triazol, Ghanbariasad *et al.* (2022)⁶⁹ desenvolveram no artigo A8 a síntese de 13 híbridos moleculares combinando o núcleo supracitado com metronidazol, visando gerar novos agentes ativos contra leishmaniose. Para isso, o trabalho traz uma abordagem alternativa alinhada ao uso de um novo nanocatalisador heterogêneo, [CuL-SiO-HA], desenvolvido a partir de matéria-prima renovável. Particularmente, as escamas de peixe são geralmente descartadas como resíduo industrial, ainda que sejam ricas em hidroxiapatita (HA). Logo, essas escamas podem ser utilizadas como suporte inorgânico para complexos organometálicos, aumentando a estabilidade, seletividade e reatividade do catalisador.

O preparo do catalisador foi realizado em consonância com o 7º princípio, empregando resíduos de escamas de peixe (*Cyprinus carpio*, 1 kg), processados por lavagem, secagem, calcinados e posteriormente modificados quimicamente, incluindo tratamentos com HCl, NaOH e funcionalização com 3-(cloropropil)trimetoxissilano, seguida de acoplamento com 1,8-diamino-3,6-dioxaoctano. Por fim, o material foi complexado com CuI em acetonitrila sob refluxo e posteriormente purificado, resultando no catalisador final.

A síntese dos híbridos está apresentada na Figura 15, envolvendo a reação entre um alcino e um β-álcool azídico, na presença do catalisador [CuL-SiO-HA] em meio aquoso-orgânico (H₂O/THF, 1:2). Após 4 horas de agitação à temperatura ambiente, o catalisador foi recuperado por filtração e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, fornecendo rendimentos de 76–92%.

Figura 15 — Síntese dos híbridos de metronidazol-triazol via catálise heterogênea.



Fonte: adaptado de Ghanbariasad *et al.* (2022).

Nesse trabalho, foram realizados estudos de otimização para a síntese dos híbridos. O efeito do solvente foi avaliado, mostrando que a mistura THF/H₂O (2:1, V/V) proporcionou o melhor rendimento em comparação com DMSO/H₂O, EtOH/H₂O, água, EtOH ou THF puros. Além disso, a quantidade de catalisador [CuL-SiO-HA] também foi otimizada, sendo 0,05 g suficiente para condução da reação. O catalisador demonstrou excelente reusabilidade, mantendo sua atividade após 10 ciclos consecutivos, com mínima lixiviação de cobre (Cu) (0,007 %), e a metodologia mostrou boa escalabilidade, permitindo a síntese dos híbridos em escala de 0,1 mol com 85% de conversão à temperatura ambiente.

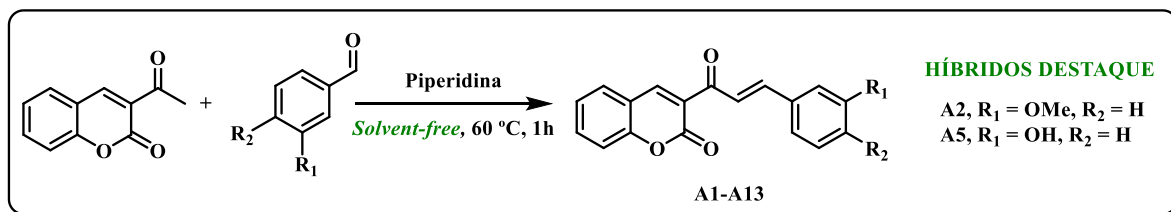
Tais resultados evidenciam os aspectos positivos da catálise heterogênea, alinhada aos princípios verdes da química. Como pontos negativos, o preparo do catalisador envolve múltiplas etapas, o uso de reagentes e solventes tóxicos, além de purificação e calcinação, fatores que elevam o consumo energético e a geração de resíduos, limitando parcialmente a sustentabilidade do processo.

Por fim, os autores avaliaram os efeitos dos híbridos de 1,2,3-triazol ligados ao metronidazol contra promastigotas de *Leishmania major* em concentrações de 12,5, 25 e 50 µM por 48 h. Os resultados demonstraram que os híbridos **16j** e **16k** são promissores, com IC₅₀ de 8,1 e 7,5 µg/mL, respectivamente, significativamente mais potentes do que o metronidazol comercial (IC₅₀ = 37 µg/mL).

As subunidades farmacofóricas da cumarina e da chalcona voltaram a ser exploradas no artigo A9, de Cuellar *et al.* (2022)⁷⁰, para o desenvolvimento de uma série de 13 híbridos de cumarina-chalcona. Detalhadamente, foi realizada uma síntese *solvent-free* na reação entre 3-acetilcumarina e derivados de benzaldeído, aquecendo a mistura até a formação de uma única fase líquida, seguida da adição gota a gota de piperidina e posterior agitação por 30 minutos, conforme visto na Figura 16. Após a reação, os produtos A1-13 foram isolados em água gelada,

tratados com HCl 1,0 M e recristalizados a partir de uma solução EtOH-água (1:1), fornecendo excelentes rendimentos reacionais de 75–98%.

Figura 16 — Síntese dos híbridos de cumarina-chalcona.

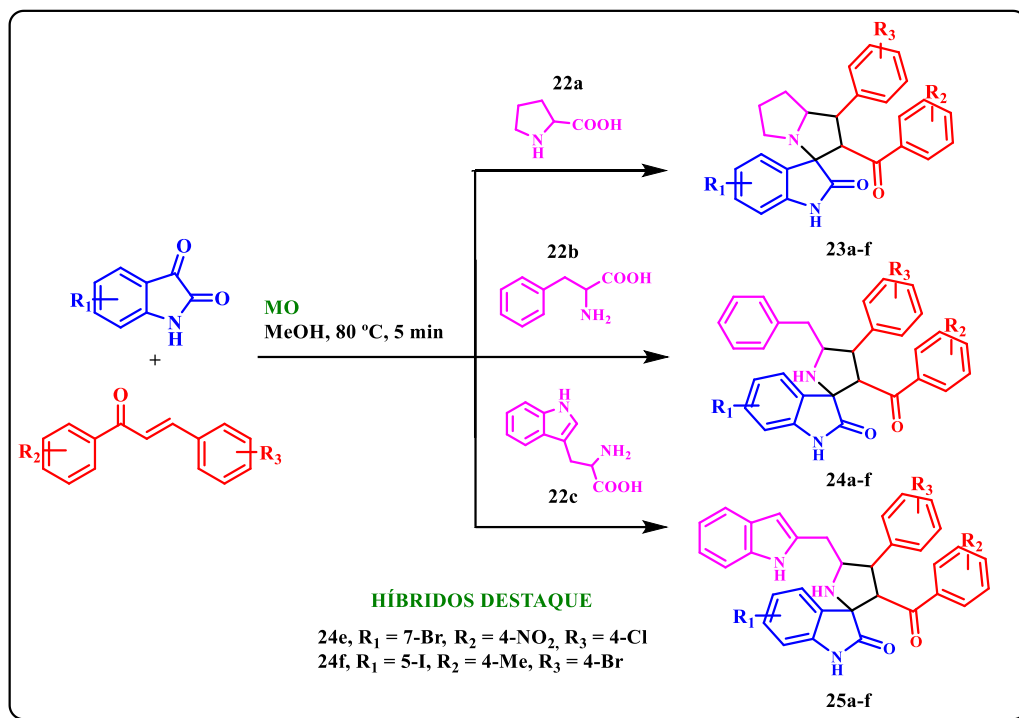


Fonte: adaptado de Cuellar *et al.* (2022).

Os resultados *in vitro* demonstraram que os híbridos de cumarina-chalcona **A2** e **A5** se destacam pela elevada atividade contra formas amastigotas intracelulares de *Leishmania panamensis*, apresentando concentrações efetivas médias (EC_{50}) de $2,5 \pm 0,2 \mu\text{M}$ e $2,1 \pm 0,2 \mu\text{M}$, respectivamente. Esses valores indicam que ambos os compostos são significativamente mais potentes do que os núcleos parentais isolados, cumarina ($EC_{50} = 64,4 \pm 21,8 \mu\text{M}$) e chalcona ($EC_{50} = 15,04 \pm 1,44 \mu\text{M}$), evidenciando que a hibridização dos núcleos conferiu um aumento expressivo da atividade antiparasitária. Em termos de seletividade, ambos os híbridos exibiram índices de seletividade ($SI = LC_{50}/EC_{50}$) superiores, sendo 2,31 para **A2** e 2,85 para **A5**, em comparação com a cumarina ($SI = 0,20$) e a chalcona ($SI = 1,86$), sugerindo uma margem de segurança mais ampla frente à citotoxicidade em macrófagos humanos (linha U-937).

No artigo A10, Sahu *et al.* (2023)⁷¹ desenvolveram a síntese *one-pot* assistida por micro-ondas de uma série de 19 híbridos espiroxindóis, preparados a partir de subestruturas bioativas farmacêuticas privilegiadas inspiradas em produtos naturais, como isatina, chalconas e aminoácidos. Na síntese, esquematizada pela Figura 17, esses compostos foram submetidos a reações de cicloadição 1,3-dipolar assistidas por micro-ondas em metanol a $80\text{ }^\circ\text{C}$ por 5 minutos, produzindo os espiroxindóis derivados de chalcona-isatina-aminoácido em rendimentos excelentes, de até 98%.

Figura 17 — Síntese dos híbridos espiroxindóis.



Fonte: adaptado de Sahu *et al.* (2023).

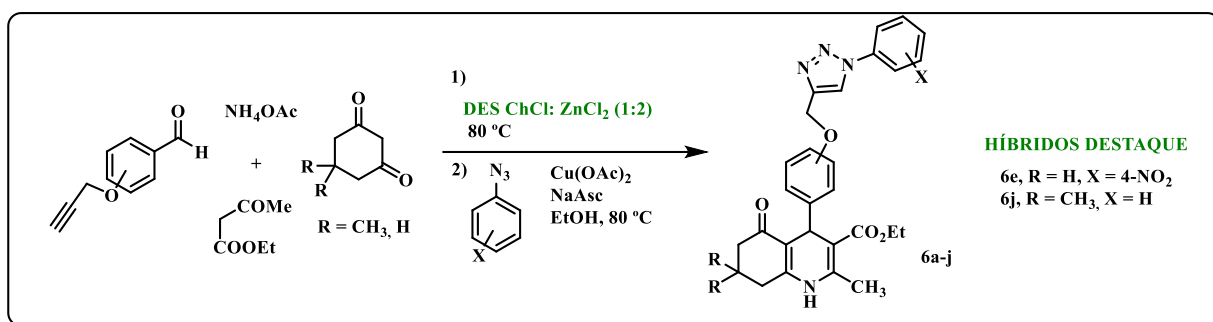
De modo geral, o artigo investigou a eficiência da síntese dos híbridos tanto pela metodologia convencional em refluxo quanto pelo aquecimento por micro-ondas, padronizando a reação com a isatina **20a** (R₁ = 5-CH₃), a chalcona **21a** (R₂ = 4-F e R₃ = 4-Cl) e a L-prolina **22a**. Inicialmente, a reação em metanol sob refluxo por 120 minutos forneceu o produto com rendimento de 86%, que cresceu para 96% pós-excesso estequiométrico. Entretanto, a redução do tempo de refluxo para 120, 60 e 30 minutos causou quedas progressivas no rendimento, enquanto a substituição do solvente por acetonitrila, etileno glicol, água ou etanol não promoveu melhorias relevantes.

Por sua vez, a aplicação de irradiação por micro-ondas mostrou acelerar significativamente a reação. Ensaios de 1 e 3 minutos resultaram em rendimentos de 41% e 71%, respectivamente, enquanto 5 minutos sob as mesmas condições em metanol proporcionaram o rendimento máximo de 98%, caracterizando a condição mais eficiente e rápida. Testes adicionais com acetonitrila, etileno glicol e etanol não superaram este resultado, evidenciando que a combinação de proporções ajustadas de reagentes e aquecimento por micro-ondas a 80 °C por 5 minutos em metanol representa a estratégia eficiente, reprodutível e de alto rendimento para a obtenção dos híbridos.

Consequentemente, os compostos híbridos **24a** e **24e** se destacaram na avaliação *in vitro* contra promastigotas de *L. donovani* pelo método de exclusão de Trypan Blue, revelando valores de IC₅₀ de 2,43 µM para **24a** e 0,96 µM para **24e**. Além disso, ambos os híbridos mostraram capacidade de inibir a topoisomerase IB de *Leishmania* (LTopIB), com IC₅₀ de 17,3 µM para **24a** e 15,7 µM para **24e**. Esses dados reforçam que os híbridos espiroxindóis **24a** e **24e** representam agentes leishmanicidas promissores.

O último trabalho deste levantamento bibliográfico foi realizado por Molaei *et al.* (2024)⁷² no artigo A11, sendo pautado na síntese de uma série de 10 híbridos contendo os núcleos de triazol e polihidroquinolina. A ênfase na metodologia de desenvolvimento dos híbridos foi o emprego da síntese multicomponente alinhada ao uso de DES de cloreto de colina: cloreto de zinco (ChCl:ZnCl₂) como solvente e catalisador, seguro e eficaz, alinhado aos princípios verdes da química. O protocolo de síntese e os híbridos promissores estão disponibilizados na Figura 18.

Figura 18 — Síntese dos híbridos de polihidroquinolina-triazol.



Fonte: adaptado de Molaei *et al.* (2024).

Detalhadamente, a síntese dos híbridos foi conduzida em duas etapas. Inicialmente, realizou-se uma reação *one-pot* entre propargiloxialdeído, etilacetoacetato, 1,3-cicloexadiona e acetato de amônio, empregando o DES ChCl:ZnCl₂ (1:2, 5 mol%) à temperatura de 80 °C. Após consumo dos reagentes, seguiu-se para a próxima etapa, em que houve adição de uma azida aromática, sulfato de cobre (CuSO₄) e ascorbato de sódio (NaAsc) em etanol, mantendo-se a agitação a 80 °C por 6 horas. Por fim, o produto desejado foi isolado por filtração, lavado sequencialmente com solução de amônia e água, e posteriormente recristalizado em etanol, fornecendo rendimentos reacionais de 57% a 93%, destacando-se os compostos **6e** (93%), **6f** (90%) e **6j** (70%).

Vale destacar que a etapa de síntese dos híbridos foi precedida pela investigação da reação pelo método alternativo. Diversos DES foram avaliados, como ChCl:Glicerol,

ChCl:Ácido oxálico, ChCl:Ácido malônico e ChCl:Ureia, variando-se também a proporção catalítica e a temperatura. No entanto, verificou-se que apenas o sistema ChCl:ZnCl₂ (1:2) proporcionou uma conversão significativamente maior, estabelecendo as condições apresentadas na Figura 17 como as mais eficientes para a síntese subsequente dos híbridos.

Assim, a metodologia empregada por Molaei e colaboradores apresenta avanços importantes em termos de Química Verde, já que a utilização do DES ChCl:ZnCl₂ como solvente e catalisador combina segurança, eficiência e baixo impacto ambiental, enquadrando-se nos princípios 3 e 5.

Em seguida, os híbridos de polihidroquinolina-triazol foram avaliados quanto à atividade leishmanicida *in vitro* contra *L. major* (MRHO/IR/75/ER), *L. tropica* (MHOM/IR/02/Mash10), *L. infantum* (MCAN/IR//96/LON49) e *L. infantum* (MCAN/ES/98/LIM-877), nas formas promastigota e amastigota, utilizando ensaios de viabilidade celular e avaliação da citotoxicidade em macrófagos J774A.1. O composto **6e** apresentou IC₅₀ de 20 ± 9,2, 46 ± 2,2, 26 ± 4,2 e 39 ± 1,2 mg/mL para promastigotas e 29 ± 4,2, 30 ± 5,2, 25 ± 1,3 e 30 ± 5,3 mg/mL para amastigotas de *L. major*, *L. tropica*, *L. infantum* (MCAN/IR//96/LON49) e *L. infantum* (MCAN/ES/98/LIM-877), respectivamente, com índices de seletividade (SI) variando de 12,3 a 14,8, indicando boa margem de segurança frente à citotoxicidade em macrófagos J774A.1.

Já o híbrido **6j** apresentou IC₅₀ ainda menores, de 13,5 ± 2,5, 37,5 ± 5,5, 17,5 ± 3,5 e 35,5 ± 2,5 mg/mL para promastigotas e 11,9 ± 3,5, 25 ± 1,5, 20 ± 1,5 e 30 ± 4,5 mg/mL para amastigotas das mesmas espécies, com SI variando de 21,7 a 54,6, refletindo excelente seletividade. Ambos os compostos mostraram maior eficácia contra amastigotas em todas as espécies, enquanto *L. major* foi a espécie mais sensível e *L. tropica* a mais resistente.

Em suma, os estudos levantados corroboram a potencialização da atividade leishmanicida oriunda da incorporação das subunidades farmacofóricas para compor estruturas de interesse. Apesar de alguns híbridos ainda apresentarem desempenho inferior aos fármacos de referência, como a anfotericina B, eles se destacaram pela seletividade e pela possibilidade de modulação estrutural, evidenciando seu potencial como base para o desenvolvimento de novos agentes leishmanicidas com perfil terapêutico promissor.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura demonstra que a integração entre a hibridização estrutural e os protocolos sintéticos alinhados aos princípios da Química Verde constitui uma estratégia válida para a descoberta de novos agentes leishmanicidas. Contudo, o direcionamento dessa abordagem às leishmanioses ainda é restrita, já que foram identificados apenas 11 publicações nos últimos 15 anos, sem indicativos de crescimento contínuo ou consolidação de tendência. Portanto, torna-se imprescindível fomentar o avanço de estudos nessa temática, pois podem fornecer soluções seguras, custo-efetivas e sustentáveis no processo de descoberta de novos medicamentos e terapias que combatam as doenças tropicais negligenciadas.

No âmbito das metodologias alternativas, persistem desafios significativos a serem superados. De modo geral, observou-se uma limitada diversidade de metodologias aplicadas, e com exceção do aquecimento assistido por micro-ondas, demais técnicas do campo da mecanoquímica e sonoquímica permanecem subexploradas. Embora os trabalhos tenham empregado rotas multicomponente e *one-pot*, a síntese multietapas ainda foi recorrente entre as publicações, acompanhada de processos de purificação por cromatografia em coluna e longos tempos reacionais. Além disso, poucos trabalhos incluíram etapas de otimização das rotas de síntese, visando maximizar o rendimento e racionalizar o consumo de materiais de partida.

Outro aspecto crítico é a ausência de métricas quantitativas sob a perspectiva da Química Verde. Nenhuma das publicações analisadas apresentou avaliações de parâmetros-chave, como economia de átomos, consumo energético ou geração de resíduos, o que dificulta a mensuração do impacto ambiental das rotas adotadas. Futuras investigações devem, quando possível, incorporar sistematicamente tais métricas, possibilitando uma avaliação mais criteriosa do desempenho sustentável e econômico dos processos.

Sob a perspectiva farmacológica, os 11 estudos analisados demonstram de forma consistente que a hibridização estrutural desempenha um papel importante no *design* racional de fármacos, possibilitando a síntese de híbridos estruturais com desempenho superior às moléculas parentais e comparável ao de fármacos de referência. Os artigos endossam os efeitos sinérgicos da incorporação de subunidades farmacofóricas e apontam que essa abordagem pode gerar compostos com maior seletividade e perfil de toxicidade mais favorável, ampliando o potencial de translação para candidatos clínicos.

Em conclusão, esta pesquisa sistematiza a bibliografia atual sobre o alinhamento de metodologias alternativas à hibridização estrutural como estratégia da Química Medicinal para o desenvolvimento de potenciais agentes leishmanicidas. Evidencia-se a necessidade de implementação de mais rotas sintéticas eficientes, seletivas e com impacto ambiental reduzido,

em consonância com os 12 princípios da Química Verde. Como implicação, espera-se que essa revisão na literatura forneça uma base para consulta e a orientação de futuras pesquisas na temática.

REFERÊNCIAS

- 1 LIBURD, L. C. *et al.* Addressing health equity in public health practice: Frameworks, promising strategies, and measurement considerations. **Annual Review of Public Health**, v. 41, p. 417–432, 1 abr. 2019.
- 2 CARRILLO-LARCO, R. M. *et al.* Is there an association between cutaneous leishmaniasis and skin cancer? A systematic review. **Wellcome Open Research**, v. 4, 2019.
- 3 FERREIRA, L. L. G.; DE MORAES, J.; ANDRICOPULO, A. D. Approaches to advance drug discovery for neglected tropical diseases. **Drug Discovery Today**, v. 27, n. 8, p. 2278–2287, 1 ago. 2022.
- 4 CHOWDHARY, S. *et al.* A Mini Review on Isatin, an Anticancer Scaffold with Potential Activities against Neglected Tropical Diseases (NTDs). **Pharmaceuticals**, 1 maio 2022.
- 5 CECÍLIO, P.; CORDEIRO-DA-SILVA, A.; OLIVEIRA, F. Sand flies: Basic information on the vectors of leishmaniasis and their interactions with *Leishmania* parasites. **Communications Biology** **2022**, v. 5, n. 1, p. 1–12, 4 abr. 2022.
- 6 DE VRIES, H. J. C. *et al.* Cutaneous Leishmaniasis: A 2022 Updated Narrative Review into Diagnosis and Management Developments. **American Journal of Clinical Dermatology** **2022**, v. 23, n. 6, p. 823–840, 14 set. 2022.
- 7 VALERO, N. N. H.; PRIST, P.; URIARTE, M. Environmental and socioeconomic risk factors for visceral and cutaneous leishmaniasis in São Paulo, Brazil. **Science of The Total Environment**, v. 797, p. 148960, 25 nov. 2021.
- 8 JUÁREZ-LÓPEZ, D.; SCHCOLNIK-CABRERA, A. Drug Repurposing: Considerations to Surpass While Re-directing Old Compounds for New Treatments. **Archives of Medical Research**, v. 52, n. 3, p. 243–251, 1 abr. 2021.
- 9 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, 1 jun. 2020.
- 10 CARDONA-G, W.; YEPES, A. F.; HERRERA-R, A. Hybrid Molecules: Promising Compounds for the Development of New Treatments Against Leishmaniasis and Chagas Disease. **Current Medicinal Chemistry**, v. 25, n. 30, p. 3637–3679, 9 mar. 2018.
- 11 ABBASI SHIRAN, J. *et al.* Privileged small molecules against neglected tropical diseases: A perspective from structure activity relationships. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 271, p. 116396, 5 maio 2024.

- 12 CHAUDHRY, F.; MUNIR, R.; MALIK, N. N-Heterocycles as Privileged Scaffolds in FDA Approved Different NMEs of 2021: A Review. **Letters in Organic Chemistry**, v. 20, n. 4, p. 287–299, 28 out. 2022.
- 13 MA, N. *et al.* Medicinal Chemistry Strategies for the Modification of Bioactive Natural Products. **Molecules** **2024**, v. 29, n. 3, p. 689, 2 fev. 2024.
- 14 DRAYE, M.; CHATEL, G.; DUWALD, R. Ultrasound for Drug Synthesis: A Green Approach. **Pharmaceuticals** **2020**, v. 13, n. 2, p. 23, 31 jan. 2020.
- 15 SHARMA, S. *et al.* A Glimpse into Green Chemistry Practices in the Pharmaceutical Industry. **ChemSusChem**, v. 13, n. 11, p. 2859–2875, 8 jun. 2020.
- 16 OYEYEMI, O. T. *et al.* Neglected tropical disease (NTD) diagnostics: current development and operations to advance control. **Pathogens and Global Health**, v. 118, n. 1, p. 1–24, 2 jan. 2024.
- 17 HEALTH ORGANIZATION, W. Global report on neglected tropical diseases 2024. [s.l: s.n.].
- 18 MABEY, D. *et al.* Towards a comprehensive research and development plan to support the control, elimination and eradication of neglected tropical diseases. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 115, n. 2, p. 196–199, 28 jan. 2021.
- 19 DE SOUSA BRITO, S. P. *et al.* Mortalidade por doenças tropicais negligenciadas no Piauí, Nordeste do Brasil: tendência temporal e padrões espaciais, 2001-2018. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, n. 1, p. e2021732, 15 abr. 2022.
- 20 MINISTÉRIO DA SAÚDE. Morbimortalidade e resposta nacional no contexto dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável Doenças Tropicais Negligenciadas no Brasil 2016-2020. **Brasília**: [s.n.].
- 21 FERREIRA, L. L. G.; DE MORAES, J.; ANDRICOPULO, A. D. Approaches to advance drug discovery for neglected tropical diseases. **Drug Discovery Today**, v. 27, n. 8, p. 2278–2287, 1 ago. 2022.
- 22 JOSHI, G.; QUADIR, S. S.; YADAV, K. S. Road map to the treatment of neglected tropical diseases: Nanocarriers interventions. **Journal of Controlled Release**, v. 339, p. 51–74, 10 nov. 2021.
- 23 PFARR, K. M. *et al.* The pipeline for drugs for control and elimination of neglected tropical diseases: 1. Anti-infective drugs for regulatory registration. **Parasites & Vectors** **2023**, v. 16, n. 1, p. 1–17, 1 mar. 2023.

- 24 ENGELS, D.; ZHOU, X. N. Neglected tropical diseases: An effective global response to local poverty-related disease priorities. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 9, n. 1, p. 1–9, 28 jan. 2020.
- 25 SASIDHARAN, S.; SAUDAGAR, P. Leishmaniasis: where are we and where are we heading? **Parasitology Research**, v. 120, n. 5, p. 1541–1554, 1 maio 2021.
- 26 SHEIKH, S. Y. *et al.* A review on potential therapeutic targets for the treatment of leishmaniasis. **Parasitology International**, v. 100, p. 102863, 1 jun. 2024.
- 27 SERAFIM, T. D. *et al.* Leishmaniasis: the act of transmission. **Trends in Parasitology**, v. 37, n. 11, p. 976–987, 1 nov. 2021.
- 28 PAL, R. *et al.* The role of natural anti-parasitic guided development of synthetic drugs for leishmaniasis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 258, p. 115609, 5 out. 2023.
- 29 BELO, V. S. *et al.* Temporal patterns, spatial risks, and characteristics of tegumentary leishmaniasis in Brazil in the first twenty years of the 21st Century. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 17, n. 6, p. e0011405, 2023.
- 30 BRUHN, F. R. P. *et al.* Spatio-temporal dynamics of visceral leishmaniasis in Brazil: A nonlinear regression analysis. **Zoonoses and Public Health**, v. 71, n. 2, p. 144–156, 1 mar. 2024.
- 31 KARIMALQARAGHLI, A. A. A review of leishmania genome, hosts, virulence factors, pathogenesis and treatment. **World Journal of Current Medical and Pharmaceutical Research**, p. 17–25, 16 mar. 2024.
- 32 CHATURVEDI, R.; SHARMA, A. Key Facets for the Elimination of Vector-Borne Diseases Filariasis, Leishmaniasis, and Malaria. **ACS Infectious Diseases**, v. 11, n. 2, p. 287–304, 14 fev. 2025.
- 33 GONZÁLEZ-MATOS, M. *et al.* Compounds with potentialities as novel chemotherapeutic agents in leishmaniasis at preclinical level. **Experimental Parasitology**, v. 260, p. 108747, 1 maio 2024.
- 34 TAMBE, S. *et al.* Revolutionizing Leishmaniasis Treatment with Cutting Edge Drug Delivery Systems and Nanovaccines: An Updated Review. **ACS Infectious Diseases**, v. 10, n. 6, p. 1871–1889, 14 jun. 2024.
- 35 HELF, M. J. *et al.* Scaling up for success: from bioactive natural products to new medicines. **Natural Product Reports**, v. 41, n. 12, p. 1824–1834, 11 dez. 2024.
- 36 FERREIRA, L. G.; OLIVA, G.; ANDRICOPULO, A. D. From Medicinal Chemistry to Human Health: Current Approaches to Drug Discovery for Cancer and Neglected

- Tropical Diseases. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 90, n. 1, p. 645–661, 15 fev. 2018.
- 37 MORPHY, R.; KAY, C.; RANKOVIC, Z. From magic bullets to designed multiple ligands. **Drug Discovery Today**, v. 9, n. 15, p. 641–651, 1 ago. 2004.
- 38 STREBHARDT, K.; ULLRICH, A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 Years of progress. **Nature Reviews Cancer**, v. 8, n. 6, p. 473–480, 12 jun. 2008.
- 39 KRAMER, C. *et al.* Learning Medicinal Chemistry Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity (ADMET) Rules from Cross-Company Matched Molecular Pairs Analysis (MMPA). **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61, n. 8, p. 3277–3292, 26 abr. 2018.
- 40 JUÁREZ-LÓPEZ, D.; SCHCOLNIK-CABRERA, A. Drug Repurposing: Considerations to Surpass While Re-directing Old Compounds for New Treatments. **Archives of Medical Research**, v. 52, n. 3, p. 243–251, 1 abr. 2021.
- 41 SERUGA, B. *et al.* Failures in Phase III: Causes and consequences. **Clinical Cancer Research**, v. 21, n. 20, p. 4552–4560, 15 out. 2015.
- 42 AN, Q. *et al.* New strategies to enhance the efficiency and precision of drug discovery. **Frontiers in Pharmacology**, v. 16, 16 fev. 2025.
- 43 SURABHI, S.; SINGH, B. COMPUTER AIDED DRUG DESIGN: AN OVERVIEW. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 8, n. 5, p. 504–509, 18 set. 2018.
- 44 BONGIOVANI, F. *et al.* Drug Repositioning and Artificial Intelligence: Is It a Promising Approach to be Used for Neglected Diseases? **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 35, n. 10, p. e-20240159, 2 set. 2024.
- 45 BÉRUBÉ, G. An overview of molecular hybrids in drug discovery. **Expert Opinion on Drug Discovery**, 3 mar. 2016.
- 46 SAMPATH KUMAR, H. M.; HERRMANN, L.; TSOGOEVA, S. B. Structural hybridization as a facile approach to new drug candidates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 30, n. 23, p. 127514, 1 dez. 2020.
- 47 DE SENA MURTEIRA PINHEIRO, P. *et al.* Molecular hybridization: a powerful tool for multitarget drug discovery. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 19, n. 4, p. 451–470, 2 abr. 2024.
- 48 IVASIV, V. *et al.* Molecular Hybridization as a Tool for Designing Multitarget Drug Candidates for Complex Diseases. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 19, p. 1694–1711, 26 jun. 2019.

- 49 DAVISON, E. K.; BRIMBLE, M. A. Natural product derived privileged scaffolds in drug discovery. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 52, p. 1–8, 1 out. 2019.
- 50 TZVETKOV, N. T. *et al.* Natural product drug discovery and drug design: two approaches shaping new pharmaceutical development. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 39, n. 3, p. 375–378, 28 fev. 2024.
- 51 STEFANACHE, A. *et al.* Green Chemistry Approaches in Pharmaceutical Synthesis: Sustainable Methods for Drug Development. **Applied Chem** **2025**, v. 5, n. 2, p. 13, 17 jun. 2025.
- 52 KAR, S. *et al.* Green Chemistry in the Synthesis of Pharmaceuticals. **Chemical Reviews**, v. 122, n. 3, p. 3637–3710, 9 fev. 2022.
- 53 ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 1, p. 301–312, 14 dez. 2010.
- 54 MARTINENGO, B. *et al.* Harnessing the 12 Green Chemistry Principles for Sustainable Antiparasitic Drugs: Toward the One Health Approach. **ACS Infectious Diseases**, 14 jun. 2024.
- 55 PRABHUNE, A.; DEY, R. Green and sustainable solvents of the future: Deep eutectic solvents. **Journal of Molecular Liquids**, v. 379, p. 121676, 1 jun. 2023.
- 56 LI, X. *et al.* Adsorption materials for volatile organic compounds (VOCs) and the key factors for VOCs adsorption process: A review. **Separation and Purification Technology**, v. 235, p. 116213, 18 mar. 2020.
- 57 AHMAD, S. *et al.* Recent advances in green chemistry approaches for pharmaceutical synthesis. **Sustainable Chemistry One World**, v. 4, p. 100029, 1 dez. 2024.
- 58 EGOROVA, K. S.; GORDEEV, E. G.; ANANIKOV, V. P. Biological Activity of Ionic Liquids and Their Application in Pharmaceuticals and Medicine. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 10, p. 7132–7189, 24 maio 2017.
- 59 KHARISSOVA, O. V. *et al.* Greener synthesis of chemical compounds and materials. **Royal Society Open Science**, v. 6, n. 11, 1 nov. 2019.
- 60 DE MARCO, B. A. *et al.* Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 27, n. 1, p. 1–8, 1 jan. 2019.
- 61 PICCOLI, M. S. Q.; STECANELA, N. Popularização da ciência: uma revisão sistemática de literatura. **Educação e Pesquisa**, v. 49, p. e253818, 2023.
- 62 OTERO, E. *et al.* Synthesis, Leishmanicidal and Cytotoxic Activity of Triclosan-Chalcone, Triclosan-Chromone and Triclosan-Coumarin Hybrids. **Molecules** **2014**, v. 19, n. 9, p. 13251–13266, 28 ago. 2014.

- 63 COA, J. C. *et al.* Synthesis, leishmanicidal, trypanocidal and cytotoxic activities of quinoline-chalcone and quinoline-chromone hybrids. **Medicinal Chemistry Research**, v. 26, n. 7, p. 1405–1414, 1 jul. 2017.
- 64 VERGARA, S. *et al.* Synthesis, antiprotozoal activity and cytotoxicity in U-937 macrophages of triclosan–hydrazone hybrids. **Medicinal Chemistry Research**, v. 26, n. 12, p. 3262–3273, 1 dez. 2017.
- 65 ALIANÇA, A. S. DOS S. *et al.* In vitro evaluation of cytotoxicity and leishmanicidal activity of phthalimido-thiazole derivatives. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, p. 1–10, 15 jul. 2017.
- 66 SOUSA, S. C. D. O. *et al.* Synthesis of 16 New Hybrids from Tetrahydropyrans Derivatives and Morita-Baylis-Hillman Adducts: In Vitro Screening against *Leishmania donovani*. **Molecules** **2017**, Vol. 22, Page 207, v. 22, n. 2, p. 207, 30 jan. 2017.
- 67 EL-SAGHIER, A. M. *et al.* Green synthesis, antileishmanial activity evaluation, and in silico studies of new amino acid-coupled 1,2,4-triazoles. **Medicinal Chemistry Research**, v. 28, n. 2, p. 169–181, 15 fev. 2019.
- 68 SAHU, A.; AGRAWAL, R. K.; PANDEY, R. K. Synthesis and systemic toxicity assessment of quinine-triazole scaffold with antiprotozoal potency. **Bioorganic Chemistry**, v. 88, p. 102939, 1 jul. 2019.
- 69 GHANBARIASAD, A. *et al.* Synthesis, biological evaluation and in silico studies of 1,2,3-triazolyl-metronidazole derivatives against *Leishmania major*. **New Journal of Chemistry**, v. 46, n. 18, p. 8451–8463, 9 maio 2022.
- 70 CUELLAR, J. E. *et al.* Coumaro-chalcones synthesized under solvent-free conditions as potential agents against malaria, leishmania and trypanosomiasis. **Heliyon**, v. 8, n. 2, p. e08939, 1 fev. 2022.
- 71 SAHU, N. K. *et al.* Natural-Product-Inspired Microwave-Assisted Synthesis of Novel Spirooxindoles as Antileishmanial Agents: Synthesis, Stereochemical Assignment, Bioevaluation, SAR, and Molecular Docking Studies. **Molecules**, v. 28, n. 12, p. 4817, 1 jun. 2023.
- 72 MOLAEI, S. *et al.* One-pot synthesis of polyhydroquinoline-1,2,3-triazole hybrids in deep eutectic solvent as anti-leishmanial agents and molecular modeling studies. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 42, n. 9, p. 4834–4850, 2024.
- 73 MARSHALL, C. M. *et al.* An Update on the Nitrogen Heterocycle Compositions and Properties of U.S. FDA-Approved Pharmaceuticals (2013-2023). **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 67, n. 14, p. 11622–11655, 25 jul. 2024.