Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Tiossemicarbazonas como candidatas promissoras para o tratamento da leishmaniose visceral: avanços e perspectivas

Thiosemicarbazones as promising candidates for the treatment of visceral leishmaniasis: advances and perspectives

Tiosemicarbazonas como candidatos prometedores para el tratamiento de la leishmaniasis visceral: avances y perspectivas

Janderson Weydson Lopes Menezes da Silva[1,2], Guilherme Delmondes Nascimento[1,2], Ariane Pereira da Costa[1,2], Rayane Maria Castro da Silva[1,2], Saulo Cockles Crisanto da Silva[1,2], Jana Messias Sandes[2], Igor Soares Gouveia[1,2], Ana Paula Sampaio Feitosa[1,2], Luiz Carlos Alves[1,2,3], Fábio André Brayner[1,2].

RESUMO

Objetivo: Reunir as principais informações disponíveis na literatura sobre os avanços, limitações e perspectivas do uso das tiossemicarbazonas como agente leishmanicida à Leishmania infantum, causador da Leishmaniose Visceral, abordando suas propriedades químicas, mecanismos de ação, resultados de estudos in vitro. **Revisão bibliográfica:** A leishmaniose visceral (LV) é uma doença tropical negligenciada de alta morbidade e mortalidade, cujo tratamento convencional inclui fármacos como antimoniais pentavalentes, anfotericina B, miltefosina, pentamidina e paromomicina. Apesar de sua eficácia, essas terapias apresentam importantes limitações, como toxicidade sistêmica, alto custo, dificuldades na administração e surgimento de cepas resistentes. Diante desse cenário, as tiossemicarbazonas (TSCs) têm sido investigadas como alternativas promissoras. Trata-se de compostos orgânicos versáteis, com capacidade de modificação estrutural que favorece a atividade antiparasitária e reduz efeitos adversos. Estudos relatam diversos mecanismos de ação, incluindo despolarização mitocondrial, interação com o DNA parasitário, indução de apoptose e inibição de proteínas essenciais. Ensaios in vitro demonstram que derivados de TSCs apresentam atividade leishmanicida significativa, inclusive contra cepas resistentes à terapia convencional. **Considerações finais:** Segundo a literatura, as tiossemicarbazonas representam uma alternativa promissora para o desenvolvimento de novos tratamentos contra a LV, destacando-se como foco relevante para pesquisas futuras.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral, Tiossemicarbazonas, Quimioterapia, Protozoários, Leishmania infantum.

ABSTRACT

Objective: To gather the main information available in the literature on the advances, limitations, and prospects of using thiosemicarbazones as a leishmanicidal agent for Leishmania infantum, the cause of visceral leishmaniasis, addressing their chemical properties, mechanisms of action, and results of in vitro studies. **Literature review:** Visceral leishmaniasis (VL) is a neglected tropical disease with high morbidity and mortality. Conventional treatment includes drugs such as pentavalent antimonials, amphotericin B, miltefosine, pentamidine, and paromomycin. Despite their efficacy, these therapies have significant limitations, such as

[1] Instituto Aggeu Magalhães (IAM-FIOCRUZ), Recife - PE.

[2] Instituto Keizo Asami (iLIKA-UFPE), Recife - PE.

[3] Universidade de Pernambuco (UPE - Campus Mata Norte), Nazaré da Mata – PE.

Programa de Excelência em Pesquisa (PROEP-IAM/FIOCRUZ, nº 136151355553442) e Fundação de Amparo a Ciência de Pernambuco (FACEPE IBPG- 0221-2.13/2020).

SUBMETIDO EM: 7/2025 | ACEITO EM: 8/2025 | PUBLICADO EM: 9/2025

systemic toxicity, high cost, administration difficulties, and the emergence of resistant strains. Therefore, thiosemicarbazones (TSCs) have been investigated as promising alternatives. These versatile organic compounds are capable of structural modification, enhancing antiparasitic activity and reducing adverse effects. Studies report several mechanisms of action, including mitochondrial depolarization, interaction with parasite DNA, induction of apoptosis, and inhibition of essential proteins. In vitro assays demonstrate that TSC derivatives exhibit significant leishmanicidal activity, including against strains resistant to conventional therapy. **Final considerations:** According to the literature, thiosemicarbazones represent a promising alternative for the development of new treatments against VL, standing out as a relevant focus for future research.

Keywords: Visceral leishmaniasis, Thiosemicarbazones, Chemotherapy, Protozoa, Leishmania infantum.

RESUMEN

Objetivo: Recopilar la información principal disponible en la literatura sobre los avances, limitaciones y perspectivas del uso de tiosemicarbazonas como agente leishmanicida para Leishmania infantum, causante de la leishmaniasis visceral, abordando sus propiedades químicas, mecanismos de acción y resultados de estudios in vitro. **Revisión de la literatura:** La leishmaniasis visceral (LV) es una enfermedad tropical desatendida con alta morbilidad y mortalidad. El tratamiento convencional incluye fármacos como antimoniales pentavalentes, anfotericina B, miltefosina, pentamidina y paromomicina. A pesar de su eficacia, estas terapias presentan limitaciones significativas, como toxicidad sistémica, alto costo, dificultades de administración y la aparición de cepas resistentes. Por lo tanto, las tiosemicarbazonas (TSC) se han investigado como alternativas prometedoras. Estos compuestos orgánicos versátiles son capaces de modificación estructural, potenciando la actividad antiparasitaria y reduciendo los efectos adversos. Los estudios reportan diversos mecanismos de acción, incluyendo la despolarización mitocondrial, la interacción con el ADN del parásito, la inducción de apoptosis y la inhibición de proteínas esenciales. Los ensayos in vitro demuestran que los derivados de las CET presentan una significativa actividad leishmanicida, incluso contra cepas resistentes a la terapia convencional. **Consideraciones finales:** Según la literatura, las tiosemicarbazonas representan una alternativa prometedora para el desarrollo de nuevos tratamientos contra la LV, destacando como un foco relevante para futuras investigaciones.

Palabras clave: Leishmaniasis visceral, Tiosemicarbazonas, Quimioterapia, Protozoos, Leishmania infantum.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV) é uma doença infecciosa causada por protozoários do gênero *Leishmania*, transmitida por flebotomíneos. Considerada uma das principais doenças tropicais negligenciadas, a LV é responsável por cerca de 50.000 a 90.000 novos casos por ano (WHO, 2025). A forma visceral é a manifestação clínica mais grave da doença e pode ser fatal se não tratada adequadamente. No Brasil, os surtos ocorrem principalmente nas regiões Norte e Nordeste, sendo associados à urbanização desordenada, desmatamento, mudanças climáticas e crescimento populacional (ÁVILA IR, et al., 2023). O tratamento da LV ainda apresenta várias limitações, como toxicidade, custo elevado, necessidade de internação, longo tempo de tratamento e, principalmente, a resistência aos fármacos.

Essa resistência é uma das maiores preocupações no manejo da doença, já que a falha terapêutica tem aumentado nos últimos anos (SCARPINI S, et al., 2022). Diante disso, torna-se necessária a busca por novas alternativas terapêuticas que sejam eficazes, seguras, acessíveis, de fácil administração e que possam ser aplicadas em ambientes com infraestrutura limitada. Uma das alternativas estudadas nos últimos anos são os compostos tiossemicarbazonas (TSCs), uma classe de compostos orgânicos com atividade antimicrobiana, antifúngica, antiviral, antitumoral e antiparasitária.

Além disso os derivados das tiossemicarbazonas têm demonstrado bastante eficácia contra as formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania* (MANZANO JI, et al., 2016). Existem mecanismos de ação já elucidados na literatura como atuando na despolarização das mitocôndrias, interação com a molécula de DNA, causando a morte do parasita através da apoptose e inibir proteínas essenciais do parasita (SILVA PR, et al. 2020). Além disso, as moléculas tiossemicarbazonas vêm se mostrando eficazes no combate a cepas de *Leishmania* spp. que se apresentaram resistentes aos medicamentos já disponíveis para o tratamento da doença (SILVA PR, et al., 2020).

As TSCs são moléculas versáteis e promissoras devido à sua estrutura química, que permite modificações que podem aprimorar a atividade biológica, reduzir efeitos colaterais e apresenta potencial para interagir com

diferentes alvos moleculares, como enzimas essenciais ao metabolismo dos parasitos, como a ribonucleotídeo redutase (AHMED MF, et al., 2021). Diante disso, este artigo de revisão visa reunir as principais informações disponíveis na literatura sobre o uso das tiossemicarbazonas frente à *Leishmania infantum*, abordando suas propriedades químicas, mecanismos de ação, resultados de estudos *in vitro*, limitações e perspectivas futuras.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Tratamento atual para a leishmaniose visceral e suas limitações - Terapias convencionais

O tratamento da LV é complexo devido à escassez de medicamentos leishmanicidas clinicamente aprovados, à emergência de resistência aos fármacos de primeira linha, à necessidade de cadeia de suprimentos com controle de temperatura, aos altos custos e à toxicidade de drogas como a anfotericina B (REIMÃO JQ, et al., 2020). Ainda que grave, a doença tem tratamento disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), porém os fármacos atuais não eliminam completamente o parasito (BRASIL, 2025). Apesar de ainda ser um fármaco indicado pelo Ministério da Saúde, o estibogluconato de sódio, pertencente a classe dos antimoniais pentavalentes, tem sido desencorajado devido a falhas terapêuticas documentadas.

A anfotericina B lipossomal apresenta superioridade em eficácia e segurança. A miltefosina é preferida na Índia por sua administração oral e menor toxicidade. A paromomicina isolada é ineficaz para PKDL, mas sua combinação com estibogluconato é eficaz e segura. Apesar de os medicamentos mais usados ainda são os antimoniais (estibogluconato de sódio e meglumina), anfotericina B, miltefosina, pentamidina e paromomicina A associação entre anfotericina B e miltefosina é considerada promissora ((WHO, 2025; DAGA MK, et al., 2021).

Antimoniais pentavalentes

Os medicamentos de primeira linha são os antimoniais pentavalentes (Sb5+), entre os benefícios desses quimioterápicos incluem a ação rápida, baixa dosagem, menores efeitos colaterais sistémicos, baixa complicações e menor custo (WHO, 2025; BRASIL, 2014). O mecanismo de ação dos antimoniais envolve a inibição da tripanotiona redutase, enzima crucial para defesa contra estresse oxidativo nas células do parasita. Compostos como o antimoniato de meglumina e o estibogluconato de sódio apresentam boa tolerabilidade e custo-benefício (MARTIN R e LEE VR, 2021). Embora deixem de ser primeira linha em países desenvolvidos, ainda são utilizados em regiões específicas e em casos refratários.

Apresentam diversos efeitos adversos elevada toxicidade cardíaca e renal, sendo a toxicidade neurológica rara e reversível (BOSCH MM, et al., 2021). No Brasil, o antimoniato de meglumina permanece como primeira linha, com a anfotericina B lipossomal indicada para casos graves. É fornecido em ampolas de 5 mL contendo 405 mg de Sb^{+5}, e a dose recomendada é de 20 mg Sb^{+5}/kg/dia por 20 a 40 dias. Apesar da longa história de uso no tratamento de diferentes formas de leishmaniose, os antimoniais são altamente tóxicos, podendo não alcançar a cura completa (BOSCH MM, et al., 2021).

Anfotericina B

A toxicidade renal e hepática da anfotericina B convencional motivou o desenvolvimento de formulações lipossomais, como o AmBisome, que apresenta melhor entrega, eficácia e menor toxicidade (KUMARI S, et al., 2022). A AmB age ligando-se ao ergosterol da membrana do parasita, causando vazamento iônico e morte celular. Formas como ABLC e ABCD são eficazes, mas o Ambisome é mais amplamente aceito.

Estudos demonstraram que 15 mg/kg de AmB lipossomal em 3 doses é eficaz (>95% de cura) e seguro (<1% de efeitos adversos graves) em Bangladesh, com maior risco de recidiva entre 6–12 meses (KUMARI S, et al., 2022).

LAMB demonstrou menor frequência de eventos adversos graves em comparação com MA, sendo considerada mais segura e eficaz como primeira linha. Ensaios clínicos sugerem que terapias combinadas com LAMB podem melhorar adesão, reduzir toxicidade e resistência (ANDRADE- NETO VV, et al., 2021).

Miltefosina

A miltefosina, uma alquilfosfocolina, apresenta absorção e eliminação lentas, resultando em acúmulo plasmático (PALIĆ S, et al., 2022). A miltefosina age causando morte celular em *Leishmania* por desorganizar as membranas, prejudicar a mitocôndria, desregular o cálcio intracelular e ativar o sistema imune do hospedeiro. Foi o primeiro fármaco oral para LV aprovado no mundo, com grande impacto nos programas de controle, sendo também utilizada em crianças (REIMÃO JQ, et al, 2020).

Apesar da conveniência da oral, apresenta alta taxa de eventos adversos (91%), incluindo problemas gastrointestinais, geniturinários e até reações dermatológicas e respiratórias. Há registros de infertilidade masculina após o uso (ASTMAN N, et al., 2024). Estudos in vitro mostraram correlação entre resistência e falhas terapêuticas: IC50 ≥ 8 µM previu falha com 82% de sensibilidade e 100% de especificidade (CARNIELLI JBT, et al., 2019).

Pentamidina

A pentamidina age em *Leishmania* por meio da ligação ao kDNA, inibição da síntese de macromoléculas, disfunção mitocondrial e bloqueio da via das poliaminas, levando à morte celular (AOKI JI, et al., 2018). Além disso apresenta taxa de cura comparável aos fármacos de primeira linha e efeitos adversos irreversíveis são raros, sendo indicada em falhas para tratar Pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PICCICA M, et al., 2021). Formulações lipossomais revestidas aumentaram a captação por macrófagos e a eficácia contra *Leishmania infantum* e *Leishmania pifanoi*, com redução de citotoxicidade em células humanas (ROMÁN-ÁLAMO L, et al., 2023).

Paromomicina

A paromomicina é usada no tratamento da LV em alguns países, mas não está aprovada para uso no Brasil, sendo eficaz contra bactérias e protozoários, e licenciada na Índia desde 2007 (POKHAREL P, et al., 2021). A eficácia da paromomicina é comparável a outros tratamentos, mas é indicada terapia multimedicamentosa, pois nenhum fármaco isolado é eficaz contra todas as formas de leishmanioses, o mecanismo de ação deste aminoglicosídeo está diretamente ligado a síntese de RNA e por afetar a permeabilidade da membrana plasmática (MORADZADEH R, et al., 2019). Parasitos resistentes à droga mantêm sua capacidade de transmissão (HENDRICKX S, et al., 2018). Diferenças regionais de eficácia podem estar ligadas à farmacocinética (VERREST L, et al., 2021).

Associações

Nos últimos 15 anos, estudos com terapias combinadas buscam regimes mais curtos e eficazes para LV. Ainda assim, o AmBisome em monoterapia permanece como primeira linha na África (GRIENSVEN JV, et al., 2024). Apesar da eficácia da miltefosina, sua taxa de falha aumentou, e a falta de marcadores genômicos de resistência exige monitoramento por testes in vitro (HENDRICKX S, et al., 2018). A OMS passou a recomendar a combinação SSG–PM na África Oriental, segura e eficaz em pacientes sem coinfecção por HIV ou comorbidades graves (KIMUTAI R, et al., 2017).

Na Índia, esquemas com dose única de LAmB + MIL, LAmB + PM ou MIL + PM demonstraram eficácia elevada. A combinação de antimoniais e PM segue sendo a principal estratégia em várias regiões (ANDRADE-NETO VV, et al., 2021). Estudos demonstraram alta eficácia e ausência de recidiva com LAmB + MIL, superando a monoterapia (RAMESH V, et al., 2020).

A associação de miltefosina com ezetimiba e itraconazol mostrou efeito sinérgico e redução de 98% da carga parasitária em fígado e baço, e a suplementação com glutamina pode atuar como adjuvante no tratamento da LV (ANDRADE-NETO VV, et al., 2021).

O **Quadro 1** apresenta uma análise das terapias convencionais utilizadas no tratamento da leishmaniose visceral (LV), considerando o mecanismo de ação, via de administração, eficácia clínica, custo e efeitos adversos.

Quadro 1 – Síntese das terapias convencionais usadas no tratamento da LV, em humanos.

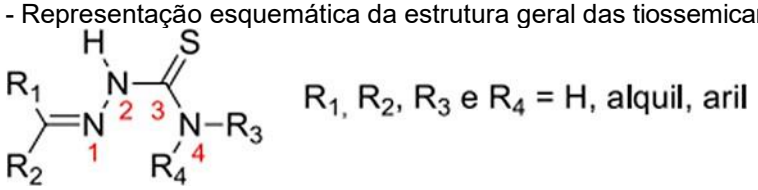
Medicamentos	Mecanismo de Ação	Administração	Eficácia	Custo	Efeitos Adversos	Autor/Ano
Antimoniais pentavalentes	Inibição da tripanotiona redutase	EV ou IM	Variável; resistên cia em algumas regiões	Baixo	Toxicidade sistêmica, ototoxicidade	Martin R, Lee VR, (2025); Silva PR et al., (2020).
Anfotericina B (convencional)	Ligação ao ergosterol → alteração da membrana	EV	Alta, com toxicida de significativa	Alto	Nefrotoxicidade; hepatotoxicidad e	Kumari S, et al. (20220; Romero, (2017).
Anfotericina B lipossomal	Mesma ação com menor toxicidade	EV	>95% (em doses fracionadas)	Muito alto	Menor toxicidade	Sundar, (2018); Kumari, (2022).
Miltefosina	Afeta membranas e vias de sinalização	Oral	Boa; recidivas em monoterapia	Médio	GI, infertilidade masculina, toxicidade renal	Palić S, et al., (2022); Astman, (2024); Reimão JQ, et al, (2020).
Pentamidina	Inibição da síntese de DNA/RNA	IM ou inalatória	Modera da; casos refratários	Médio	Hipoglicemia, hipotensão	Aoki JI, et al., (2018); Piccica M, et al., (2021).
Paromomicina	Inibição da síntese proteica	IM ou tópica	Boa em combinação	Baixo	Ototoxicidade, dor local	Pokharel P, et al. (2021).
Terapias combinadas	Múltiplos mecanismos	Variada	Elevada; reduz resistên cia	Variável	Menor toxicidade geral	Griensven JV, et al. (2024); Hendrickx S, et al., (2018); Goswami RP, et al., (2020); Ramesh V, et al., (2020).

Legenda: EV = endovenosa; IM = intramuscular; GI = gastrointestinais.
Fonte: Silva JWLM, et al., 2025.

Tiossemicarbazonas: propriedades químicas, farmacológicas e mecanismo de ação

As tiossemicarbazonas (TSCs) são compostos orgânicos derivados da reação entre tiossemicarbazidas e compostos carbonílicos, como aldeídos e cetonas, apresentando a estrutura geral $R_1R_2C=N–NH–C(S)–NH_2$. A diversidade dos grupos R_1 e R_2 — alquila, arila ou heterocíclicos — confere ampla variação funcional e aplicação em síntese farmacêutica, desenvolvimento de fármacos e complexos metálicos (**Figura 1**) (GRAUR V, et al., 2021).

Figura 1 - Representação esquemática da estrutura geral das tiossemicarbazona.



Fonte: Silva JWLM, et al., 2025. Fundamentado em: Graur V, et al., 2021.

Esses compostos têm elevada capacidade de coordenação com íons metálicos, devido à presença de átomos doadores de elétrons como nitrogênio e enxofre. Essa propriedade, combinada ao tautomerismo estrutural, influencia sua flexibilidade conformacional e interação com alvos biológicos (GRAUR V, et al., 2021). A substituição do oxigênio da semicarbazona por enxofre modifica a distribuição eletrônica, promovendo maior deslocalização dos elétrons e formando sistemas π conjugados. Isso aumenta a reatividade e favorece sua atuação como ligantes em química de coordenação (TENÓRIO RP, et al., 2005). Gastaca B, et al. (2019) apontam que a forma tiona é a mais estável, sendo essencial para a complexação com metais como cobre, níquel, cobalto e paládio.

Estudos espectroscópicos demonstram que a ligação N=C possui caráter parcialmente duplo, com rigidez conformacional observada em sinais distintos de NH_2 no RMN de ^1H, devido à rotação limitada da ligação C–NH_2. Essa combinação de fatores torna as TSCs eficazes na formação de anéis metalocíclicos pentagonais despertando interesse em aplicações terapêuticas, especialmente em oncologia e doenças infecciosas (TENÓRIO RP, et al., 2005).

Na síntese orgânica, as TSCs são versáteis na formação de heterociclos bioativos como tiazolidinonas, tiazóis, triazóis e ditiazolidinas, a partir de reações com derivados α-haloacéticos e tiouréias (LIESEN AP, et al., 2008). Reações de ciclização oxidativa e rearranjos térmicos também geram estruturas com enxofre e nitrogênio, comuns em compostos antifúngicos, antivirais e antitumorais. A função tioamida é fundamental nesses processos, atuando como centro nucleofílico.

A síntese das TSCs é de baixo custo, e sua nomenclatura é baseada no composto carbonílico de origem. A capacidade de atuar como agentes quelantes é central para sua função biológica (TENÓRIO RP, et al., 2005). Do ponto de vista farmacológico, as TSCs interferem na proliferação celular por inibição da enzima ribonucleotídeo redutase (RR), essencial para síntese de DNA. Compostos como 1-formilisoquinolina TSC, 3-aminopiridina-2-carboxaldeído TSC (em fase II de testes clínicos) e 3-aminopiridina-4-metil-2- carboxaldeído TSC são eficazes contra células leucêmicas e a inibição da RR ocorre por quelatação do ferro presente na subunidade R2 da enzima, afetando seu radical tirosil (OLIVEIRA JF, et al., 2015).

As TSCs apresentam atividades antitumoral, antibacteriana, antiviral, antifúngica, antiprotozoária, antimalárica e citotóxica (SILVA EA, et al., 2024). Essa ação é atribuída tanto à afinidade pela RR quanto à formação de complexos com metais (OLIVEIRA JF, et al., 2015).

No combate a protozoários, compostos como o 5-nitro-tiofeno-2-carbaldeído-N(4)-hexametilimina TSC (5-NT-HMINTSC) e o 5-nitrotiofeno-2-carbaldeído- N(4)-butil TSC (5-NTBuTSC) mostraram IC_{50} inferiores aos do metronidazol frente a Entamoeba histolytica e Trichomonas vaginalis, respectivamente. Também foram observadas atividades contra *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp. e malária, com os grupos tiocarbonila e azometina sendo essenciais para a atividade (OLIVEIRA JF, et al., 2015).

No campo antiviral, derivados de piridoxal complexados com estanho (IV) inibiram a transcriptase reversa do HIV. Compostos como MIBDET e A-IBDAT interferem na síntese de proteínas virais (CASAS, et al., 1998). A triapina (3-aminopiridina-2-carboxaldeído TSC), em testes contra células tumorais como carcinoma hepático M-109 e leucemia L1210, age bloqueando a síntese de DNA via inibição da RR ao formar complexos com ferro (TENÓRIO RP, et al., 2005).

Estudos experimentais in vitro

As opções terapêuticas atuais para a LV são limitadas devido à toxicidade — especialmente cardiotóxica e hepatotóxica — à emergência de cepas resistentes e à falta de alternativas eficazes. Diante disso, novas classes de compostos com propriedades antiparasitárias têm sido investigadas, com destaque para as tiossemicarbazonas (TSCs), devido à sua versatilidade estrutural e atividade leishmanicida (AQUINO, et al., 2022; SILVA PR, et al., 2020; SILVA EA, et al., 2024).

Diversos estudos demonstraram a eficácia das TSCs em modelos in vitro, particularmente contra as formas promastigota e amastigota de *L. infantum*. Silva, PR et al. (2020) sintetizaram derivados de indol-3- il-tiossemicarbazonas (compostos 2a–j), com taxas de inibição entre 32% e 95%. Os compostos 2d e 2i mostraram IC_{50} de 4,36 e 5,60 µM contra *L. infantum*, com baixa citotoxicidade em macrófagos J774 (CC_{50} entre 53,23 e 357,97 µM) e índices de seletividade (IS) superiores a 10. As análises morfológicas revelaram vacuolização citoplasmática, encurtamento celular, perda de flagelo e edema mitocondrial, sugerindo morte celular por disfunção mitocondrial e possível inibição de histona desacetilase (SILVA PR, et al., 2020).

Aquino, TM et al. (2022) avaliaram derivados de hidrazonas de aminoguanidina (AGHs) e TSCs contra amastigotas intracelulares de *L. chagasi*. Os compostos 9i, 9k e 9o, da classe TSC, apresentaram IC_{50} entre 0,6 e 7,27 µM e IS de 11 a 87. Estudos de docking molecular in silico mostraram boa afinidade dessas moléculas com a enzima tripanotiona redutase, essencial para a defesa antioxidante do parasita, evidenciando o potencial terapêutico (JÚNIOR S, et al., 2022). Queiroz, CM et al. (2020) testaram os compostos JW-16.2 e JW-37.2 (TSCs), e GT-12 e GT-14 (tiazóis), contra *L. infantum*.

Os promastigotas tratados com JW-16.2 (9,66 e 19,32 µM) e GT-14 (13,5 e 27 µM) apresentaram alterações morfológicas como enrugamento do corpo celular, ruptura de membrana e formato ovoidal. A 9,66 µM, JW-16.2 causou vacuolização citoplasmática e estruturas eletrondensas; a 19,32 µM, provocou inchaço mitocondrial, núcleos picnóticos e partículas eletrondensas. Oliveira VVG, et al. (2020) avaliou dez compostos tiazólicos (cinco tiazolacetilpiridinas e cinco tiazopiridinas) frente a *L. infantum*. Todos inibiram o crescimento dos parasitos, demonstrando seletividade. O composto TAP-4 destacou-se pela eficácia e baixa toxicidade em macrófagos de camundongos BALB/c.

Também foram analisados efeitos intracelulares e dosagens de nitrito, sugerindo envolvimento do óxido nítrico no mecanismo de ação. Pasquale L, et al. (2018) sintetizaram 28 derivados arila-TSC e os testaram contra *Tryanossoma brucei*, *T. cruzi* e *L. infantum*. O composto A14 mostrou-se altamente potente (EC_{50} = 2,31 µM para *T. brucei*, 1,31 µM para *T. cruzi* e 6,14 µM para *L. infantum*), com IS > 10. Ensaios toxicológicos demonstraram baixa toxicidade comparada aos fármacos de referência, benznidazol e miltefosina. Silva AC, et al. (2017) relataram efeitos antiparasitários in vitro de arila-TSCs contra *Leishmania amazonensis*, com baixa toxicidade e atividade imunomodulatória.

Os compostos induziram produção de óxido nítrico e citocinas pró-inflamatórias em macrófagos infectados, ampliando o espectro de ação dessa classe química. Uma revisão sistemática conduzida por Silva EA, et al. (2024) identificou 118 compostos TSC testados in vitro entre 2013 e 2023, contra diferentes espécies de *Leishmania*, incluindo *L. infantum*. A maioria apresentou IC_{50} < 9 µM e bons índices de seletividade. Os mecanismos propostos envolvem inibição de enzimas vitais como ribonucleotídeo redutase, diidrofolato redutase, cisteíno proteases e tripanotiona redutase. Compostos derivados de limoneno, triazol e indol foram os mais eficazes. Assim, as TSCs demonstram atividade leishmanicida, com várias moléculas promissoras nos estudos in vitro, com baixa toxicidade, custo reduzido e síntese facilitada (**Quadro 2**). No entanto, ainda não há relatos de testes in vivo contra *L. infantum*. O avanço no desenvolvimento terapêutico requer a otimização estrutural, identificação de alvos moleculares e elucidação dos mecanismos de ação.

Quadro 2 - Compostos de tiossemicarbazonas (TSCs) testados in vitro contra diferentes espécies de Leishmania.

Compostos	Espécie Alvo	IC_{50} (μM)	Índice de Seletividade	Principais efeitos	Referências
2d (indol-TSC)	*L. infantum*	4,36	>10	Vacuolização, edema mitocondrial	Silva, et al., (2020)
2i (indol-TSC)	*L. infantum*	5,60	>10	Sinais de apoptose	Silva, et al., (2020)
9i, 9k, 9o (AGH-TSC)	*L. chagasi*	0,6–7,27	11–87	Alta afinidade por TR	Aquino, et al., (2022).
JW-16.2, GT-14	*L. infantum*	—	—	Alterações morfológicas severas	Queiroz, et al., (2020).
TAP-4	*L. infantum*	—	—	Alta eficácia; baixa toxicidade	De Oliveira, (2020).
A14 (aril-TSC)	*L. infantum, T. cruzi, T. brucei*	6,14	>10	Alta potência e seletividade	Pasquale, et al., (2018).
118 compostos (diversos)	Diversas espécies	<9	Variável	Inibição de enzimas essenciais	Silva, et al., (2024).

Fonte: Silva JWLM, et al., 2025.

Limitações, lacunas e desafios futuros

Apesar do potencial das tiossemicarbazonas (TSCs) como agentes leishmanicidas, ainda existem desafios importantes que dificultam seu avanço clínico. Uma das principais limitações é a escassez de dados farmacocinéticos, com a maioria dos estudos focando apenas na atividade in vitro, sem informações consistentes sobre absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

Além disso, a instabilidade química das TSCs em condições fisiológicas e sua suscetibilidade à degradação hidrolítica e oxidativa podem comprometer sua eficácia, embora a complexação com metais e o uso de sistemas não estruturados sejam alternativas promissoras para aumentar a estabilidade e a liberação controlada (REIMÃO JQ, et al., 2020).

Em relação à toxicidade, muitos derivados ainda apresentam janelas terapêuticas estreitas, com IC_{50} próximos ao CC_{50} em células de mamíferos, o que exige maior refinamento estrutural para aumentar a seletividade. Outro entrave relevante é a escassez de estudos in vivo com modelos animais de infecção por *Leishmania*, o que compromete a validação da eficácia terapêutica das TSCs em condições fisiológicas complexas.

Soma-se a isso a ausência de compostos aprovados por agências regulatórias como FDA e EMA, refletindo também a falta de padronização em ensaios pré-clínicos e a baixa atratividade econômica, típica das doenças tropicais negligenciadas. Isso limita o interesse da indústria farmacêutica e torna o desenvolvimento dependente de parcerias institucionais e financiamento público (SILVA PR, et al., 2020).

Para superar essas barreiras, é necessário ampliar os estudos in vivo, priorizar análises toxicológicas abrangentes e investir em estratégias de química medicinal e tecnologias de liberação controlada. A cooperação entre centros de pesquisa em regiões endêmicas é fundamental para acelerar a translação dos resultados laboratoriais para a clínica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A leishmaniose visceral continua sendo um grave problema de saúde pública nas regiões tropicais e subtropicais, com limitações significativas nos tratamentos atualmente disponíveis, como toxicidade, custo elevado, surgimento de cepas resistentes e eficácia incompleta. Nesse cenário, as tiossemicarbazonas (TSCs) despontam como candidatas promissoras, apresentando propriedades químicas versáteis, baixo custo de síntese e relevante atividade leishmanicida in vitro, com bons índices de seletividade e efeitos antiparasitários consistentes em diferentes modelos celulares. Contudo, o avanço clínico das TSCs é limitado pela ausência de dados farmacocinéticos, toxicológicos e de eficácia in vivo, bem como pela carência de padronização metodológica e de diretrizes regulatórias específicas. Assim, é imprescindível o fortalecimento de redes colaborativas e a realização de estudos pré-clínicos abrangentes que possibilitem a translação dessas evidências para aplicações clínicas seguras e eficazes no tratamento da leishmaniose visceral.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Os autores agradecem as agências de fomento Programa de Excelência em Pesquisa (PROEP-IAM/FIOCRUZ, nº 136151355553442) e Fundação de Amparo a Ciência de Pernambuco (FACEPE IBPG-0221-2.13/2020).

REFERÊNCIAS

1. AHMED MF, et al. Design, synthesis, antiproliferative activity, and cell cycle analysis of new thiosemicarbazone derivatives targeting ribonucleotide reductase. Arabian Journal of Chemistry, 2021; 14(3): 102989.
2. ANDRADE-NETO VV, et al. Effect of itraconazole-ezetimibe-miltefosine ternary therapy in murine visceral leishmaniasis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2021; 65(5): 2676-20.
3. AOKI JI, et al. The polyamine pathway as a potential target for leishmaniases chemotherapy. IntechOpen, 2018.
4. AQUINO TM, et al. Synthesis, antileishmanial activity and in silico studies of aminoguanidine hydrazones (AGH) and thiosemicarbazones (TSC) against *Leishmania chagasi* amastigotes. Medicinal Chemistry, 2022; 18(2): 151–169.
5. ASTMAN N, et al. Tolerability and safety of miltefosine for the treatment of cutaneous leishmaniasis. Tropical Medicine and Infectious Disease, 2024; 9(9): 218.
6. AVILA IR, et al. Occurrence of human visceral leishmaniasis in the Central-West region of Brazil: A systematic review. Acta Tropica, 2023; 237: 106707.
7. BOSCH MM, et al. Neurological toxicity due to antimonial treatment for refractory visceral leishmaniasis. Clinical Neurophysiology Practice, 2021; 6: 164-167.
8. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Brasília: Ministério da Saúde, 2014; 1(5): 120.
9. CARNIELLI JBT, et al. Natural resistance of Leishmania infantum to miltefosine contributes to the low efficacy in the treatment of visceral leishmaniasis in Brazil. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2019; 101(4): 789.
10. CASAS JS, et al. Synthesis and biological activity of tin(IV) complexes with thiosemicarbazones. Journal of Inorganic Biochemistry, 1998; 69: 283.
11. DAGA MK, et al. Leishmaniasis. Indian Journal of Critical Care Medicine, 2021; 25(2): 166–170.
12. DATTA A, et al. Therapeutic modalities in post kala-azar dermal leishmaniasis: A systematic review of the effectiveness and safety of the treatment options. Indian Journal of Dermatology, 2021; 66(1): 34-43.
13. GASTACA B, et al. Thiosemicarbazones synthesized from acetophenones: tautomerism, spectrometric data, reactivity and theoretical calculations. International Journal of Analytical Mass Spectrometry and Chromatography, 2019; 7(2): 19-34.
14. GOSWAMI RP, et al. Combination therapy against Indian visceral Leishmaniasis with Liposomal Amphotericin B (FungisomeTM) and short-course miltefosine in comparison to miltefosine monotherapy. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2020; 103(1): 308.
15. GRAUR V, et al. Synthesis, characterization, and biological activity of novel 3d metal coordination compounds with 2-acetylpyridine N4-allyl-S-methylisothiosemicarbazone. Applied Organometallic Chemistry, 2021; 35(4): 6172.

16. GRIENSVEN JV, et al. The status of combination therapy for visceral leishmaniasis: An updated review. The Lancet Infectious Diseases, 2024; 24(1): 36-46.
17. HENDRICKX S, et al. Evaluating drug resistance in visceral leishmaniasis: the challenges. Parasitology, 2018; 145(4): 453-463.
18. KIMUTAI R, et al. Safety and effectiveness of sodium stibogluconate and paromomycin combination for the treatment of visceral leishmaniasis in eastern Africa: results from a pharmacovigilance programme. Clinical Drug Investigation, 2017; 37(3): 259-272.
19. KUMARI S, et al. Amphotericin B: A drug of choice for Visceral Leishmaniasis. Acta Tropica, 2022; 235: 106661.
20. leishmanicidal activity and ultrastructural studies. Chemico-Biological Interactions, 2020; 315: 108899.
21. LIESEN AP, et al. Métodos de obtenção, reatividade e importância biológica de 4-tiazolidinonas. Química Nova, 2008; 31: 369-376.
22. MANZANO JI, et al. Arylthiosemicarbazones as antileishmanial agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 2016; 123: 161-170.
23. MARTIN R e LEE VR. Antimony Toxicity. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, 2024.
24. MORADZADEH R, et al. Effectiveness of paromomycin on cutaneous leishmaniasis in Iran: A systematic review and meta-analysis. Iranian Journal of Medical Sciences, 2019; 44(3): 185.
25. OLIVEIRA JF, et al. Synthesis of thiophene-thiosemicarbazone derivatives and evaluation of their in vitro and in vivo antitumor activities. European Journal of Medicinal Chemistry, 2015; 104: 148-156.
26. OLIVEIRA VVG, et al. Study of in vitro biological activity of thiazoles on *Leishmania (Leishmania) infantum*. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2020; 22: 414–421.
27. PALIĆ S, et al. An update on the clinical pharmacology of miltefosine in the treatment of leishmaniasis. International Journal of Antimicrobial Agents, 2022; 59(1): 106459.
28. PASQUALE L, et al. “Aryl thiosemicarbazones for the treatment of trypanosomatidic infections.” European Journal of Medicinal Chemistry, 2018; 146: 423-43.
29. PICCICA M, et al. Efficacy and safety of pentamidine isethionate for tegumentary and visceral human leishmaniasis: a systematic review. Journal of Travel Medicine, 2021; 28(6): 65.
30. POKHAREL P, et al. Efficacy and safety of paromomycin for visceral leishmaniasis: A systematic review. Journal of Tropical Medicine, 2021; 2021(1): 8629039.
31. QUEIROZ CM, et al. Thiosemicarbazone and thiazole: in vitro evaluation of leishmanicidal and ultrastructural activity on *Leishmania infantum*. Medicinal chemistry research: an international journal for rapid communications on design and mechanisms of action of biologically active agents, 2020; 29(11): 2050–2065.
32. RAMESH V, et al. Assessing the efficacy and safety of liposomal amphotericin B and miltefosine in combination for treatment of post kala-azar dermal leishmaniasis. The Journal of Infectious Diseases, 2020; 221(4): 608-617.
33. REIMÃO JQ, et al. The preclinical discovery and development of oral miltefosine for the treatment of visceral leishmaniasis: a case history. Expert Opinion on Drug Discovery, 2020; 15(6); 647-658.
34. ROMÁN-ÁLAMO L, et al. In vitro evaluation of aerosol therapy with pentamidine-loaded liposomes coated with chondroitin sulfate or heparin for the treatment of leishmaniasis. Pharmaceutics, 2023; 15(4): 1163.
35. SCARPINI S, et al. Visceral leishmaniasis: epidemiology, diagnosis, and treatment regimens in different geographical areas with a focus on pediatrics. Microorganisms, 2022; 10(10): 1887.
36. SILVA AC, et al. Aryl thiosemicarbazones: In vitro and immunomodulatory activities against *L. amazonensis*. Experimental Parasitology, 2017; 77: 57–65.
37. SILVA EA, et al. Potential leishmanicidal of the thiosemicarbazones: A review. Results in Chemistry, 2024; 9: 101609.
38. SILVA PR, et al. Novel indol-3-yl-thiosemicarbazone derivatives: Obtaining, evaluation of *in vitro*, 2020.
39. TENÓRIO RP, et al. Tiossemicarbazonas: métodos de obtenção, aplicações sintéticas e importância biológica. Química Nova, 2005; 28(6): 1030-1037.
40. VERREST L, et al. Geographical variability in paromomycin pharmacokinetics does not explain efficacy differences between Eastern African and Indian visceral leishmaniasis patients. Clinical Pharmacokinetics, 2021; 60(11): 1463-1473.
41. WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Leishmaniasis: WHO; 2025. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis. Acessado em: 26 de junho de 2025.