

RESSALVA

Atendendo solicitação do (a) autor (a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 21/02/2021.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Câmpus de Araraquara
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas



**Estudo de ADME de candidatos a fármacos para
o tratamento da leishmaniose visceral e
tripanosomíase americana**

Bruna Cristina Ulian Silva

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosângela Gonçalves Peccinini

Araraquara – SP

2019



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Câmpus de Araraquara
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas



**Estudo de ADME de candidatos a fármacos para
o tratamento da leishmaniose visceral e
tripanosomíase americana**

Bruna Cristina Ulian Silva

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosângela Gonçalves Peccinini

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Araraquara – SP
2019

Ficha Catalográfica

Elaborada Por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

S586e Silva, Bruna Cristina Ulian.
Estudo de ADME de candidatos a fármacos para o tratamento da leishmaniose visceral e tripanossomíase americana / Bruna Cristina Ulian Silva. – Araraquara, 2019.
101 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa em Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Rosângela Gonçalves Peccinini.

1. Leishmaniose. 2. Tripanossomíase. 3. ADME. 4. Caco-2. 5. Microsossomos. I. Peccinini, Rosângela Gonçalves, orient. II. Título.

CAPES: 33004030078P6

Dedico este trabalho aos meus pais, Teresa e Marcos (*in memoriam*), a minha avó Alzira (*in memoriam*) e a todos os meus familiares que me incentivaram nos meus estudos.

AGRADECIMENTOS

Apresento os meus sinceros agradecimentos:

A Deus, por me conceder todas as condições necessárias para que eu conquiste os meus objetivos.

À minha mãe Teresa, por todo o seu cuidado, amor e dedicação para que nunca me faltasse nada. Sempre foi um exemplo de esforço e conquista, além de sempre me incentivar e apoiar, não medindo esforços para me garantir um ótimo estudo.

Às minhas tias Elza e Isabel, por todo amor e por sempre me ajudarem nos momentos de dificuldade e a toda a minha família, incluindo primas, tios e tias que sempre demonstraram amor e preocupação.

Ao meu namorado Matheus, por estar sempre me ouvindo e apoiando, além de toda a paciência, incentivo e amor.

À minha orientadora Rosângela, por ter me aceitado em seu grupo de pesquisa e por me ensinar tanto sempre que preciso. Admiro muito o seu nível de conhecimento, além da sua capacidade de transmitir com leveza conhecimentos complexos.

Ao Professor Fernandes, por ter concedido gentilmente os compostos para que eu desenvolvesse o meu trabalho.

Aos meus amigos de laboratório Evelin, Jonata, Taísa, Carol e Natália por serem tão solícitos, por me ajudarem todas as vezes que preciso e por toda a amizade todos esses anos. Vocês são o exemplo do verdadeiro trabalho em equipe, obrigada por me ensinarem tanto.

Ao Marcão e Kelly, por ajudar sempre que preciso.

A todos os colegas que colaboraram de alguma forma com o meu trabalho.

A Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP – Araraquara, por toda a formação e oportunidade.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de mestrado.

À minha amiga Naiara, por todos os conselhos e amizade.

Aos meus amigos Bárbara, Flávio, Aline e Samanta por toda a amizade e carinho.

*"Em cada medicamento que alivia as dores da
humanidade está a ciência do farmacêutico."*

(Autor desconhecido)

RESUMO

Estudos precoces de ADME podem agilizar o processo de desenvolvimento de novos fármacos, selecionando os mais promissores para futuros estudos farmacocinéticos. Nesse sentido, e considerando a necessidade de novos tratamentos para a leishmaniose visceral e para a tripanossomíase americana, as moléculas LINS03006, LINS03011 e LINS03013 com ação sobre o *Trypanosoma cruzi* e a *Leishmania infantum* foram desenvolvidas por pesquisadores da UNIFESP/Diadema. O presente trabalho teve como objetivo realizar estudos físico-químicos e de ADME para a seleção das moléculas LINS mais promissoras para futuros estudos *in vivo*. Métodos analíticos e bioanalíticos por UHPLC/UV foram desenvolvidos para a quantificação dos compostos nos ensaios realizados. Foram realizados estudos de estabilidade química em diferentes pHs (1,2; 7,4 e 8,8), estabilidade metabólica em microsossomos de rato e humano, estabilidade *ex vivo*, coeficientes de partição (log P) e permeabilidade em células Caco-2. Os compostos apresentaram estabilidade de até 24 horas em todos os pHs avaliados, levando à expectativa de que na administração oral não ocorrerá degradação decorrente do pH estomacal, sanguíneo e duodenal. O estudo em plasma de rato resultou, para todos os compostos, estabilidade em tempo suficiente – ao menos 6 horas – com expectativa de que ocorra efeito *in vivo*. Nos estudos de logP, os compostos apresentam características lipofílicas, favorecendo a permeabilidade e o clearance hepático. No ensaio de permeabilidade, os compostos LINS apresentaram $P_{app} > 5,0 \times 10^{-6}$ cm/s, podendo ser classificados como de média ou alta permeabilidade, dessa forma, há expectativa de absorção através do epitélio intestinal. Na estabilidade metabólica em microsossomos de ratos, os compostos LINS03006 e LINS03013 demonstraram ser substratos das enzimas do citocromo P450, diferente do LINS03011. Em microsossomos humano nenhum dos compostos LINS apresentaram degradação, evidenciando que o clearance hepático não é a principal via de eliminação em humanos. Os resultados obtidos demonstram que as moléculas apresentam características adequadas à continuidade do desenvolvimento.

Palavras-chave: Leishmaniose; Tripanossomíase; ADME; Caco-2, Microsossomos.

ABSTRACT

Early studies of ADME can speed up the development of new drugs, selecting the most promising for future pharmacokinetic studies. In this sense, and considering the need for new treatments for visceral leishmaniasis and american trypanosomiasis, the molecules LINS03006, LINS03011 and LINS03013 with action on *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania infantum* were developed by researchers from UNIFESP/Diadema. The present work aimed to perform physical-chemical and ADME studies to select the most promising LINS molecules for future in vivo studies. Analytical and bioanalytical methods by UHPLC/UV were developed for the quantification of compounds in the assays performed. Chemical stability studies were performed at different pHs (1.2, 7.4 and 8.8), metabolic stability in rat and human microsomes, ex vivo stability, partition coefficients (log P) and permeability in Caco-2 cells. The compounds exhibited stability of up to 24 hours in all evaluated pHs, leading to the expectation that oral degradation will not occur due to stomach, blood and duodenal pH. The study in rat plasma resulted, for all compounds, stability in sufficient time - at least 6 hours - with the expectation that in vivo effect would occur. In logP studies, the compounds presented lipophilic characteristics, favoring permeability and hepatic clearance. In the permeability assay, the LINS compounds presented $P_{app} > 5.0 \times 10^{-6}$ cm/s, which can be classified as medium or high permeability, thus, there is an expectation of absorption through the intestinal epithelium. In the metabolic stability in microsomes of rats, compounds LINS03006 and LINS03013 were shown to be substrates of cytochrome P450 enzymes, different from LINS03011. In human microsomes none of the LINS compounds showed degradation, evidencing that hepatic clearance is not the main route of elimination in humans. The results obtained demonstrate that the molecules present characteristics suitable for the continuity of development.

Keywords: Leishmaniasis; Trypanosomiasis; ADME; Caco-2, Microsomes.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADME – absorção, distribuição, metabolismo e excreção

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A/O – Água/óleo

Caco-2 - linhagem celular de adenocarcinoma de cólon humano

CP - Controle positivo

CQA – Controle de qualidade alto

CQB – Controle de qualidade baixo

CQM – Controle de qualidade médio

CN - Controle negativo

CS - Controle solvente

CYP450 citocromo P-450

DMSO - Dimetilsulfóxido

L. infantum – *Leishmania infantum*

Min – Minutos

OMS - Organização Mundial da Saúde

Papp - Permeabilidade aparente

PCR – Reação em cadeia da polimerase

PMHCh - Controle da Doença de Chagas

RET - resistência elétrica transepitelial

SRN – Sistema regenerador

SUS – Sistema Único de Saúde

T. cruzi - *Trypanosoma cruzi*

UHPLC – Cromatografia de ultra eficiência

μM - micromolar

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Ação dos compostos derivados da molécula 5-nitrofurano	32
Tabela 2: Atividade antiparasitária dos compostos LINS contra a <i>L.(L) infantum</i> e o <i>T.cruzi</i>	41
Tabela 3: Log P dos padrões de calibração	49
Tabela 4. Curvas analíticas com regressão linear, precisão e exatidão dos compostos LINS em acetonitrila	62
Tabela 5. Curvas analíticas com regressão linear, precisão e exatidão dos compostos LINS em tampão Hank's	62
Tabela 6. Precisão e exatidão do LIQ dos compostos LINS em acetonitrila.....	63
Tabela 7. Precisão e exatidão do LIQ dos compostos LINS em tampão Hank's.....	63
Tabela 8. Curvas analíticas com regressão linear, precisão e exatidão dos compostos LINS em plasma de rato.....	65
Tabela 9. Curvas analíticas com regressão linear, precisão e exatidão dos compostos LINS em microssomos de rato.....	66
Tabela 10. Curvas analíticas com regressão linear, precisão e exatidão dos compostos LINS em microssomos de humano.....	66
Tabela 11. Precisão e exatidão do LIQ dos compostos LINS em plasma de rato.....	67
Tabela 12. Precisão e exatidão do LIQ dos compostos LINS em microssomos de rato.....	67
Tabela 13. Precisão e exatidão do LIQ dos compostos LINS em microssomos de humano.....	67
Tabela 14. Estabilidade química dos compostos LINS03006, LINS03011 e LINS03013 em pH 1,2.....	71
Tabela 15. Estabilidade química dos compostos LINS em pH 7,4	74
Tabela 16. Estabilidade química dos compostos LINS em pH 8,8.....	76
Tabela 17. Cálculo <i>in silico</i> do Log P para os compostos LINS.....	78
Tabela 18. Viabilidade celular dos compostos LINS.....	81
Tabela 19. Estimativa para ratos do clearance intrínseco <i>in vivo</i> (Clint), meia vida de eliminação ($t_{1/2}$) e constante de eliminação (Kel) dos compostos LINS03006 e LINS03013.....	87

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Monocamadas de células Caco-2.....	21
Figura 2. Permeação transcelular e paracelular na monocamada de células Caco-2 (enteócitos)	22
Figura 3. Forma tripomastigota do <i>T. cruzi</i> em esfregaço de sangue.....	27
Figura 4. Forma amastigota do <i>T. cruzi</i> em tecido cardíaco.....	27
Figura 5. Forma amastigota de <i>Leishmania sp.</i> em biópsia de tecido da pele.....	33
Figura 6. Forma promastigota da <i>Leishmania sp</i> em cultura celular.....	34
Figura 7. Estruturas dos novos compostos derivados do giblilimbol A e B.....	40
Figura 8. Ensaio de citotoxicidade por redução da resazurina.....	53
Figura 9. Cultivo de células Caco-2 em placas com sistemas.....	55
Figura 10. Monocamada de células Caco-2.....	56
Figura 11. Varredura do comprimento de onda.....	60
Figura 12. Cromatograma dos compostos LINS em tampão Hank's na concentração de 2,5 µg/mL.....	64
Figura 13. Cromatograma dos compostos LINS em microsossomos de rato na concentração de 2,5 µg/mL.....	68
Figura 14. Cromatograma dos compostos LINS em microsossomos de humano na concentração de 2,5 µg/mL.....	69
Figura 15. Gráfico de estabilidade química dos compostos LINS em pH 1,2.....	70
Figura 16. Gráfico de estabilidade química dos compostos LINS em pH 7,4	72
Figura 17. Gráfico de estabilidade química dos compostos LINS em pH 8,8.....	75
Figura 18. Gráfico de estabilidade em plasma de rato.....	77
Figura 19. Gráfico de logk vs logP dos padrões e dos compostos LINS.....	79
Figura 20. Gráfico da permeabilidade aparente dos compostos LINS.....	82
Figura 21. Gráfico do comportamento dos compostos LINS em microsossomos de rato	84
Figura 22. Gráfico do comportamento dos compostos LINS em microsossomos de humano.....	85

1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose e a tripanossomíase americana, doenças de expressão significativa na população rural, tem sido cada vez mais frequentes no ambiente urbano, acometendo milhares de pessoas todos os anos. Apesar dessas doenças se tornarem um crescente problema de saúde pública não só no Brasil, mas também em diversas regiões do continente americano, continuam sendo negligenciadas (MSF, 2018; PORTAL DA SAÚDE, 2018)

Nos últimos anos, no Brasil, foram registrados anualmente mais de 3 mil casos de pessoas infectadas pela leishmaniose e mais de 200 óbitos (PORTAL DA SAÚDE, 2018). Quando o parasita infectante é a *Leishmania (L.) infantum*, responsável pela leishmaniose visceral, o quadro pode evoluir para óbito em mais de 90% dos casos quando a doença não é tratada (ARTACHO, 2009).

Apesar do supramencionado, só existem três medicamentos para o tratamento disponibilizados no mercado em nosso país: o antimoniato de meglumina, a anfotericina B lipossomal e o desoxicolato de anfotericina B, sendo que o primeiro está disponível no mercado desde a década de 40 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Esses fármacos atuam contra a forma amastigota da *Leishmania (L.) infantum*, ou seja, atuam na fase inicial e avançada da doença, no entanto, são altamente tóxicos e de uso injetável, sendo necessária a administração por um profissional da saúde e em ambiente hospitalar, o que dificulta a adesão e continuidade do tratamento pelos pacientes, resultando em alta desistência (DEMICHELI; FRÉZARD, 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Os antimoniais, além de elevada toxicidade que pode culminar em complicações cardíacas, renais e hepáticas, tem apresentado menor eficácia no tratamento da leishmaniose em decorrência do surgimento de resistência dos parasitas (MINISTÉRIO

DA SAÚDE, 2014). Assim como os fármacos antimoniais a anfotericina B lipossomal e o desoxicolato de anfotericina B, também apresentam elevada toxicidade, podendo acarretar lesão renal aguda (DEMICHELI E FRÉZARD, 2005; EBSERH, 2016).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que no Brasil há mais de um milhão de pessoas acometidas pela tripanossomíase - causada pelo *Trypanosoma cruzi* – levando à morte de aproximadamente 16 mil pessoas por ano (BEZERRA et al. 2012; DIAS et al. 2016).

Apesar da gravidade da tripanossomíase, o benzonidazol é o único fármaco disponibilizado para o tratamento no nosso país. Este fármaco apresenta resultados efetivos somente contra a forma tripomastigota do *T. cruzi*, ou seja, é eficaz somente na fase aguda da doença, sendo ineficaz na fase crônica que apresenta unicamente a forma amastigota. Dentre os efeitos adversos causados pelo benzonidazol destacam-se as alterações cutâneas, intolerância gástrica e neurite. Os efeitos adversos aparecem em cerca de 50% dos pacientes, muitas vezes resultando na suspensão do tratamento (IANNI, 1998; AMBR, 2014; MSF, 2018).

Apesar de toda a gravidade apresentada pela leishmaniose e pela tripanossomíase americana, além das complicações para o tratamento, essas doenças continuam sendo negligenciadas pelos setores privados da economia, restando aos setores públicos a responsabilidade de desenvolver novos medicamentos (GONTIJO; MELO, 2004; DEMICHELI; FRÉZARD, 2005).

Diante deste panorama, instituições públicas tem se empenhado em descobrir novos fármacos para o tratamento da leishmaniose e da tripanossomíase, como o grupo de pesquisa do Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), sob a coordenação do Prof. Dr. João Paulo dos Santos Fernandes. Este grupo de pesquisa sintetizou novos compostos a

partir de alquilfenóis (gibbilimbol A e B) isolados das folhas de *Piper malacophyllum* (*Piperaceae*) que apresentam atividade antiparasitária - sobre o *Trypanosoma cruzi* e sobre a *Leishmania infantum* (VARELA et al. 2016). Para melhorar a especificidade pelo parasita e a ação antiparasitária, o grupo de pesquisa sintetizou análogos dessas moléculas. Entre os derivados sintetizados, se destacaram, em termos de atividade, os compostos LINS03006, LINS03011 e LINS03013 (VARELA et al. 2016).

Cerca de 50% do insucesso da introdução de novos fármacos e medicamentos no mercado estão relacionados à elevada toxicidade e características farmacocinéticas inadequadas, com grande impacto sobre o custo do desenvolvimento de novos produtos. Assim se tornaram necessários, o mais cedo possível, estudos sobre a farmacocinética e toxicidade dos candidatos a fármacos, para a seleção daqueles mais promissores nas fases mais precoces do desenvolvimento (ROBERTS, 2001; WATERBEEMD; GIFFORD, 2003; VAN BREEMEN; LI, 2005).

Como consequência, muitos laboratórios e indústrias farmacêuticas tem adotado métodos *in vitro* para os testes de ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção), como, por exemplo, o uso da linhagem celular de adenocarcinoma de cólon humano (Caco-2) e de microssomas de fígado de rato e de humanos, que apresentam validade preditiva quanto à permeabilidade e o metabolismo de novos fármacos, respectivamente (VAN BREEMEN; LI, 2005; HUBATSCH et al. 2007; SILVA, 2016).

Quando se encontram em meio de cultura, as células Caco-2 mimetizam a parede do intestino delgado humano apresentando várias características semelhantes à barreira física desse epitélio, o que permite medir a permeabilidade para a caracterização da absorção e, conseqüentemente, da biodisponibilidade de novos fármacos quando administrados pela via oral. Entretanto, além da permeabilidade, os efeitos do metabolismo também influenciam crucialmente na biodisponibilidade de uma

substância e, portanto, é essencial conhecer a sua estabilidade metabólica para o sucesso terapêutico esperado (SAMBUIY et al. 2005; SEVIN et al. 2013; SILVA, 2016)

Ainda, as características físico-químicas de um composto - que podem ser determinadas em ensaios *in vitro* - apresentam relação direta com a sua disposição cinética. A lipofilicidade, que pode ser representada pelo coeficiente de partição por exemplo, influencia diretamente nos processos farmacocinéticos, como a absorção oral, na permeabilidade, na ligação as proteínas plasmáticas, no volume de distribuição e no metabolismo. Dessa forma o logP pode ser considerado um importante parâmetro para prever características disposicionais de um novo fármaco, e se estas características o tornam promissor para a continuidade do desenvolvimento do produto farmacêutico (WATERBEEMD; GIFFORD, 2003).

O presente trabalho teve como objetivo realizar ensaios físico-químicos e caracterizar a permeabilidade e metabolismo *in vitro* utilizando o modelo de monocamadas Caco-2 e o modelo microssomal hepático de ratos e de humanos, para selecionar dentre os compostos planejados pelo grupo da UNIFESP aqueles com características mais apropriadas para a continuidade de estudos pré-clínicos e clínicos, cujo objetivo é o desenvolvimento de produtos para o tratamento da Leishmaniose e Tripanossomíase.

2. CONCLUSÃO

As características de estabilidade química e *ex vivo* observadas nos ensaios realizados são favoráveis à administração oral dos compostos.

Os valores de logP obtidos para os compostos LINS03006 e LINS03013 indicam maior lipofilicidade do que hidroflicidade. Conforme Lipinski, para que a biodisponibilidade não seja comprometida, é adequado para a absorção enteral que os compostos apresentem $\log P < 5$, como é o caso do LINS03006. Já para compostos que apresentam $\log P > 5$, a administração sublingual é mais adequada, como é o caso do LINS03013 (HANSCH; BJÖRKROT; LEO, 1987).

A permeabilidade aparente observada nos ensaios em Caco-2 para os compostos LINS03006, LINS03011 e LINS03013 leva à expectativa de efetiva absorção enteral.

A instabilidade metabólica observada para LINS03006 e LINS03013 em microsomas de rato aponta que a realização de estudos de farmacocinética em ratos devem trazer resultados de eliminação superiores ao esperado em humanos. Ainda, a instabilidade metabólica desses compostos sugere que na administração oral, embora haja a expectativa de boa absorção enteral, há também expectativa de metabolismo pré-sistêmico, com possível baixa biodisponibilidade oral. Ainda, a instabilidade metabólica é esperada para compostos que apresentam lipofilicidade, conforme foi observado nos valores de LogP obtidos.

Os resultados obtidos neste trabalho permitem o planejamento dos futuros estudos de farmacocinética em modelo animal, que devem incluir não somente a administração intravenosa mas também oral dos compostos, para a determinação dos parâmetros farmacocinéticos que serão úteis à construção de outros protocolos para os

estudos de atividade farmacológica *in vivo*, e estudos farmacocinéticos em outros modelos animais.

REFERÊNCIA

- AMBR. Associação Médica do Brasil. 2014. Disponível em: <<http://www.ambr.org.br/recentes-avancos-no-tratamento-da-doenca-de-chagas/>> Acesso dia 02/11/2016.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **GLUCANTIME® (antimoniato de meglumina)** Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=991282015&pIdAnexo=2435258>. Acesso em: 24 jan. 2019.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Informe técnico nº 35, de 19 de junho de 2008. **Gerenciamento do Risco Sanitário na Transmissão de Doença de Chagas Aguda por Alimentos**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: 20 jun. 2018.
- ARTACHO, N. S. **A Leishmaniose no Brasil e o Conflito Ideológico: Eutanásia ou Tratamento?** Trabalho de Conclusão de Curso para o Título de Médica Veterinária - Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas – UniFMU, São Paulo, 2009.
- BAHIA, M. T. et al. 2012. **Fexinidazole: A Potential New Drug Candidate for Chagas Disease**. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 6.
- BALIMANE, P. V.; CHONG, S.; MORRISON, R. A. 2000. **Current methodologies used for evaluation of intestinal permeability and absorption**. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. v. 44. Princeton, USA.
- BARBOSA, M. G. V. et al. **Chagas disease in the State of Amazonas: history, epidemiological evolution, risks of endemicity and future perspectives**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 48(Suppl I):27-33, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v48s1/0037-8682-rsbmt-48-s1-00027.pdf>>. Acesso em: 22 jun. 2018.
- BAUERMEISTER, A. et al. **In Vitro Metabolism Evaluation of the Ergot Alkaloid Dihydroergotamine: Application of Microsomal and Biomimetic Oxidative Model**. Planta Med. Ribeirão Preto, Brazil, 2016.
- BENET, L. Z.; BROCCATELLI, F.; OPREA, T. I. **BDDCS Applied to over 900 Drugs**. The AAPS Journal., v. 13,p. 519-547, 2011.
- BENSLEY D. M. 2008. **Guidance for Industry Drug Stability Guidelines**. Food and Drug Administration (FDA).
- BERGLUND, M.; BYSTROM, K.; PERSSON B. 1990. **Screening chemical and physical stability of drug substances**. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. v.8, p. 639-643.

BEZERRA, W. S.; MENEGUETTI, D. U. O.; CAMARGO, L. M. A. **A Busca de fármacos para tratamento da Tripanossomíase Americana: 103 anos de negligência.** Saúde (Santa Maria), v.38, n.1, p. 920, Brasil, 2012.

BILLAT, P. A., ROGER, E., FAURE, S., LAGARCE, F. 2017. **Models for drug absorption from the small intestine: where are we and where are we going?** *Drug Discovery Today*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2017.01.007>.

BLANCHFIELD, J. T. *et al.* 2003. **Synthesis, Structure Elucidation, in Vitro Biological Activity, Toxicity, and Caco-2 Cell Permeability of Lipophilic Analogues of r-Conotoxin MII.** *J. Med. Chem.* v. 46, p. 1266-1272. Austrália.

BRASIL, 2017. **SUS oferece diagnóstico e tratamento gratuitos contra a leishmaniose.** Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br>>. Acesso em 17 ago 2018.

BRASIL, 2011. **Brasil dobrará produção de remédios contra mal de Chagas para atender outros países.** Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br>>. Acesso em 17 ago 2018.

BREEMEN, R. B. V.; Li, Y. **Caco-2 cell permeability assays to measure drug absorption.** *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, v.1, p. 175-185, Chicago, USA, 2005.

CALIXTO, J. B.; SIQUEIRA JÚNIOR, J. M. **Desenvolvimento de medicamentos no Brasil: desafios.** *Gazeta Médica da Bahia.* Bahia, v.78, suplemento 1, p.98-106, 2008.

CANÇADO, J. R. **Terapêutica específica**, p. 323. Livro: *Clínica e terapêutica da doença de chagas: uma abordagem prática para o clínico geral*, autores: DIAS, JCP., COURA, JR. Ed. FIOCRUZ, 1997.

CASTRO, J. A.; DIAZ DE TORANZO, E. G. **Toxic effects of nifurtimox and benznidazole, two drugs used against American trypanosomiasis (Chagas'disease).** *Biomed Environ Sci*, v. 1, n. 1, p. 19-33, 1988.

CARON, G.; VALLARO, M. e ERMONDI G. **Log P as a tool in intramolecular hydrogen bond considerations.** *Drug Discovery Today: Technologies*, v. xxx, n. xx (2018). Torino, Italy.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **American Trypanosomiasis**, 2017. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasisAmerican/index.html>> Acesso em: 12 ago 2018.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Leishmaniasis, Epidemiology & Risk Factors**, 2013. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/epi.html>> Acesso em: 13 ago 2018.

CEVS. Centro Estadual de Vigilância em Saúde RS. **Leishmaniose Visceral Humana.** Disponível em: < <http://www.cevs.rs.gov.br>>. Acesso em 15 ago 2018.

CIMATTI, Helen M. Baldan. **Farmacocinética pré-clínica e avaliação toxicológica do novo composto α_2 -adrenérgico 3-(2-cloro-6-fluorobenzil)-imidazolidina-2,4-diona - PT-31 GIRSUPAN. 2013.** Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP, Araraquara.

CIMERMAN, B.; CIMERMAN S. **Parasitologia Humana e Seus Fundamentos Gerais.** 2ª ed. p. 81-110 e p. 39-78. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

CLINICALTRIALS. Disponível em: < <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03587766>>. Acesso em: 07 dez 2018.

COURA, J. R. & JUNQUEIRA, A. C. V. **Risks of endemicity, morbidity and perspectives regarding the control of Chagas disease in the Amazon Region.** Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 107(2): 145-154, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/mioc/v107n2/01.pdf>>. Acesso em: 22 jun. 2018.

DANTAS-TORRES, F. **The role of dogs as reservoirs of Leishmania parasites, with emphasis on Leishmania (Leishmania) infantum and Leishmania (Viannia) braziliensis.** Veterinary Parasitology, Amsterdam, v.149, p.139-146, 2007.

DEMICHELI, C. & FRÉZARDI, F. **Novas embalagens para medicamentos à base de antimônio usados no tratamento de Leishmaniose e Esquistossomose.** 2005. Disponível em: <http://qnesc.s bq.org.br/online/cadernos/06/a07.pdf>. Acesso: 26/10/2016.

DIAS, J. C. P *et al.* **II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas,** 2015. Epidemiol. Serv. Saúde, v.7, n. 25, p. 7-86, Brasília, 2016. Disponível em: <<http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v25nesp/2237-9622-ess-25-esp-00007.pdf>> Acesso dia 10/11/2016.

DUTRA, F. L. *et al.* 2016. **Effects of linalool and eugenol on the survival of Leishmania (L.) infantum chagasi within macrophages.** Acta Tropica, v. 164, p. 69-76. Rio de Janeiro, Brasil.

EBSERSH. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, 2016. Disponível em: <http://ebserh.gov.br/documents/16692/149422/Informe+anfotericina.pdf/bbef4af4-9dd8-46b5-841d-30596116a074>. Acesso: 26/10/2016.

FERNANDES, M. B. *et al.* 2012. **Caco-2 cells cytotoxicity of nifuroxazide derivatives with potential activity against Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA).** Journal Toxicology in Vitro, v. 26, p. 535–540.

FESTING S.; WILKINSON R. **The ethics of animal research.** European Molecular Biology Organization (EMBO reports), v.8, n. 6, London, UK, 2007.

FIOCRUZ. Doença de Chagas. Disponível em: <http://www.cpqrr.fiocruz.br/informacao_em_saude/CICT/Doenca_de_chagas.htm>. Acesso em: 20 jun. 2018.

FIOCRUZ. **Leishmaniose Visceral Americana.** Disponível em:

<http://www.cpqrr.fiocruz.br/informacao_em_saude/CICT/Leishmaniose_visceral.htm>. Acesso em 17 ago 2018.

FUJIKAWA *et al.* 2005. **Relationships between structure and high-throughput screening permeability of diverse drugs with artificial membranes: Application to prediction of Caco-2 cell permeability.** *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.13, p. 4721–4732, Osaka, Japão.

FUNASA. Fundação Nacional de Saúde. **Elaboração de Projeto de Melhoria Habitacional para o Controle da Doença de Chagas**, 2017. Disponível em: <<http://www.funasa.gov.br>>. Acesso em 15 ago 2018.

GIBALDI, M.; PERRIER, D. **Pharmacokinetics**. 2ª Ed, New York: Marcel Dekker, 1982.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. **Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas.** *Rev. Bras. Epidemiol*, v. 7, n. 3, Belo Horizonte, Brasil, 2004.

GRANDIS, R. A. 2016. **Avaliação toxicogenética e atividade antitumoral *in vitro* de complexos heterolépticos de Rutênio(II): Atividades citotóxicas, genotóxicas e interação com biomoléculas.** Dissertação (Mestrado em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia). Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP, Araraquara.

GU, C. *et al.* 2016. **Modulating the strength of hydrogen bond acceptors to achieve low Caco2 efflux for oral bioavailability of PARP inhibitors blocking centrosome clustering.** *Journal: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. v. 26 Waltham, USA.

GUEDES, P. M. M. *et al.* 2012. **Deficient Regulatory T Cell Activity and Low Frequency of IL-17-Producing T Cells Correlate with the Extent of Cardiomyopathy in Human Chagas' Disease.** *PLoS Negl Trop Dis*, v.6. doi:10.1371/journal.pntd.0001630. University of Massachusetts Medical School, United States of America.

HANSCH, C.; BJÖRKROT, J. P.; LEO, A. 1987. *Journal Pharm. Sci.*, v.76, p.663.

HUBATSCH, I.; RAGNARSSON, E. G. E.; ARTURSSON, P. **Determination of drug permeability and prediction of drug absorption in Caco-2 monolayers.** *Nature*, Uppsala, Suécia, 2007.

IANNI, B. M.; MADY, C. **Terapêutica da Forma Crônica da Doença de Chagas. É Eficaz o Tratamento Etiológico?** *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 70, n.1, São Paulo, Brasil, 1998.

JÄHNE, E. *et al.* 2016. **Caco-2 Permeability Studies and In Vitro hERG Liability Assessment of Tryptanthrin and Indolinone.** *Planta Med.* DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-110323>. Verlag KG Stuttgart · New York.

KERNS, E. H.; DI, L. 2007. **Chemical Stability.** Elsevier. Princeton, NJ, USA.

KILKENNY, C. *et al.* **Survey of the Quality of Experimental Design, Statistical**

- Analysis and Reporting of Research Using Animals.** 2009. Journals Plos, v.30. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0007824>>. Acesso em 22 jul. 2018.
- KOITKA, M. et al. 2010. **Improving the ex vivo stability of drug ester compounds in rat and dog serum: Inhibition of the specific esterases and implications on their identity.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v.51, p. 664–678. Berlin, Alemanha.
- KORINTH, G.; WELLNER, T.; SCHALLER, K.; DREXLER, H. **Potential of the octanol-water partition coefficient (logP) to predict the dermal penetration behavior of amphiphilic compounds in aqueous solutions.** Toxicology Letters, v. 215, p. 49 – 53, 2012.
- KUMAR, S. *et al.* 2002. **Extrapolation of diclofenac clearance from in vitro microsomal metabolism data: Role of acyl glucuronidation and sequential oxidative metabolism of the acyl glucuronide.** Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, v. 303, n. 3, p. 969-978. ISSN 0022-3565. Disponível em: <Go to ISI>://WOS:000179290500011 >.
- LAFEPE. Laboratório Farmacêutico de Pernambuco. **Benznidazol.** Disponível em <<http://www.lafepe.pe.gov.br/category/benznidazol>>. Acesso em 16 ago 2018.
- LEXCHIN, J. 2018. Journal of Pharmaceutical Policy and Practice. <https://doi.org/10.1186/s40545-018-0132-3>. Toronto, Canadá.
- LEWGOWD, W. et al. 2007. **Determination of Lipophilicity and Pka Measurement of some 4-imino-1,4-dihydrocinnoline-3-carboxylic acid and 4-oxo-1,4-dihydrocinnoline-3-carboxylic acid derivatives -isosteric analogues of quinolones.** Acta Poloniae Pharmaceutica n Drug Research, v. 64, n. 3, p. 195 - 200. Łódz, Poland.
- LEWIS, D. F. V.; JACOBS, M. N.; DICKINS, M. 2004. **Compound lipophilicity for substrate binding to human P450s in drug metabolism.** Drug Discovery Today Vol 9.
- LIMA, J. S. et al. 2003. **Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas.** Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, v.16, n.4, p.225-233.
- LIEDERER, B.M; BORCHARDT, R.T. 2005. **Stability of oxymethyl-modified coumarinic acid cyclic prodrugs of diastereomeric opioid peptides in biological media from various animal species including human,** J. Pharm. Sci, v. 94, p. 2198–2206.
- LU, C. et al. 2006. **Comparison of Intrinsic Clearance in Liver Microsomes and Hepatocytes from Rats and Humans: Evaluation of Free Fraction and Uptake in Hepatocytes.** DRUG METABOLISM AND DISPOSITION. v. 34, n. 9, Cambridge,

Massachusetts, EUA.

MARTEL, S. et al. 2016. **Limits of rapid log P determination methods for highly lipophilic and flexible compounds.** *Analytica Chimica Acta*, p. 90 e 101. Geneva, Switzerland.

MARCILI, A. et al. 2014. **Phylogenetic relationships of Leishmania species based on trypanosomatid barcode (SSU rDNA) and gGAPDH genes: Taxonomic revision of Leishmania (L.) infantum chagasi in South America.** *Journal: Infection, Genetics and Evolution*, v.25, p. 44–51.

MAZUR, C. S. et al. 2009. **Contrasting Influence of NADPH and a NADPH-Regenerating System on the Metabolism of Carbonyl-Containing Compounds in Hepatic Microsomes.** *Journal: DRUG METABOLISM AND DISPOSITION*, v. 37, n. 9. USA.

MCDONNELL, A. M.; DANG, C. H. 2013. **Basic Review of the Cytochrome P450 System.** *Journal Adv Pract Oncol*, v. 4, p. 263–268. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4093435/>> . Acesso dia 19 de setembro de 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doença de Chagas situação epidemiológica.** Disponível em:< <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doenca-de-chagas/situacao-epidemiologica>>. Acesso em: 19 jun. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Leishmaniose visceral.** Disponível em:< <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-visceral>>. Acesso em: 26 jun. 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral.** Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

MIYNSKA, M. S.; BUSZEWSKI, B. 2016. **Study of in-vitro metabolism of selected antibiotic drugs in human liver microsomes by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry.** Springer, Torun, Polônia,

MORENO, M. P. C. et al. 2006. **Characterization of fasted-state human intestinal fluids collected from duodenum and jejunum.** *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. DOI 10.1211/jpp.58.8.0009 ISSN 0022-3573.

MOWBRAY, C. E. et al. 2015. **Novel Amino-pyrazole Ureas with Potent In Vitro and In Vivo Antileishmanial Activity.** *Journal of Medicinal Chemistry*. Washington, USA. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01456.

MSF. MÉDICOS SEM FRONTEIRAS. **Doença de Chagas.** Disponível em: <<https://www.msf.org.br>>. Acesso em: 26 jun. 2018.

MSF. MÉDICOS SEM FRONTEIRAS. **Leishmaniose.** Disponível em: <<https://www.msf.org.br/o-que-fazemos/atividades-medicas/leishmaniose>>. Acesso em:

26 jun. 2018.

NEVES, D. P. et al. **Parasitologia Humana**. 12^a ed. p.89-103 e 49-67. São Paulo: Editora Atheneu, 2011.

NEVES, D. P. et al. **Parasitologia Humana**. 13^a ed. p.69-89. São Paulo: Editora Atheneu, 2016.

NETO, A. V. et al. **Parasitologia uma abordagem clínica**. Editora Elsevier. Rio de Janeiro, p. 118-126, 2008.

OBACH, R. S. 2011. **Predicting Clearance in Humans from *In Vitro* Data**. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 11, p. 334-339. Groton (USA).

OECD. Guideline for the testing of chemicals. **Partition Coefficient (n-octanol/water): Shake Flask Method**. 1995.

OLIVEIRA, A.; MESQUITA, J. T.; TEMPONE, A. G.; LAGO, J. H. G.; GUIMARÃES, E. F.; KATO, M. J. *Exp. Parasitol.* p. 132-383. 2012.

OLSON, J. **Farmacologia clínica fácil**. Rio de Janeiro: Revinter, 2002.

PALACE-BERL, F.2016. **Planejamento de fármacos anti-T. cruzi: Síntese de compostos nitrofurânicos, avaliação da atividade biológica in vitro e estudos de relações estrutura-atividade**. Tese (Doutorado em Tecnologia Químico-Farmacêutica) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016. doi:10.11606/T.9.2017.tde-21122016-115223. Acesso em: 09 dez 2018.

PEREIRA, D. G. 2007. **Importância do Metabolismo no Planejamento de Fármacos**. *Quim. Nova*, v. 30, n. 1, p.171-177. Campinas (SP), Brasil.

PESSÔA, S.B., MARTINS A. V. Pessôa. **Parasitologia Médica**. 11^a ed. p. 105-124. Rio de Janeiro Editora Guanabara Koogan S.A., 1988.

PICHARDO, S. et al. 2017. **Intestinal transport of *Cylindrospermopsis* using the Caco-2 cell line**. *Journal Toxicology in vitro*, v.38, p. 142–149.

PORTALSAUDE, 2018. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br>. Acesso em: 26 jul. 2018.

REY, L. 2011. **Parasitologia**. 4^a ed. p. 295-324 e p. 359-396. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A.

ROMERO, G. A. S. **O controle de leishmaniose visceral no Brasil: transformar é preciso**. *Rev. Cad. Saúde Pública*, v.32, n.6, Rio de Janeiro, 2016.

RUELL, J.A.; AVDEEF, A. 2004. **Absorption Screening Using the PAMPA Approach**. In: Yan Z., Caldwell G.W. (eds) *Optimization in Drug Discovery Methods*

in Pharmacology and Toxicology. Humana Press.

SANOFI. Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda. **Bula GLUCANTIME® antimoniato de meglumina**. Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo, CRF - SP nº 9.815. Rua Conde Domingos Papaiz, n. 413, Suzano (SP), Brasil.

SAMBUY, Y. et. al. **The Caco-2 cell line as a model of the intestinal barrier: influence of cell and culture-related factors on Caco-2 cell functional characteristics**. Rev. Cell Biology and Toxicology, v. 21, Roma, Itália, 2005.

SBI. SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA. **Leishmaniose visceral**. Disponível em:< <https://www.infectologia.org.br/pg/969/leishmaniose-visceral>>. Acesso em: 26 jun. 2018.

SCHWARZENBACH, P. M. et al. **The octanol-water partition constant: know**. Environmental Organic Chemistry, 2ª Ed. R.P. 2004.

SEVÁ, A. P. et al. **Risk analysis and prediction of visceral leishmaniasis dispersion in São Paulo State, Brazil**. 2017. Rev. PLoS Negl Trop Dis 11(2). São Paulo, Brasil. doi:10.1371/journal.pntd.0005353.

SEVIN E. et al. **Accelerated Caco-2 cell permeability model for drug Discovery**. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, v. 68, p. 334–339, Lens, France, 2013.

SILVA, R. M. **Caracterização in vitro do metabolismo e da absorção intestinal da casearina X**. 2016. p. 1-91. Tese de Doutorado – Universidade de São Paulo. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. 2016.

SILVA, J. L. **Desbravamento, agricultura e doença: a doença de Chagas no Estado de São Paulo**. Tese de doutorado. Rev. Cadernos de Saúde Pública, v.2, p. 124-140, 1986.

SILVEIRA, F. T. e CORBETT, C. E. P. **Leishmania chagasi Cunha & Chagas, 1937: nativa ou introduzida? Uma breve revisão**. Rev Pan-Amaz Saude, v. 1(2), p.143-147, 2010.

SNAPE, T. J.; ASTLES, A. M.; DAVIES, J. 2010. **Understanding the chemical basis of drug stability and degradation**. The Pharmaceutical Journal.

SOUZA, J.; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S. 2007. **Modelos in vitro para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. v. 43. Brasil.

STEVENS, A. 2014. **Why am I Doing a Detox? Part 2 Intestinal Integrity**. Disponível em: <http://mamababydoctor.com/detox-part-2-intestinal-integrity/>. Acesso em 21 ago 2018.

STORPIRTIS, S. et al. **Farmacocinética Básica e Aplicada**. Ed. Guanabara Koogan,

Rio de Janeiro.

STORPIRTIS, S. 2013. **Métodos *In Vitro* para Avaliação da Permeabilidade de Fármacos**. V Congresso da Associação Ibero-Americana das Academias de Farmácia. Universidade de São Paulo (USP). São Paulo (SP), Brasil.

TAKAGI, T. et al. 2006. **A Provisional Biopharmaceutical Classification of the Top 200**. Oral Drug Products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. MOLECULAR PHARMACEUTICS, v. 3, n. 6, p.631-643.

TORRELE, E. et al. 2010. **Fexinidazole – A New Oral Nitroimidazole Drug Candidate Entering Clinical Development for the Treatment of Sleeping Sickness**. PLOS Neglected Tropical Diseases, v. 4.

TSAIOUN, K.; KATES, S.A. **ADMET for Medicinal Chemists, A Pratical Guide**. John Wiley & Sons Publication. Hoboken, New Jersey, 2011. p. 46-51.

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL. **Bula UNIANF® anfotericina B**. Farm. Resp: Florentino Jesus Krencas, CRF-SP nº 49136. Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, n.90, Embu-Guaçu, SP.

URBINA, J. A. 2002. **Chemotherapy of Chagas disease**. Curr Pharm Des, v. 8, n. 4, p.287–295.

USP. Universidade de São Paulo. **Molécula inibe crescimento de parasita da Doença de Chagas**. Disponível em: <<http://www.usp.br/agen/?p=179334>>. Acesso em 16 ago 2018.

VARELA, M. T. et. al. 2016. **Gibbilimbol analogues as antiparasitic agents - Synthesis and biological activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania (L.) infantum***. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, v. 26, p. 1180 –1183, São Paulo, Brasil.

VARELA, M. T. et. al. 2017. **New alkenyl derivative from *Piper malacophyllum* and analogues: Antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania infantum***. Chemical Biology and Drug Design. DOI: 10.1111/cbdd.12986.

VARELA, M. T. et al. 2018. **Antiparasitic activity of new gibbilimbol analogues and SAR analysis through efficiency and statistical methods**. European Journal of Pharmaceutical Sciences v. 122, p.31–41.

VRAKA, C. et al. 2017. **LogP, a yesterday's value?**. Nuclear Medicine and Biology v. 50, p.1–10, Vienna, Austria.

YAN, Z. e CALDWELL, G. W. 2004. **Optimization in Drug Discovery – In Vitro Methods**. Humana Press Inc, Totowa, New Jersey. p. 157.

YEE S. 1997. **In vitro permeability across Caco-2 cells (Colonic) can predict in vivo (small intestine) absorption in man: fact or myth**. Pharm Res: 1997; 14:763–6.

YU, H.; HUANG, Q. 2011. **Investigation of the absorption mechanism of WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease (American trypanosomiasis).** Disponível em: <[http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))>. Acesso em: 20 jun. 2018.

WATERBEEMD H. V., GIFFORD E. **Admet in silico modelling: towards prediction paradise?**. *Nat Rev Drug Discov.* v. 2, n. 3, p. 192-204, Michigan, Estados Unidos, 2003.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Chagas disease (American trypanosomiasis).** Disponível em: <[http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))>. Acesso em: 20 jun. 2018.

WINIWARTER, S.; RIDDERSTRO, M.; UNGELL, A-L. 2007. **Use of Molecular Descriptors for Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Predictions.** Elsevier. AstraZeneca R&D Mo" Indal, Sweden.

ZVEREVA, I.; EKATERINA, S.; GRIGORY, K. e GIGORY R. 2016. **Comparison of various in vitro model systems of the metabolism of synthetic doping peptides: proteolytic enzymes, human blood serum, liver and kidney microsomes and liver S9 fraction.** *Journal of Proteomics.* doi: 10.1016/j.jprot.2016.08.016. *Moscou, Rússia.*

ZWART, L. L.; ROMPELBERG, C. J. M.; SIPS, A. J. A. M.; WELINK, J.; VAN ENGELEN, J. G. M. 1999. **Anatomical and physiological differences between various species used in studies on the pharmacokinetics and toxicology of xenobiotics.** RIIVM research for man and environment.

