



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
ORIENTAÇÃO: PROF. DR^aLORENA CARNEIRO ALBERNAZ

**CIENCIOMETRIA: ESTUDO SOBRE LEISHMANIOSE, TRIPANOSSOMÍASE
AMERICANA E PLANTAS MEDICINAIS NO MUNDO.**

MARILIA DE PAIVA DIAS

BRASÍLIA

2016



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**CIENCIOMETRIA: ESTUDO SOBRE LEISHMANIOSE,
TRIPANOSSOMÍASE AMERICANA E PLANTAS MEDICINAIS NO MUNDO.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a Faculdade de Ciências da Saúde –
Departamento de Farmácia, como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Marília de P. Dias

Aluno: Marília de Paiva Dias

Lorena Carneiro Albernaz

Orientador: Prof^ªDr^ªLorena Carneiro Albernaz

Universidade de Brasília

Mariana L. de Mesquita

Examinador: Prof^ªDr^ª Mariana Laundry de Mesquita

Universidade de Brasília

BRASÍLIA

2016

DEDICATÓRIA

A DEUS que sempre me acompanhou e abençoou meus passos.

Aos meus pais, a razão de todo o esforço e dedicação, que sempre me acompanharam em todos os meus passos, me apoiando, me fortalecendo e lutando para que eu pudesse alcançar meus sonhos.

Aos meus irmãos João e Lucas que sempre torceram por mim e sempre que puderam me ajudaram de alguma forma.

Aos meus parentes e amigos que me ajudaram muito, me incentivaram, me fortaleceram e sempre torceram muito por mim.

AGRADECIMENTO

Agradeço àqueles que, em meio a todas as descobertas e aventuras da juventude, fizeram com que o conhecimento não perdesse seu brilho: Professores Helle, Arlene, Alex, Guilherme. Professores estes que sempre me apoiaram e fizeram com que o sonho de cursar Farmácia na Universidade de Brasília fosse possível, com muita dedicação e orientação de excelência.

A todos os meus professores que, fosse com exigentes cobranças, palavras de apoio ou histórias de superação, me serviram de profunda inspiração.

Agradeço a todos os professores do Departamento de Farmácia, por estes anos de transmissão segura e paciente de conhecimento.

Aos meus pais, por todos esses anos de companheirismo, dedicação e zelo, pelo apoio fossem nos maus ou bons momentos. Aos meus irmãos, família, minha vó e minha madrinha, o meu sincero “obrigado” pelo apoio incondicional e estímulo que sempre injetaram em minha caminhada.

Finalmente, agradeço àquela que me acolheu de braços abertos, mesmo cheia de tarefas aceitou meu pedido e me conduziu pelos caminhos da pesquisa com paciência e maestria: Professora Lorena Carneiro Albernaz. Agradeço a todas as pessoas que fizeram parte dessa caminhada, que fosse com um “bom dia”, um sorriso ou palavras de incentivo, deram sua contribuição para que esse sonho se tornasse realidade.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

USP: Universidade de São Paulo

UFRJ: Universidade Federal do Rio de Janeiro

UEM: Universidade Estadual de Maringá

UA: Universidade da Antuérpia

HUJI: Universidade Hebraica de Jerusalém

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

SWISS TPH: Swiss Tropical and Public Health Institute

IICC: Indian Institute of Chemical Biology

UNIV BASEL: Universidade da Basileia

UNIV PARIS: Universidade Paris-Sul

UNIV KARACHI: Universidade de Carachi

ORSTOM: Instituto Francês de Investigação Científica de Cooperação para o Desenvolvimento

FIOCRUZ: Fundação Oswaldo Cruz

CNRS: Centro Nacional de Pesquisa Científica Francês

UNIV MISSISSIPPI: Universidade do Mississippi

UNISTRA: Universidade de Estrasburgo

UNIFESP: Universidade Federal de São Paulo

UDEA: Universidade da Antioquia

UP: Universidade do Panama

UNIV GLASCOW: Universidade de Glasgow

UNIV TOULOUSE 3: Universidade Paul Sabatier

UPCH: Universidade Peruana Cayetano Heredia

UNIV ILLINOIS: Universidade de Illinois

UBA: Universidade de Buenos Aires

LSHTM: Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres

UFAM: Universidade Federal do Amazonas

UNAL: Universidade Nacional da Colômbia

UNIV MUNSTER: Universidade de Münster

SUMÁRIO

1	Resumo.....	8
2	Introdução.....	10
3	Métodos.....	14
4	Resultados e Discussão.....	15
5	Conclusão.....	21
6	Referências.....	22

RESUMO

A leishmaniose e a tripanossomíase americana são doenças que atualmente atingem o mundo inteiro, entretanto elas são mais encontradas em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos, fato este que muitas vezes não atrai tanto o incentivo financeiro em pesquisas por parte dos grandes centros e das indústrias farmacêuticas. Nesses países percebe-se que o uso de plantas medicinais como medicina alternativa é bastante disseminado. Esse uso deve-se à facilidade de acesso às plantas em relação aos medicamentos sintéticos. O objetivo deste trabalho foi realizar um estudo bibliométrico sobre a busca de novas plantas e substâncias vegetais no combate a leishmaniose e doença de chagas, direcionando assim futuras pesquisas, pois irá satisfazer a necessidade de uma visão global das atividades de investigação. Para a pesquisa foi empregada a base de dados *Thomson ISI Web of Science*, com artigos de 1994 a 2014, utilizando o termo “*Plants and Leishmania or Trypanosom or Chagas*” como palavra-chave. Foram avaliados 762 artigos, em cada selecionado foram coletadas as seguintes informações: título do artigo, quantidade de autores, instituições responsáveis pelo estudo, local das instituições, ano de publicação e as plantas que foram estudadas. Por meio de análises desses dados foi possível verificar as tendências dos estudos sobre o tema. A maior parte dos artigos analisados foi produzida pelos EUA, e o Brasil, país com alta incidência destas duas doenças ficou em sexto lugar, principalmente nos anos em que ocorreram grandes movimentos migratórios, o que possibilitou a disseminação destas pelos grandes centros e a necessidade de novos estudos. Entretanto, verificou-se que ainda existem países com grande incidência destas doenças com um número de pesquisas muito baixo perto do impacto na saúde pública destes locais. Identificamos ainda que o uso de plantas medicinais é bastante comum nos estudos analisados, o que corrobora sua importância e principalmente a necessidade de mais incentivo em pesquisas nestas áreas.

Palavras-chave: *Leishmania amazonensis*, *Leishmania chagasi*, *Trypanosoma cruzi*,
Cienciometria, doença de chagas, Plantas Medicinais.

INTRODUÇÃO

As doenças parasitárias negligenciadas acometem milhares de pessoas no mundo todo. O número de casos das doenças negligenciadas vem diminuindo ao longo do tempo em extensas partes do mundo à medida que as sociedades se desenvolveram e as condições de vida e higiene melhoraram. Hoje, embora exista o prejuízo na vida de cerca de um bilhão de pessoas, as doenças negligenciadas permanecem em grande parte concentradas em áreas rurais remotas ou em favelas urbanas.

Atualmente, observa-se que várias iniciativas despontam no cenário internacional e nacional da pesquisa, demonstrando, portanto, que possibilidades um tanto quanto otimistas já fazem parte da trajetória dessa temática. Em 2007, o Instituto George para a Saúde Internacional com apoio da Fundação Bill & Melinda Gates investiu US\$ 2,56 bilhões em pesquisas para as doenças negligenciadas. Do total de investimentos, 34% foram destinados para malária e tuberculose, e aproximadamente 5% foram destinados para pesquisas em doenças do sono, leishmaniose visceral e doença de chagas, que juntas afetam mais de 500 milhões de pessoas (ASSAD, 2010).

No caso do Brasil, a implementação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS) e a construção da Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde (ANPPS) promoveram uma orientação dos investimentos do Ministério da Saúde para áreas consideradas prioritárias para a pesquisa em saúde, determinadas a partir de um processo de construção coletiva que contou com a participação de diversos atores sociais (comunidade científica, tomadores de decisão dos setores da saúde, educação e ciência e tecnologia, usuários do sistema e profissionais de saúde) para assegurar a coerência entre necessidades sanitárias nacionais e prioridades de pesquisa (BRASIL, 2008).

A leishmaniose é uma doença causada por parasitos do gênero *Leishmania*, que apresenta grande impacto na saúde pública mundial, sendo considerada hoje, uma das mais sérias e negligenciadas parasitoses que acometem a pele e vísceras. Ela ocorre, predominantemente, em regiões tropicais e subtropicais, e é considerada endêmica em 88 países, porém já foi encontrada em 98 países, e estima que existam 12 milhões de pessoas infectadas e 200 milhões em áreas de risco de contaminação (RICHARD e WERBOVETZ, 2010; ALVAR, 2012).

A cada ano 1,5 a 2 milhões de pessoas se contaminam e, aproximadamente, 70 mil morrem com leishmaniose (WHO, 2010, ALVAR, 2012). Nas Américas, o Brasil é o país de maior prevalência, com registros de casos em todas as regiões brasileiras, com destaque para as regiões endêmicas Norte, Nordeste e Centro-Oeste (SAMPAIO et al., 2009; MOTA e MIRANDA, 2011; ANDRADE et al., 2012).

A tripanossomíase americana está presente em 21 países da América Latina, e é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Com uma incidência anual de 28.000 casos nas Américas, afeta de 6 a 8 milhões de pessoas e provoca, em média, cerca de 12.000 mortes por ano. (PAHO/WHO, 2014). A proporção de casos registrados nas Regiões Brasileiras entre os anos de 2000 a 2013 é de que aproximadamente 60% dos casos pertencem à região Norte, 23% dos casos pertencem à Nordeste, 9% à Centro-Oeste e em menores proporções as regiões Sudeste e Sul. A incidência média anual de DCA no Brasil foi de 0,061 casos/100.000 habitantes. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

Apesar de em 2006, o Brasil ter ganhado o certificado internacional de interrupção da transmissão vetorial do *Trypanosoma cruzi*, entre os anos de 2000 a 2011, foram registrados mais de mil e duzentos casos da doença, sendo 70% por transmissão oral, 7% por transmissão vetorial e 22% sem identificação do modo de transmissão. O aumento do número de casos relatados dessas doenças nas regiões Centro-Oeste e Sudeste explica o

motivo pelo qual os centros de pesquisas localizados nestas regiões têm intensificado seus estudos. A região Centro-Oeste corresponde a segunda maior região em que mais foram encontrados casos de leishmaniose entre os anos de 2001-2010, com uma média de 31,72% de todos os casos descritos (NEGRÃO e FERREIRA, 2014).

Os pacientes sempre encontram um problema para estas duas doenças: o tratamento. Os tratamentos, atualmente, escolhidos como primeira escolha são tratamentos caros, principalmente de administração intravenosa e produzem diversas reações adversas, o que dificulta além do acesso ao medicamento, mas principalmente a sua adesão. Estes foram desenvolvidos há mais de quatro décadas, sendo eles os antimoniais pentavalente: antimoniato de meglumina (Glucantime® - Sanofi-Aventis) e o estibogluconato de sódio (Pentostan® - GlaxoSmithKline) (FRÉZARD et al., 2013), para a leishmaniose e benzonidazol, usado somente no Brasil, ou nifurtimox, para a doença de chagas. Estes medicamentos

A crescente resistência dos parasitos aos medicamentos disponíveis e a resistência dos insetos vetores aos inseticidas justificam a pesquisa de novos compostos. Dentro desse contexto, uma alternativa importante para o tratamento da leishmaniose Visceral e tegumentar, e da doença de chagas é a pesquisa de substâncias ativas extraídas de produtos naturais (TRAORE et al, 2014; ALBERNAZ et al., 2010; CHINCHILLA-CARMONA et al., 2014; AZEREDO et al., 2014; NIKMEHR et al., 2014).

A METODOLOGIA DE ESTUDO UTILIZADA

A Cienciometria é o estudo dos aspectos quantitativos da ciência (VANTI, 2002). A utilização de técnicas cienciométricas pode ajudar na avaliação da importância de um assunto, autor ou artigo, e também enfatizar as tendências de crescimento de um determinado estudo, avanços científicos e tecnológicos (CARNEIRO et al., 2008). O

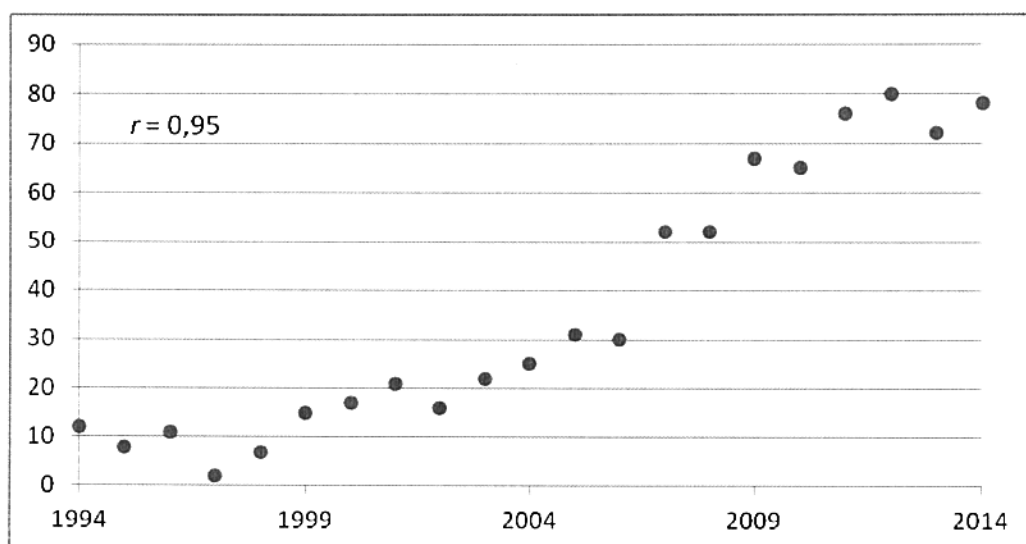
objetivo desse trabalho é realizar um estudo cienciométrico sobre a busca de novas plantas e substâncias vegetais no combate a leishmaniose e a doença de chagas, direcionando assim futuras pesquisas, pois irá satisfazer a necessidade de uma visão global das atividades de investigação.

MÉTODOS

Na base de dados do *ThomsonISI Web of Science* foram selecionados todos os artigos que continham as palavras “*Plants and Leishmania* or Trypanosom or Chagas” nas palavras-chaves, no resumo ou no título, entre os anos de 1994 e 2014. Em cada artigo foi selecionado o ano de publicação, o número de autores, o nome e a instituição de origem do primeiro autor e as palavras-chaves. Em seguida, foi ponderado o número de artigos total na base ISI (x) pelo número de artigos publicados com o termo da busca (y) para gerar a relação entre o número de artigos publicados por ano sobre Plantas, leishmaniose e doença de chagas (ex.: $y/x*100$). Foi feita uma análise descritiva da frequência dos artigos e a origem do primeiro autor, ou seja, a frequência com que cada país publicou. A partir da análise das palavras-chave detectamos os países e instituições que mais estudaram as doenças, as revistas que mais publicaram, as famílias e espécies de plantas mais estudadas e quais os metabólitos secundários mais citados. Ainda com a análise das palavras-chaves versus o ano de publicação foi gerada uma análise de ordenação (DCA) no programa R na qual se detectou as tendências dos estudos por ano (BORCARD et al., 2011).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período selecionado foram encontrados 1053 artigos publicados sobre os temas escolhidos – “*Plants and Leishmania* or *Trypanosom* or *Chagas*”, após verificar títulos e resumos, 291 artigos foram excluídos por não estarem relacionados com o tema proposto: Plantas com atividade anti-*Leishmania* ou anti-*Trypanosoma cruzi*. Durante os 20 anos analisados, foi possível verificar um aumento significativo das publicações ao longo dos anos ($r = 0,95$, Figura 1).



Figural – Número de artigos publicados na base *ThomsonISI Web of Science* com “plant and leishmania or trypanosom or chagas” no resumo, título ou palavras-chaves no período de 1994-2014.

O maior número de publicações foi observado no ano de 2012, com 80 artigos publicados, sendo mais de 80% sobre a busca de compostos vegetais para o tratamento de leishmaniose. Até 1998, a produção científica nessa área era baixa, em 1997 apenas dois artigos foram publicados, o que demonstra o pouco investimento em pesquisas para busca de novas substâncias para o tratamento de doenças negligenciadas. Porém em 2014 notamos um aumento de aproximadamente 600% nas publicações, isso se justifica

principalmente por quatro pontos: (1) expansão do número de casos de doença, especialmente das leishmanioses; (2) crescimento do número de centros de referência e dos recursos alocados para pesquisa nessa área; (3) desenvolvimento de novas tecnologias para busca de novas substâncias, e (4) aumento dos casos de resistência dos parasitos aos medicamentos já existentes.

O *Global Forum for Health Research* apontou que os investimentos mundiais para produção do conhecimento em saúde são significativos e estão em processo de crescimento. No ano de 1998 os investimentos mundiais para essa área corresponderam a US\$ 84,9 bilhões, enquanto que no ano de 2003 estes investimentos saltaram para US\$ 125, 8 bilhões. E no Brasil, segundo o Ministério da Ciência e Tecnologia, entre 2006 e 2008 houve mais de 40 milhões de reais investidos em pesquisas nessa área.

No site do CNPq, verificou-se que em 2006 e 2008, 140 projetos foram contemplados com editais de fomento para pesquisa em doenças negligenciadas, incluindo leishmaniose e doença de chagas, esses dados começaram a ser publicados provavelmente a partir de 2008, quando notamos um aumento significativo das publicações. Ao contrário que se pensa sobre fomento para pesquisa de doenças negligenciadas, existem, sim, investimentos e centros de pesquisa em todo o mundo interessados na busca de novos tratamentos, porém o que verificamos é que a produção científica pouco está sendo revertida em melhorias no arsenal terapêutico utilizado no combate destas doenças (VIRMOND, 2010; SAMPAIO, 2016).

A figura 2 mostra os países que mais publicaram sobre os temas pesquisados na base de dados *Web of Science*. Em primeiro lugar vem os Estados Unidos da América com 220 artigos, o que representa quase 30% das publicações sobre o assunto nesses últimos 20 anos. Seguindo vem Inglaterra e Alemanha, sendo que o Brasil ficou em sexto lugar, com 52 publicações. As colaborações, muito comuns no meio científico, podem explicar, por

exemplo, países onde pouco se encontra casos dessas doenças com maior número de artigos publicados (CASTELLANOS et al., 2015).

Muitos pesquisadores brasileiros vão fazer mestrado, doutorado ou mesmo especializações em grandes instituições dos EUA, França e Inglaterra. O Instituto Pasteur (França) possui uma rede de colaboração com diversas instituições em outros países, inclusive no Brasil com a Fiocruz, USP e Instituto Butantan.

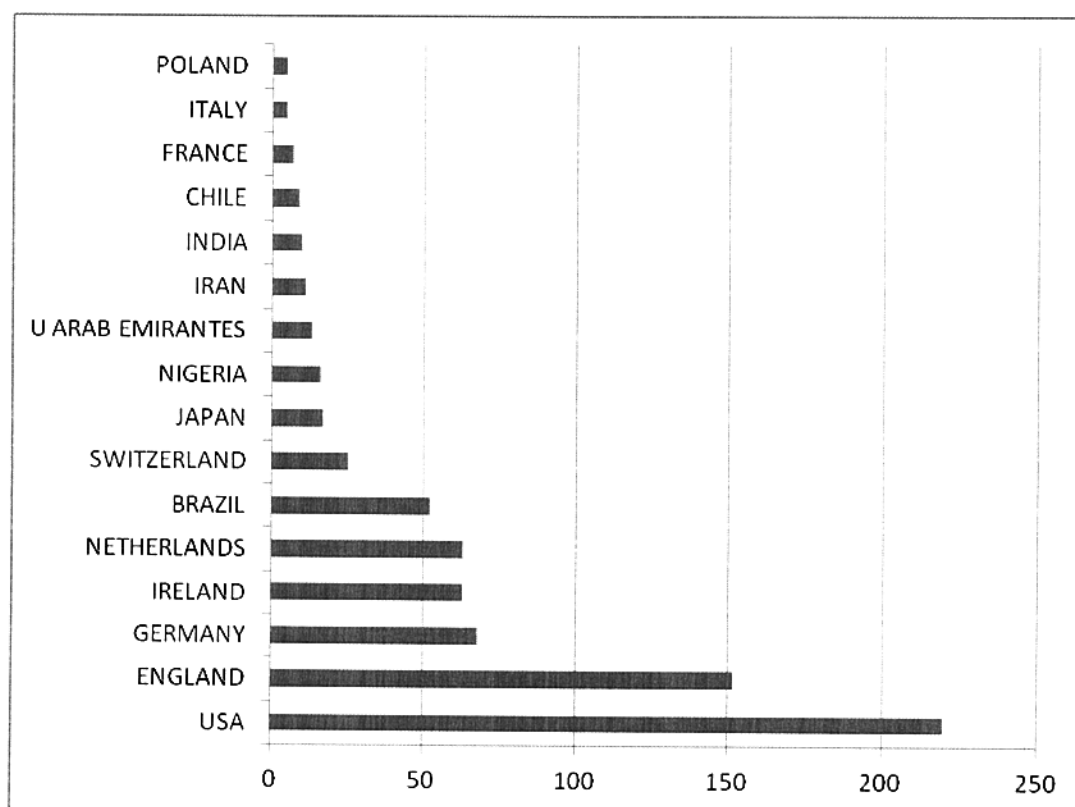


Figura 2 – Os 20 países que mais publicaram na base de dados *Thomson ISI Web of Science* com as palavras “*plant and leishmania or trypanosom or chagas*” no resumo, título ou palavras-chaves no período de 1994-2014.

Segundo Paraje e colaboradores (2005), 90,4% da produção científica mundial em saúde estão concentradas em 42 países de renda alta e destes, os cinco mais produtivos (EUA, Reino Unido, Japão, Alemanha e França), respondem por 72,5% da produção total. Os 9,6% restantes estão distribuídos entre os demais países da seguinte maneira: 1,7%

entre os 63 países de renda baixa, 5,4% entre 54 países de renda média inferior e 2,5% entre 31 países de renda média superior. O Brasil vem subindo posições no ranking mundial de atividades de pesquisa em saúde realizada em universidades e institutos de pesquisa.

Apesar da grande incidência de leishmaniose no Afeganistão, Argélia, Colômbia, Irã, Síria, Etiópia, Sudão do Norte, Costa Rica e Peru, que juntos correspondem por 70 a 75% de incidência mundial de leishmaniose, (ALVAR, 2012) verificamos que a quantidade de estudos produzidos por esses países nesse período, foi muito pequena, demonstrando assim, a necessidade de investimento para pesquisas nesses países.

Dentre os periódicos mais encontrados o Journal of Ethnopharmacology (Fator de Impacto 3.055), periódico, onde são encontrados artigos sobre usos de plantas em diferentes alvos biológicos, com o objetivo de demonstrar o uso tradicional em ensaios *in vitro* ou *in vivo*, foi o utilizado por 56 grupos de pesquisa para publicarem seus achados. A revista brasileira, Memórias do Instituto Oswaldo Cruz ficou em sétimo lugar.

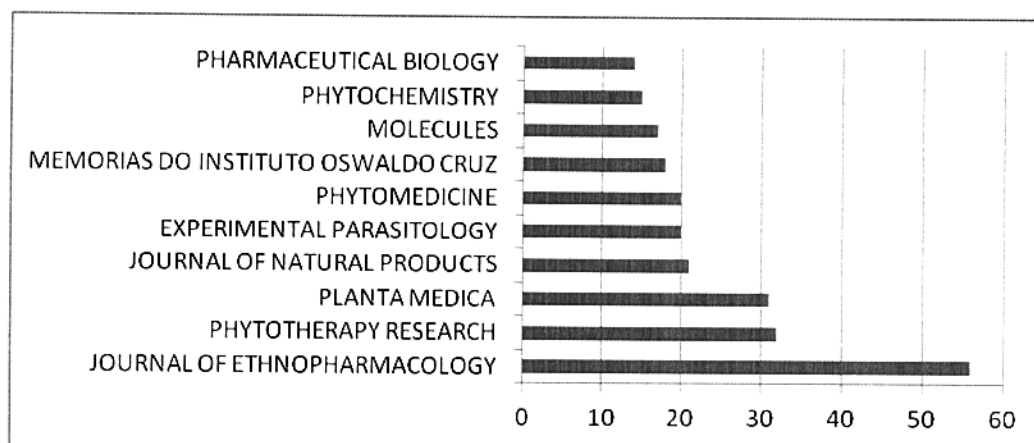


Figura 3 – Os 10 periódicos mais encontrados na base de dados *ThomsonISI Web of Science* com as palavras “*plant and leishmania or trypanosom or chagas*” no resumo, título ou palavras-chaves no período de 1994-2014.

A revista de Doenças Tropicais Negligenciadas, da Biblioteca Pública de Ciência (PLoS, na sigla em inglês), não aparece entre os dez periódicos com maior procura, mas têm crescido muito nos últimos anos, pois é um dos poucos de acesso gratuito. A PLoS apontou, em seu editorial de julho de 2009, que o Brasil era o segundo país do mundo a submeter o maior número de artigos para publicação, esse número veio aumentando e isso se deve ao maior acesso a revistas de grande impacto como a PLoS.

Das Instituições Brasileiras que mais produziram cientificamente nesse período estão: a Fiocruz, Universidade Federal do Rio de Janeiro e Universidade Estadual de Maringá. O Laboratório de Novos Fármacos - Doenças Negligenciadas do Instituto Adolfo Lutz colabora, realiza vários testes em parceria com estes centros de pesquisa, sendo referência em testes anti-*Leishmania*.

Com a análise das palavras-chaves dos 762 artigos levantou-se que as famílias mais citadas foram: Fabaceae, Asteraceae, Lamiaceae, Rutaceae, Solanaceae, Meliaceae, Euphorbiaceae, Clusiaceae e Annonaceae. Estudos têm demonstrado que algumas espécies pertencentes à família Fabaceae, como a *Senna occidentalis* (LAWAL et al., 2013) e *Pterodonpubescens* (MENNA-BARRETO et al., 2008) produzem metabólitos secundários que induzem a morte do parasito causador da doença de chagas, podendo assim constituir uma nova alternativa para o tratamento da doença (BILGIN et al., 2010). Plantas aromáticas da família Lamiaceae têm sido estudadas, pois o óleo essencial tem demonstrado atividade antiparasitária importante.

Com relação às espécies, as mais citadas foram: a espécie *Galipea longiflora* (Rutaceae), popularmente conhecida como Evanta, possui muitas atividades biológicas relatadas, entre elas leishmanicida, anti-retroviral, antifúngica, tripanocida, bactericida e antimalárica, inibindo a proliferação celular dos parasitas de *Leishmania braziliensis* e estimulando a produção de IFN- γ em células policlonais ativadas. (VIEIRA et al., 2008;

AKAGAH et al., 2008; DESRIVOT et al., 2007; CALLA-MAGARINOS et al., 2009), *Panax ginseng* (Araliaceae), popularmente conhecida como ginseng e *Nyctanthes arbortristis* (Oleaceae), conhecida como árvore triste, são espécies amplamente utilizadas na Medicina Oriental com atividades antibacteriana, antipirética, antireumática, laxativa, sedativa e leishmanicida. (SHUKLA, et al., 2011; AGRAWAL e PAL, 2013), *Euphorbia characias* (Euphorbiaceae), popularmente conhecida como Trovisco Macho, possui atividade antifúngica e tripanocida conhecida (JASKOWSKA, et al., 2015), *Artocapus integrifolia* (Moraceae), popularmente conhecida como jaqueira, possui atividade antifúngica, antidiabética, antiinflamatória. (HARI et al., 2014; TRINDADE et al., 2006, UMESH, et al., 2011) e foi estudada quanto a atividade anti-*Leishmania*.

No que tange os metabólitos secundários, 167 artigos citaram as classes testadas, e o mais encontrado nas palavras chave foram os alcaloides (52,7%), seguido pelos terpenos (24%), que são encontrados nos óleos essenciais.

CONCLUSÃO

Os trabalhos de busca de plantas medicinais ou substâncias extraídas de fontes vegetais para o tratamento de leishmaniose e tripanossomíase americana vêm crescendo significativamente no mundo durante nos últimos 20 anos. Pode-se perceber também que com a globalização que estas doenças não se restringem a somente países em desenvolvimento, possibilitando assim o aumento do interesse de grandes potências mundiais em se fazer pesquisa e dos investimentos em estudos para busca de novos medicamentos para as doenças negligenciadas.

As pesquisas utilizando plantas medicinais para tratamento da leishmaniose e tripanossomíases devem ser cada vez mais estimuladas e continuadas, principalmente pelo fato de serem grandes fontes de novos compostos, já serem utilizadas por diversas comunidades através de conhecimentos culturais, seja por crença, por questões econômicas e sociais.

As revistas de divulgação de pesquisas deveriam ter um alcance maior na sociedade. Talvez com maior divulgação em mídias populares de um maior número de pesquisas e não só as pesquisas mais populares, sempre utilizando um direcionamento específico a eles, facilitando assim a compreensão dos estudos.

A produção do conhecimento deve ser sinérgica e estar em consonância com as verdadeiras necessidades da sociedade, fazendo com que seja estabelecida uma estreita e verdadeira relação nos ápices da tríade: pesquisa, política de saúde e equidade. E talvez assim os resultados obtidos saíssem do papel e virariam uma realidade para ajudar a população afetada por essas doenças.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, Jyoti; PAL, Anirban. *Nyctanthes arbor-tristis* Linn— A critical ethnopharmacological review. **Journal of ethnopharmacology**, v. 146, n. 3, p. 645-658, 2013.

AKAGAH, B., LORMIER, A. T., FOURNET, A., & Figadère, B. Oxidation of antiparasitic 2-substituted quinolines using metalloporphyrin catalysts: scale-up of a biomimetic reaction for metabolite production of drug candidates. **Organic; Biomolecular Chemistry**, v. 6, n.24, p. 4494-4497, 2008.

ALBERNAZ, Lorena Carneiro. **Atividades antiparasitárias e antifúngicas de plantas do Cerrado: *Spirantheraodoratissima* e *Diospyros hispida***. 2010. Tese de Doutorado. Universidade de Brasília.

ALVAR, Jorge. Leishmaniasis world wide and global estimates of its incidence. **PloSone**, v. 7, n. 5, p. e35671, 2012.

ANDRADE FILHO, J. D.; GALATI, E. A. B.; FALCÃO, A. L. *Nyssomyia intermedia* (Lutz & Neiva, 1912) and *Nyssomyia neivai* (Pinto, 1926) (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) geographical distribution and epidemiological importance. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 102, n. 4, p. 481-487, 2007.

ANDRADE, T. A. S.; SOARES, F. C. S., DE ALENCAR RAMOS, J. V., & da GLORIA FAUSTINO, M. A. Perfil epidemiológico dos casos notificados de leishmaniose

tegumentar americana no município de Igarassu (PE) no período de 2008 a 2010. **ScireSalutis**, v. 2, n. 2, pp. 5-15, 2013.

ASSAD L. Doenças negligenciadas estão nos países pobres e em desenvolvimento. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 62, n. 1, p. 6- 8, 2010.

AZEREDO, Camila Maria O; SANTOS, Thalita Gilda; MAIA, Beatriz H. L N. S.; SOARES, Maurilio José. In vitro biological evaluation of eight different essential oils against *Trypanosoma cruzi*, with emphasis on *Cinnamomum verum* essential oil. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 14, n. 1, p. 309, 2014.

BILGIN, M.; NEUHOF, C.; DOERR, O.; BENSCHIED, U.; ANDRADE, S.S.; MOST, A.; ABDALLAH, Y.; PARAHULEVA, M.; GUENDUEZ, D.; OLIVA, M.L.; ERDOGAN, A. *Bauhinia bauhinioides* cruzipain inhibitor reduces endothelial proliferation and induces an increase of the intracellular Ca²⁺ concentration. **Journal of Physiological Biochemistry**, v.66, p. 283-290, 2010.

BORCARD, Daniel; GILLET, François; LEGENDRE, Pierre. Introduction in: *Numerical Ecology with*, v. 3, p. 1-7, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Pesquisa em Saúde no Brasil. **Rev. Saúde Coletiva**, v. 42, n. 4, p. 773-5, 2008.

CABANILLAS, Billy Joel; LE LAMER, A. C., OLAGNIER, D., CASTILLO, D., AREVALO, J., VALADEAU, C. Leishmanicidal compounds and potent PPAR γ activators from *Reineckia thyrsoides* (Ruiz & Pav.) Poepp. & Endl. **Journal of ethnopharmacology**, v. 157, p. 149-155, 2014.

CALLA-MAGARINOS, Jacqueline, GIMENEZ, A., TROYE-BLOMBERG, M., &

FERNANDEZ, C. An Alkaloid Extract of *Evantia*, Traditionally Used as Anti-leishmania

Agent in Bolivia, Inhibits Cellular Proliferation and Interferon- γ Production in

Polyclonally Activated Cells. **Scandinavian Journal of immunology**, v. 69, n. 3, p. 251-258, 2009.

CARNEIRO, Fernanda Melo; NABOUT, Joao Carlos; BINI, Luis Mauricio. Trends in the scientific literature on phytoplankton. **Limnology**, v. 9, n. 2, p. 153-158, 2008.

CASTELLANOS-GONZALEZ, A., SALDARRIAGA, O. A., TARTAGLINO, L., GACEK, R., TEMPLE, E., SPARKS, H. A novel molecular test to diagnose canine visceral leishmaniasis at the point of care. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, v. 93, n. 5, p. 970-975, 2015.

CHINCHILLA-CARMONA, Misael, VALERIO-CAMPOS, I, SANCHEZ, Porras R; BAGNARELLO, Madrigal V, MARTINEZ, Esquivel L, GONZALEZ, Paniagua A. Anti-leishmanial activity in plants from a Biological Reserve of Costa Rica. **Revista de Biología Tropical**, v. 62, n. 3, p. 1229-1240, 2014.

COSTA, Raphaella Correia da. Atividade de extratos de plantas do Cerrado em *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e fungos patogênicos humanos: isolamento de metabólitos secundários de *Connarus suberosus*. 2013

COTTET, Kévin; GENTA-JOUVE, G., FROMENTIN, Y., ODONNE, G., DUPLAIS, C. Comparative LC-MS-based metabolite profiling of the ancient tropical rainforest tree *Symphonia globulifera*. **Phytochemistry**, v. 108, p. 102-108, 2014.

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. **Comparative immunology, microbiology and infectious diseases**, v. 27, n. 5, p. 305-318, 2004.

DESRIVOT, J., MOUSSA, F., CHAMPY, P., FOURNET, A., FIGADERE, B. Development of a SPE/HPL/DAD method for the determination of antileishmanial 2-

substituted quinolines and metabolites in rat plasma. **Journal of Chromatography B**, n. 854, p. 230-238, 2007.

DONEGA, Mateus A; MELLO, S. C., MORAES, R. M., JAIN, S. K., TEKWANI, B. L Pharmacological Activities of Cilantro's Aliphatic. **Planta Med**, v. 80, p. 1706-1711, 2014.

DOYLE, J.J.; LUCKOW, M.S. The rest of the iceberg legume diversity and evolution in a phylogenetic context. **Plant Physiology**. v. 131, p. 900-910, 2003.

FABRI, Rodrigo Luiz; GARCIA, Garcia, R. A.; FLORENCIO, J. R., de CARVALHO, L. O., PINTO, N. D. C. C., COIMBRA, E. S. Pentacyclic triterpenoids from *Mitracarpus frigidus* (Willd. ex Roem. &Schult.) K. Shum: in vitro cytotoxic and leishmanicidal and in vivo anti-inflammatory and antioxidative activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, n. 12, p. 5294-5304, 2014.

FRANÇA, Tanos CC; SANTOS, Marta G. dos; FIGUEROA-VILLAR, José D. Malaria: historical aspects and chemotherapy. **Química Nova**, v. 31, n. 5, p. 1271-1278, 2008.

FRÉZARD, Frédéric; DEMICHELI, Cynthia; KATO, Kelly C.; REIS, Priscila G. Chemistry of antimony-based drugs in biological systems and studies of their mechanism of action. **Reviews in Inorganic Chemistry**, v. 33, n. 1, p. 1-12, 2013.

GASCON, J; BERN, C.; PINAZO, M. J. Chagas disease in Spain, the United States, and other non-endemic countries. **Acta Trop**, v.115, p. 22–27, 2015.

HARI, Akhil; REVIKUMAR, K. G.; DIVYA, D. ARTOCARPUS: A REVIEW OF ITS PHYTOCHEMISTRY AND PHARMACOLOGY. **Journal of Pharma Search Vol**, v. 9, n. 1, p. 7, 2014.

ISHARA, Katia Losano; MAIMONI-RODELLA, Rita CS. Richness and similarity of the Cerrado vascular flora in the central west region of São Paulo state, Brazil. **Check List**, v. 8, n. 1, p. 032-042, 2012.

JASKOWSKA, Eleanor; BUTLER, Claire; PRESTON, Gail; KELLY, Steven. Phytomonas: Trypanosomatids adapted to plant environments. **PLoS Pathog**, v. 11, n. 1, p. e1004484, 2015.

KAUR, Sukhbir; CHAUHAN, Kalpana; SACHDEVA, Heena. Protection against experimental visceral leishmaniasis by immunostimulation with herbal drugs derived from *Withania somnifera* and *Asparagus racemosus*. **Journal of Medical Microbiology**, v. 63, n. 10, p. 1328-1338, 2014.

LAWAL, M.; OBOH, A.; MALANN, Y. D. Antitrypanosomal activity of the ethanolic leaf extract of *Senna occidentalis* (Fabaceae) on *Tyrpanosoma brucei brucei*-infected mice. **Int J Basic ApplSci**, v. 2, p. 32-7, 2013.

LEMOS, E. E. P. A produção de anonáceas do Brasil. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 36, p. 77-85, 2014.

LOMBARDO, M.; KIYOTA, S.; KANEKO, T. M. Aspectos étnicos, biológicos e químicos de *Senna occidentalis* (Fabaceae). *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 30, n. 1, p. 9-17, 2009.

MARTINS, Joeferson Reis et al. Leaf anatomy of alfavaca-cravo plants cultivated under colored nets. **Ciência Rural**, v. 39, n. 1, p. 82-87, 2009.

MELO, M. S. et al. Involvement of Cerebral Nervous System Areas and Cytokines on Antihyperalgesic and Anti-Inflammatory Activities of *Kielmeyera rugosa* Choisy (Calophyllaceae) in Rodents. **Phytotherapy Research**, v. 28, n. 12, p. 1806-1815, 2014.

MENNA-BARRETO, R. F. S., LARANJA, G. A. T., SILVA, M. C. C., COELHO, M. G. P., PAES, M. C., OLIVEIRA, M. M. Anti-Trypanosoma cruzi activity of *Pterodon pubescens* seed oil: geranylgeraniol as the major bioactive component. **Parasitology Research**, v. 103, n. 1, p. 111-117, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico - Volume 46 - nº 21 - 2015 - Doença de Chagas aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. Disponível em:

<<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/agosto/03/2014-020..pdf>>. Acesso em:
23 Março 2016

MOTA, L. A. A.; MIRANDA, R. R. Manifestações dermatológicas e otorrinolaringológicas na Leishmaniose. **Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia (Impr.)**, São Paulo, v. 15, n. 3, pp. 376-381, 2011.

NEGRÃO, Glauco Nonose; FERREIRA, Maria Eugênia Moreira Costa. Considerações sobre a leishmaniose tegumentar americana e sua expansão no território brasileiro. **Revista Percurso**. v.6, n. 1, p. 147-168, 2014.

NIKMEHR, Banafsheh; GHAZNAVI, Habib; RAHBAR, Amir; SADR, Samira; MEHRZADI, Saeed. In vitro anti-leishmanial activity of methanolic extracts of *Calendula officinalis* flowers, *Datura stramonium* seeds, and *Salvia officinalis* leaves. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 12, n. 6, p. 423-427, 2014.

NWAKA, Solomon; RIDLEY, Robert G. Virtual drug discovery and development for neglected diseases through public-private partnerships. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, n. 11, p. 919-928, 2003.

OZBILGIN, Ahmet et al. Antileishmanial Activity of Selected Turkish Medicinal Plants. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 13, n. 12, p. 2047-2055, 2015.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). Informação geral: Enfermedad de Chagas. Disponível em: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5856&Itemid=4196. Acesso em: 23 Março 2016.

PARAJE G, SADANA R, KARAM G. Increasing Internacional Gaps in Health Developing Countries Address Neglected Diseases. **Science**. v. 308, p. 959-60, 2005.

RICHARD J. V.; WERBOVETZ, K. A. New antileishmanial candidates and lead compounds. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 14, p. 447–455, 2010.

RIZK, Yasmin Silva et al. In vitro activity of the hydroethanolic extract and biflavonoids isolated from *Selaginella sellowii* on *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 8, p. 1050-1056, 2014.

SAMPAIO, Raimunda; GONÇALVES, Marianne de Castro; LEITE, Viviane Alves. Estudo da transmissão da leishmaniose tegumentar americana no Distrito Federal. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Minas Gerais, v. 42, n. 6, pp. 686-690, 2009.

SAMPAIO, Ricardo Barros. As estruturas globais e regionais do campo de pesquisa, desenvolvimento e inovação das doenças negligenciadas leishmaniose e tuberculose sob a ótica das redes complexas. 2016. **Disponível em:** <http://repositorio.unb.br/handle/10482/19126>. **Acesso em:** 22 de Abril de 2016.

SAMY, Mamdouh N. et al. One new flavonoid xyloside and one new natural triterpene rhamnoside from the leaves of *Syzygium grande*. **Phytochemistry Letters**, v. 10, p. 86-90, 2014.

SCHOFIELD, Chris J.; JANNIN, Jean; SALVATELLA, Roberto. The future of Chagas disease control. **Trends in parasitology**, v. 22, n. 12, p. 583-588, 2006.

SENTHIL, R.; SILAMBARASAN, R. Annona: A new biodiesel for diesel engine: A comparative experimental investigation. **Journal of the Energy Institute**, p. 1-11, 2014.

SHUKLA, Anil Kumar; PATRA, Sanjukta; DUBEY, Vikash Kumar. Deciphering molecular mechanism underlying antileishmanial activity of *Nyctanthes arbor-tristis*, an Indian medicinal plant. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, n. 3, p. 996-998, 2011.

SILVA, J. G. D. et al. Infecção natural de *Lutzomyia longipalpis* por *Leishmania* sp. em Teresina, Piauí, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 7, p. 1715- 1720, 2007.

SINGH, N.; KUMAR, M.; SINGH, R. K. Leishmaniasis: current status of available drugs and new potential drug targets. **Asian Pac. J. Trop. Med.**, v. 5, p. 485-497, 2012.

SINHA P. K, JHA Tk, THAKUR Cp, NATH D, MUKHERJEE S, ADITYA Ak, SUNDAR S. Phase 4 pharmacovigilance trial of paromomycin injection for the treatment of visceral leishmaniasis in India. **J. Trop. Med.**, v. 3, p. 1-7, 2011.

SIXEL, Paulo José; PECINALLI, Ney Roner. Características farmacológicas gerais das plantas medicinais. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 16, n. 13/14, p. 74-77, 2013.

SOLOMON, M. et al. Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis in travelers. **J.Am. Acad. Dermatol.**, v. 68, p. 284-289, 2013.

SOUZA, Vinicius; LORENZI, Harri. Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de fanerógamas nativas e exóticas no Brasil, baseado em APG II. 2008.

SPANÒ, Delia et al. Chitinase III in *Euphorbia characias* latex: purification and characterization. **Protein expression and purification**, v. 116, p. 152-158, 2015.

TARTAROTTI, Ester; AZEREDO-OLIVEIRA, Maria Tercília Vilela; CERON, Carlos Roberto. Problemática vetorial da Doença de Chagas. **Arq. Ciênc. Saúde**, v. 11, n. 1, p. 44-7, 2004.

TRAORE, Mohammed Sahar et al. In vitro antiprotozoal and cytotoxic activity of ethnopharmacologically selected Guinean plants. **Planta Med**, v. 80, p. 1-5, 2014

TRINDADE, MB; LOPES, J.L; SOARES, C; MONTEIRO, M; MOREIRA, R.A; OLIVA, M.L, BELTRAMINI, L.M. Structural characterization of novel chitinbinding

lectins from the genus *Artocarpus* and their antifungal activity. **BiochimBiophys Acta**, v. 1764, p. 146-52, 2006.

UMESH B, Bapat V A; WAGHMARE, R. S. ,LOKHANDE, H. V. Preparation and evaluation of antioxidant capacity of Jackfruit (*Artocarpus heterophyllus*) wine and its protective role against radiation induced DNA damage. **Industrial crops and products**, v. 34, n. 3, p. 1595-601, 2011.

VANTI, N. A. From bibliometry to webometry: A conceptual exploration of several forms of measuring information and knowledge. **Ciência da Informação, Brasília**, v. 31, p. 369-379, 2002

VIEIRA, N. C., HERRENKNECHT, C., VACUS, J., FOURNET, A., BORRIES, C., FIGADERE, B. Selection of the most promising 2-substituted quinoline as antileishmanial candidate for clinical trials. **Biomedicine; Pharmacotherapy**, v. 62(10), 684-689, 2008.

VILA-NOVA, N.S.; MORAIS, S.M.; FALCÃO, M. J. C.; MACHADO, L.K.A.; BEVILAQUA, C.M.L.; COSTA, I.R.S. Leishmanicidal activity and cytotoxicity of compounds from two *Annonaceae* species cultivated in Northeastern Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 44, p. 567-71, 2011.

VIRMOND, Marcos da Cunha Lopes. Pesquisa em doenças negligenciadas: um desafio do presente. **Salusvita**, v. 29, n. 3, p. 3-5, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Department of control of neglected tropical diseases (NTD). Neglected tropical diseases, hidden successes, emerging opportunities, Geneva, 2009.

ZHANG, Xiaorui. Regulatory Situation of Herbal Medicines: A worldwide Review. World Health Organization, 1998. **Disponível em:** <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip57e/whozip57e.pdf>. **Acesso em:** 21 out 2015.