



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DE PINHEIRO (CCPI)
COORDENAÇÃO DO CURSO DE ENFERMAGEM**

ALANNA MYLLA COSTA LEITE

**O USO DE PLANTAS MEDICINAIS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO DE
LEISHMANIOSE EM PACIENTES ATENDIDOS NA REGIONAL DE SAÚDE DO
MUNICÍPIO DE PINHEIRO-MA**

**PINHEIRO-MA
2022**

ALANNA MYLLA COSTA LEITE

**O USO DE PLANTAS MEDICINAIS ASSOCIADAS AO
TRATAMENTO DE LEISHMANIOSE EM PACIENTES ATENDIDOS
NA REGIONAL DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE PINHEIRO-MA**

Trabalho de conclusão de Curso apresentado a coordenação do curso de bacharel em Enfermagem da Universidade Federal do Maranhão-UFMA, como requisito necessário para a obtenção parcial do título de Bacharel em Enfermagem.

Orientadora: Dra. Mayara Cristina Pinto da Silva

PINHEIRO-MA
2022

Costa leite, Alanna Mylla.

O uso de plantas medicinais associadas ao tratamento de leishmaniose em pacientes atendidos na regional de saúde do município de Pinheiro-MA / Alanna Mylla Costa leite. - 2022.

92 f.

Orientador(a): Mayara Cristina Pinto da Silva. Monografia (Graduação) - Curso de Enfermagem,

Universidade Federal do Maranhão, Pinheiro/MA, 2022.

1. Leishmaniose. 2. Plantas Mediciniais. 3. Produtos Naturais. I. Pinto da Silva, Mayara Cristina. II. Título.

ALANNA MYLLA COSTA LEITE

**O USO DE PLANTAS MEDICINAIS ASSOCIADAS AO TRATAMENTO
DE LEISHMANIOSE EM PACIENTES ATENDIDOS NA REGIONAL DE
SAÚDE DO MUNICÍPIO DE PINHEIRO-MA**

Aprovado em: _____/_____/_____

BANCA EXAMINADORA

1° Examinador
Instituição vinculada

2° Examinador
Instituição vinculada

Profª. Dra. Mayara Cristina Pinto da Silva
Universidade Federal do Maranhão
(Orientadora)

“Dedico este trabalho a Deus, exclusivamente, por ter sustentado minhas forças internas e me mantido de pé em todas as vezes que eu desacreditei de tudo e de todos. Por me manter até aqui e principalmente por me mostrar que tudo é possível com fé”.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os que me ajudaram na elaboração deste trabalho: Primeiramente ao meu amor próprio, me auxiliando na persistência e foco para realizar cada etapa, e não ter desistido em nenhum momento. Em segundo lugar a minha família, em especial a minha mãe dona Lúcia, minha irmã Leticia e minha sobrinha Louise que sempre me fizeram acreditar em mim mesma, vendo o tamanho do meu potencial e acreditando sempre no meu brilhantismo. Ao meu amor José Carlos, por contribuir com cada fase do meu desenvolvimento pessoal e conseqüentemente acadêmico. Aos meus amigos Thaís, Amanda, Josuel, Eusilene e Irlanny por estarem juntos o tempo todo, pelas frases de apoio e momentos de instabilidade emocional coletiva. Agradecer também, a minha Orientadora que apesar de cada dificuldade enfrentada junto a mim, sempre me deu o apoio necessário para continuar e se fez como um alicerce para o desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A Leishmaniose é uma doença tropical negligenciada causada pelo protozoário do gênero *Leishmania*, transmitida através da picada de insetos denominados flebotomíneos, é uma doença que está presente em diversos países do mundo. No Brasil essa patologia tem sido diagnosticada em todos os estados. Em 2020, o país notificou um dos maiores níveis de casos pelo mundo num total de 16.432 mil casos, o estado do Maranhão, registrou no mesmo ano 1.098 casos confirmados de leishmaniose, representando 6% dos casos totais do Brasil para esse ano. O principal tratamento existente é o farmacológico, sendo o Glucantime considerado medicamento de referência em diversos países, inclusive no Brasil. Existem diversas evidências científicas que comprovam que o uso da terapia medicamentosa apresenta complicações, como efeitos colaterais diversos, resistência dos parasitos, alta toxicidade, baixa efetividade, alto custo, dentre outros. Devido a esses motivos, estudos sobre novos fármacos leishmanicidas vem ganhando destaque e estão cada vez mais em ascensão pesquisas com plantas medicinais, principalmente em países endêmicos da doença, visto que as plantas podem conter moléculas química-biológicas para serem desenvolvidos novos fármacos.

Objetivo: Avaliar o conhecimento etnofarmacológico aplicado ao uso de plantas medicinais em pacientes com leishmaniose atendidos na Regional de Saúde do município de Pinheiro-MA.

Metodologia: Trata-se de um estudo descritivo, transversal com coleta dos dados, utilizou-se a aplicação de questionários para identificar as principais plantas utilizadas pelos participantes no tratamento da leishmaniose no município de Pinheiro-MA, os dados foram analisados e estruturados pelo Software Microsoft Excel 2016.

Resultados: Obtivemos um total de 26 entrevistados, sendo um estudo com amostra por conveniência, tais como 62% do sexo masculino, com intervalo de idade entre 21 a 40 anos. 69% dos entrevistados declaram ser de Raça Preta, e 46% lavrador. Quanto ao uso de plantas, 50% dos participantes faziam uso de plantas medicinais, dentre as plantas mais mencionadas estão a babosa, o alho, o óleo de girassol, o mastruz e a capeba, os principais motivos de usarem as plantas medicinais foram por costume ou tradição e por considerarem mais fácil de adquirir que os medicamentos de farmácia. Foram selecionadas do estudo as plantas que mais foram citadas, sendo elas: *Aloe Vera*, *Allium Sativum L.*, *Chenopodium ambrosioides L.*, *Citrus sinensis*, *Copaifera reticulada ducke*, *Attalea speciosa*.

Conclusão: A partir desta pesquisa foi possível observar que o uso de produtos naturais tem uma prevalência considerável em pacientes com diagnóstico de leishmaniose. Plantas como *Aloe Vera*, *Allium Sativum L.*, *Chenopodium ambrosioides L.*, *Citrus sinensis*, *Copaifera reticulada ducke*, *Attalea speciosa*, são relatadas em estudos disponíveis na literatura como espécies que apresentam atividades leishmanicidas diretas. Esses dados são essenciais para o desenvolvimento de novas alternativas no tratamento, sabendo que as drogas de uso convencional, apresentam diversas dificuldades. Portanto, é necessário um incentivo maior e continuidade para as pesquisas sobre este assunto, levando em consideração os diversos benefícios no uso de produtos naturais, como a acessibilidade, baixo custo, baixa toxicidade e eficiência comprovada.

Palavras-chave: Leishmaniose; Plantas Medicinais; Produtos Naturais.

ABSTRACT

Introduction: Leishmaniasis is a neglected tropical disease caused by the protozoan of the genus *Leishmania*, transmitted through the bite of insects called sandflies, it is a disease that is present in several countries around the world. In Brazil, this pathology has been diagnosed in all states. In 2020, the country reported one of the highest levels of cases in the world in a total of 16,432 thousand cases, the state of Maranhão, recorded in the same year 1,098 confirmed cases of leishmaniasis, representing 6% of the total cases in Brazil for that year. The main existing treatment is pharmacological, with Glucantime considered a reference medicine in several countries, including Brazil. There are several scientific evidences that prove that the use of drug therapy presents complications, such as various side effects, parasite resistance, high toxicity, low effectiveness, high cost, among others. Due to these reasons, studies on new leishmanicidal drugs have been gaining prominence and research with medicinal plants is increasingly on the rise, especially in endemic countries of the disease, since plants may contain chemical-biological molecules to be developed for new drugs. **Objective:** To evaluate the ethnopharmacological knowledge applied to the use of medicinal plants in patients with leishmaniasis assisted in the Health Regional of the municipality of Pinheiro-MA. **Methodology:** This is a descriptive, cross-sectional study with data collection, the application of questionnaires was used to identify the main plants used by the participants in the treatment of leishmaniasis in the municipality of Pinheiro-MA, the data were analyzed and structured by the Software Microsoft Excel 2016. **Results:** We obtained a total of 26 respondents, being a study with a convenience sample, such as 62% male, with an age range between 21 and 40 years. 69% of the interviewees declared themselves to be Black and 46% were farmers. As for the use of plants, 50% of the participants used medicinal plants, among the most mentioned plants are aloe, garlic, sunflower oil, mastruz and capeba, the main reasons for using medicinal plants were out of habit. or tradition and because they consider it easier to acquire than pharmacy drugs. The plants that were most mentioned were selected from the study, namely: *Aloe Vera*, *Allium Sativum L.*, *Chenopodium ambrosioides L.*, *Citrus sinensis*, *Copaifera reticulada ducke*, *Attalea speciosa*. **Conclusion:** From this research it was possible to observe that the use of natural products have a considerable prevalence in patients diagnosed with leishmaniasis. Plants such as *Aloe Vera*, *Allium Sativum L.*, *Chenopodium ambrosioides L.*, *Citrus sinensis*, *Copaifera reticulada ducke*, *Attalea speciosa*, are reported in studies available in the literature as species that present direct leishmanicidal activities. These data are essential for the development of new treatment alternatives, knowing that conventionally used drugs present several difficulties. Therefore, a greater incentive and continuity for research on this subject is needed, taking into account the various benefits of using natural products, such as accessibility, low cost, low toxicity and proven efficiency.

Keywords: Leishmaniasis; Medicinal plants; Natural products.

“Tem gente que não gosta do meu otimismo, mas eu sou corinthiano, católico e brasileiro. Como eu poderia não ser otimista? ”

Luiz Inácio Lula da Silva

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| TABELA 1- Apresentação em números (Nº) e porcentagens (%) da caracterização sociodemográfica e socioeconômica dos participantes da pesquisa..... | 42 |
| TABELA 2- Apresentação em números (Nº) e porcentagens (%) do tipo de leishmaniose dos participantes da pesquisa..... | 43 |
| TABELA 3- Apresentação em números (Nº) e porcentagens (%) ao serem perguntados: Você usa ou já usou plantas medicinais?..... | 43 |
| TABELA 4- Apresentação em números (Nº) e porcentagens (%) ao serem perguntados: Quando parou de usar as plantas medicinais?..... | 44 |
| TABELA 5- Variável/Categoria e número de citações das plantas mencionadas pelos participantes ao serem perguntados: Qual planta você usa ou já usou?..... | 45 |
| TABELA 6- Apresentação em números (Nº) e porcentagens (%) ao serem perguntados: Com que finalidade usa ou já usou plantas medicinais?..... | 45 |
| TABELA 7- Caracterização das espécies: <i>Aloe Vera</i> , <i>Allium Sativum L.</i> , <i>Chenopodium Ambrosioides</i> , <i>Citrus Sinensis</i> , <i>Copaifera reticulada ducke</i> e <i>Attalea speciosa</i> | 59 |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|---|----|
| FIGURA 1. Leishmania-Forma flagelada ou promastigotas..... | 21 |
| FIGURA 2. Leishmania-Forma aflagelada ou promastigotas..... | 21 |
| FIGURA 3. Número de casos de leishmaniose cutânea e mucosa, região das américas e sub-regiões..... | 22 |
| FIGURA 4. Fêmea de flebotomíneo ingurgitada (foto ampliada) | 24 |
| FIGURA 5. Ciclo de vida da leishmania..... | 26 |
| FIGURA 6a. Roedor Bolanys lasiurus..... | 27 |
| FIGURA 6b. Roedor Rattus rattus..... | 27 |
| FIGURA 7a. LT-Cão com lesão de focinho e lábios..... | 28 |
| FIGURA 7b. LT-Gato com lesão de focinho e lábios..... | 28 |
| FIGURA 8. Manifestações clínicas da leishmaniose..... | 29 |
| FIGURA 9a. Lesão em mucosa nasal e labial pela leishmaniose cutaneomucosa..... | 30 |
| FIGURA 9b. Lesão em face pela leishmaniose cutânea difusa..... | 30 |
| FIGURA 10. Crianças com leishmaniose visceral..... | 31 |
| FIGURA 11. Quando iniciou o uso de plantas medicinais?..... | 47 |
| Qual planta você usa ou já usou?..... | 48 |
| Com que finalidade usa ou já usou plantas medicinais?..... | 49 |
| FIGURA 12- Onde adquiriu a planta medicinal?..... | 49 |
| FIGURA 13- Por qual razão usa ou já usou plantas medicinais?..... | 50 |
| FIGURA 14- Quem indicou as plantas medicinais?..... | 50 |

SUMÁRIO

| | |
|--|------------|
| 1 INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 JUSTIFICATIVA | 16 |
| 3. OBJETIVO | 18 |
| 3.1 <i>Objetivo Geral</i> | 18 |
| 3.2 <i>Objetivos Específicos</i> | 18 |
| 4. REVISÃO DE LITERATURA..... | 19 |
| 4.1 <i>Definição e Agente Etiológico</i> | 19 |
| 4.2 <i>Situação Epidemiológica</i> | 21 |
| 4.3 <i>Vetor, Ciclo Biológico e Transmissão</i> | 24 |
| 4.4 <i>Hospedeiro e Reservatório</i> | 26 |
| 4.5 <i>Manifestações clínicas</i> | 28 |
| 4.6 <i>Diagnóstico da Leishmaniose</i> | 31 |
| 4.7 <i>Tratamento</i> | 34 |
| 4.8 <i>Tratamento Alternativo (Uso plantas medicinais)</i> | 36 |
| 4.9 <i>Medidas Preventivas e de Controle</i> | 37 |
| 5 METODOLOGIA | 40 |
| 5.1 <i>CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO</i> | 40 |
| 5.2 <i>ASPECTOS ÉTICOS</i> | 40 |
| 5.3 <i>RISCOS</i> | 40 |
| 5.4 <i>BENEFÍCIOS</i> | 40 |
| 5.5 <i>LOCAL DO ESTUDO</i> | 40 |
| 5.6 <i>POPULAÇÃO</i> | 41 |
| 5.7 <i>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:</i> | 41 |
| 5.8 <i>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:</i> | 41 |
| 5.9 <i>COLETA E ANÁLISE DOS DADOS ETNOFARMACOLÓGICOS</i> | 41 |
| 6 RESULTADOS | 43 |
| 7. DISCUSSÃO | 566 |
| 7.1 <i>levantamento das atividades biológicas associadas AS PLANTAS MEDICINAIS DE maior relevância para o tratamento anti-leishmania</i> | 57 |
| 8 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS | 644 |
| REFERÊNCIAS..... | 655 |
| ANEXOS | 844 |
| ANEXO I..... | 84 |
| ANEXO II..... | 90 |

1 INTRODUÇÃO

A Leishmaniose é uma doença negligenciada causada pelo protozoário do gênero *Leishmania* e transmitida por mais de 90 espécies de vetores que afeta principalmente países como África, Ásia e América Latina (Brasil), sua incidência está associada à desnutrição, deslocamento da população, habitação inadequada, sistema imunológico deficiente e falta de recursos. No Brasil essa patologia tem sido diagnosticada em todos os estados, evidenciando a rápida expansão e adaptação do protozoário e seus vetores em ambientes antropicamente modificados (SARAIVA, L et al., 2006), sendo caracterizada como doença primariamente zoonótica, na qual o homem pode ser envolvido secundariamente e de modo acidental (REY, L 2011; FUNASA, 2001).

Em 2020, os países que notificaram o maior número de casos foram no Brasil (16.432), Colômbia (6.161), Peru (4.178), Nicarágua (3.443) e Bolívia (Estado Plurinacional de) (2.059), que juntos representaram 81% dos casos da Região. A taxa de incidência regional foi de 18,37 casos por 100.000 habitantes (WHO, 2021).

O Brasil é um dos cinco principais países com as maiores incidências mundiais de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) (TELES et al., 2019).

Dentre as regiões do Brasil que mais apresentaram casos de leishmaniose no ano de 2020, estão: Região Norte (8.305), Região Nordeste (3.463), Região Centro-oeste (2.951), Região Sudeste (2.781) e Região Sul (272), totalizando 17.772 casos confirmados em todo o país (BRASIL, 2020).

De acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN, 2020), o estado do Maranhão, registrou no ano de 2020, 1.098 casos confirmados de leishmaniose, representando 6% dos casos totais do Brasil para esse ano. O Município de Pinheiro, enfoque deste estudo, apresentou 21 casos confirmados de leishmaniose em 2020 (BRASIL, 2020).

O gênero *Leishmania* compreende protozoários parasitos com um ciclo de vida digenético, vivendo alternadamente em hospedeiros vertebrados e insetos vetores (família *Psychodidae*, subfamília *Phlebotominae*), sendo o vetor o responsável pela transmissão dos parasitos de um mamífero a outro (KAYE; SCOTT, 2011, READY, 2013). Nos hospedeiros mamíferos, de várias espécies, os parasitos se diferenciam na forma amastigota, através da reprodução assexuada, no interior dos macrófagos. À medida que as formas amastigotas se multiplicam, os macrófagos sofrem lise celular, liberando parasitos que são fagocitados por

outros macrófagos, como mecanismo de controle da infecção (GUIMARÃES-COSTA, A *et al.*, 2009).

A leishmaniose é classificada em três formas principais com base nos sintomas clínicos: cutânea, mucocutânea e visceral (TORRES-GUERRERO *et al.*, 2017). A forma cutânea é a mais comum no Brasil, e pode se apresentar de forma localizada, disseminada ou difusa (VASCONCELOS *et al.*, 2018). A leishmaniose mucocutânea é uma condição altamente desfigurante em estágios avançados de destruição da mucosa e cartilagem oronasofaríngea, podendo afetar a laringe e levar à pneumonia (BURZA; CROFT; BOELAERT, 2018). Já a forma visceral apresenta-se como uma doença que leva a um estado de debilidade progressivo que se caracteriza por febre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, anemia, hipergamaglobulinemia e edema, podendo levar a óbito os pacientes não tratados (LUCENA; MEDEIROS, 2018).

Entre as principais leishmanioses que ocorrem no território brasileiro, destaca-se a leishmaniose tegumentar americana (LTA), que se caracteriza como uma doença formadora de lesões de pele, cartilagem e mucosas do trato respiratório superior, causada por *L. braziliensis*, *L. amazonensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis*, *L. mexicana* e *L. peruviana* (TORRES-GUERRERO, 2018).

O tratamento de primeira escolha para a leishmaniose é o farmacológico, este vem sendo usado e desenvolvido há vários anos (MAQUIAVELI *et al.*, 2016), sendo realizado através de antimoniais pentavalentes, miltefosina, anfotericina B e paromomicina. A respeito dos tratamentos convencionais, é evidenciado em diversos relatos e estudos, que alguns parasitas apresentam resistências a certos medicamentos, além disso, chama-se a atenção para os altos custos, toxicidade das drogas disponíveis e efeitos adversos significantes ao organismo do indivíduo com a patologia (BAPELA; KAISER; MEYER, 2017), (SANDJO *et al.*, 2016).

Todos esses entraves encontrados no uso de tratamentos farmacológicos, deram abertura para o estudo de novas drogas anti-Leishmania. E um estudo que vem apresentando grande ascensão é o uso de produtos naturais, sabendo-se que a medicina popular é uma fonte de substâncias potencialmente úteis para o desenvolvimento de novos quimioterápicos, com melhor atividade, menos efeitos colaterais, maior acessibilidade e maior custo-benefício (HUBERT *et al.*, 2013).

Sendo assim, com base nas dificuldades trazidas pelo tratamento convencional, este estudo se faz essencial para o conhecimento e aprofundamento do uso de produtos naturais para o tratamento da leishmaniose.

2 JUSTIFICATIVA

Este estudo surgiu a partir da participação da pesquisadora em um projeto de pesquisa intitulado “Investigação epidemiológica e etnofarmacológica em pacientes com leishmaniose atendidos na regional de saúde de Pinheiro-Ma’ e daí surgiu a necessidade de se observar e conhecer mais especificadamente a população da cidade de Pinheiro/Ma em relação a leishmaniose, principalmente sobre tratamento popular que os mesmos realizam.

A leishmaniose é amplamente expandida por todo o mundo, e no Brasil não é diferente, a principal forma de tratamento contra a leishmaniose é por meio farmacológico. As drogas de primeira escolha são os antimoniais pentavalente (Sb^{5+}), como o antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime), droga de maior utilização no Brasil. Outras drogas também são utilizadas como o pentostan, pentamidina, miltefosina, paromomicina, sitamaquina e anfotericina B. A dosagem das drogas segue um esquema específico para cada uma e as vias de administração consistem em injeções Intramusculares (IM), Endovenosas (EV) ou Via Oral. (BRASIL, 2007; 2014b; LEMKE, KINDERLEN e KAYSER, 2005; SEIFERT, 2011; WHO, 2010).

Apesar da disponibilização de todas essas drogas no mercado, a expansibilidade da leishmaniose no Brasil e no mundo ainda é muito grande, devido a diversos fatores, principalmente a problemas como falha terapêutica e alta incidência de efeitos adversos dos medicamentos, toxicidade elevada de fármacos, emergência de cepas, resistência do parasito, tratamento exclusivamente parenteral com injeções diárias, contraindicações do uso de medicamentos em grupos específicos (como gestantes, pacientes com certas Comorbidades) baixa adesão dos pacientes ao esquema de tratamento e quantidade insuficiente de medicamentos para tratar os doentes em áreas endêmicas. (HERWALD, 1999; MARZOCHI E MARZOCHI, 1994; OLIVEIRA et al., 2011)

A busca por novas terapias para o tratamento da leishmaniose, principalmente utilizando-se plantas medicinais tem sido considerada prioridade pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Estando evidente, a diversidade de substâncias com atividade biológica encontradas em produtos naturais. (CALIXTO, 2001; WHO, 2011).

Portanto, levando-se em consideração a ampla disseminação da leishmaniose por todo o Brasil, principalmente em regiões como o estado do Maranhão, que segundo o SINAN registrou 1.150 casos confirmados nos anos de 2018, 2019 e 2020, e considerando também todas as dificuldades encontradas no uso da terapia convencional para tratar a leishmaniose, é

essencial estudar novas formas de possíveis tratamentos para essa patologia. E este estudo se faz fundamental, para essa finalidade. (SINAN, 2021)

Sabendo-se das características dos municípios pertencentes à baixada maranhense, observa-se a prevalência de critérios associados à presença da leishmaniose, a identificação das espécies de *Leishmania* que circulam em determinado foco de transmissão, particularmente em regiões onde as diferentes formas clínicas ocorrem simultaneamente, é muito importante para o conhecimento da epidemiologia das leishmanioses e planejamento de estratégias de controle, além de que a bioprospecção de espécies vegetais é uma prática necessária e de grande relevância para a descoberta de novos agentes terapêuticos para o tratamento das leishmanioses.

Trata-se de um estudo desenvolvido em um município do estado do Maranhão (Pinheiro-MA) com o objetivo determinar a frequência de uso de produtos naturais em pacientes portadores de leishmaniose. Na execução do estudo foi analisada a prevalência de uso de drogas anti-*Leishmania* e produtos naturais de origem vegetal em pacientes leishmanióticos em Pinheiro-MA. Foi realizada a identificação de espécies vegetais mais utilizadas conforme aplicação de questionário e realizado um levantamento etnobotânico com bases científicas encontradas na literatura. Sendo assim, esse estudo busca por meios dessas ações, alcançar tratamentos mais eficazes e acessíveis, com um melhor custo-benefício à população.

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Realizar análise etnofarmacológica em pacientes com Leishmaniose atendidos na Regional de Saúde de Pinheiro – MA nos anos de 2018 a 2022.

3.2 Objetivos Específicos

- Estimar a prevalência de uso de drogas anti-Leishmania e produtos naturais de origem vegetal em Pacientes leishmanióticos atendidos na Regional de saúde em Pinheiro-MA;
- Identificar as espécies vegetais mais utilizadas conforme aplicação de questionário e fazer um levantamento etnobotânico com bases científicas encontradas na literatura;

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Definição e Agente Etiológico

A leishmaniose é uma doença causada por protozoários pertencentes ao reino Protista, do filo Protozoa, subfilo Sarcomastigophora, classe Mastigophora, ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae e gênero *Leishmania* (URQUHART et al., 1998).

O protozoário causador da leishmaniose se apresenta sob duas formas evolutivas: uma flagelada denominada promastigota, que é encontrada no tubo digestivo do inseto vetor e em alguns meios de cultura artificiais, apresenta um corpo lanceolado longo e pavimentoso com presença de cinetossomo, no intestino dos insetos vetores, as formas promastigotas passam por um processo denominado metacicloênese, que é o processo pelo qual estas formas deixam de se reproduzir e se tornam infectantes (promastigotas metacíclicas). E também sobre a forma é aflagelada denominada de amastigota, com morfologia aproximadamente esférica, ovoide ou fusiforme, o núcleo é relativamente grande e redondo, a amastigota é um parasito intracelular obrigatória, encontrada nas células do sistema fagocitário dos hospedeiros vertebrados. (BRASIL,2010; BRASIL, 2017)

A doença é transmitida apenas através da picada do mosquito fêmea infectado, sendo os vetores da doença, estes são classificados como pertencentes a Ordem Diptera, Família Psychodidae, Subfamília Phlebotominae, Gênero *Lutzomyia*. (SAMPAIO, R.N.R 2008).

O ciclo de transmissão da leishmaniose, se dá a partir da seguinte forma: a forma promastigota é inoculada nos hospedeiros vertebrados pela picada do mosquito vetor, elas são fagocitadas pelos macrófagos e retornam à forma amastigota intracelular. Acontece então a replicação desta forma no interior dos fagossomos, a pós isso devido ao grande número e danos causados à célula hospedeira, esta é lisada e os parasitos são liberados no meio intercelular, para serem novamente fagocitados. O repasto sanguíneo se dá pela picada do flebotomíneo em indivíduo parasitado que retira com o sangue ou linfa intersticial, células dos parasitos, que passam a evoluir em seu tubo digestivo. Os protozoários, na forma amastigota, passam à forma promastigota. No intestino do inseto ocorre intensa atividade multiplicadora, e os parasitos agrupam-se em formas com aspecto de rosáceas. Devido à grande quantidade, elas passam a invadir as porções anteriores do estômago e o proventrículo do mosquito, onde a concentração parasitária pode causar obstrução mecânica e dificultar a ingestão de sangue pelo inseto. Após todo esse processo para a ingestão de sangue, os músculos encarregados pela sucção relaxam e

causam regurgitação do material aspirado, misturado aos parasitos presentes no local. Assim fica garantida a inoculação de formas infectantes em um novo hospedeiro (DUNAISKI, 2006).

Devido a sua endemicidade na América Latina, considerando a necessidade de padronizar procedimentos normativos relacionados a notificação compulsória e a vigilância epidemiológica, o ministério da Saúde classifica a leishmaniose em dois tipos principais: A “Leishmaniose Tegumentar Americana” (LTA) e “Leishmaniose Visceral” (LV) em toda rede pública e privada para os casos de Leishmaniose no país (BRASIL, 2011).

. No Brasil, existem seis parasitos que causam a leishmaniose cutânea *L. (Leishmania) amazonensis* L, (*Viannia*) *braziliensis* L, (*Viannia*) *guyanensis* L, (*Viannia*) *lainsoni* L, (*Viannia*) *naiffi* L, (*Viannia*) *shawi*. (BRASIL, 2017)

A LTA acompanha o ser humano desde a antiguidade, nos últimos 20 anos o número de casos aumentou, sua distribuição geográfica se expandiu, e atualmente apresenta características epidemiológicas diferentes em todos os estados brasileiros, a maioria deles no nordeste e norte do país. (BRASIL, 2020)

A leishmaniose visceral (LV) é causada pela espécie *Leishmania chagasi*, é a forma mais grave das leishmanioses. Quando não tratada, 90% dos casos podem ser letais, devido ao envolvimento sistêmico causado pela presença de parasitas em órgãos como medula óssea, baço e fígado, por seu protozoário apresentar um ciclo de vida complexo, diagnóstico da infecção por muita das vezes também é complexo, tanto na população canina quanto na humana (hospedeiros) e também quando o tratamento adequado não é instituído em tempo hábil. Tem maior prevalência em pessoas com maior vulnerabilidade, como crianças menores de 5 anos, idosos, pacientes com comorbidades e outras condições com imunossupressão, como infecção pelo HIV/AIDS, desnutrição, entre outras. A LV é endêmica em 13 países das Américas, onde foram registrados 67.922 novos casos de 2001 a 2020, com uma média de 3.400 casos por ano. Em 2020, do total de casos, 97% (1.933) foram notificados pelo Brasil, e os demais casos pela Argentina, Bolívia (Estado Plurinacional de), Colômbia, Paraguai, Venezuela (República Bolivariana) e Uruguai. (OPAS, 2021)

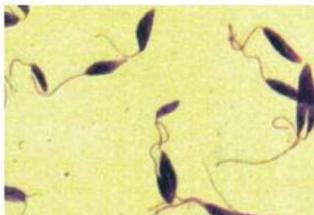


Figura 1. *Leishmania* – Forma flagelada ou promastigota.

Fonte: Ministério da saúde, 2017

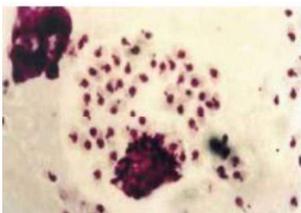


Figura 2. *Leishmania* – Forma aflagelada ou amastigota

Fonte: Ministério da saúde, 2017

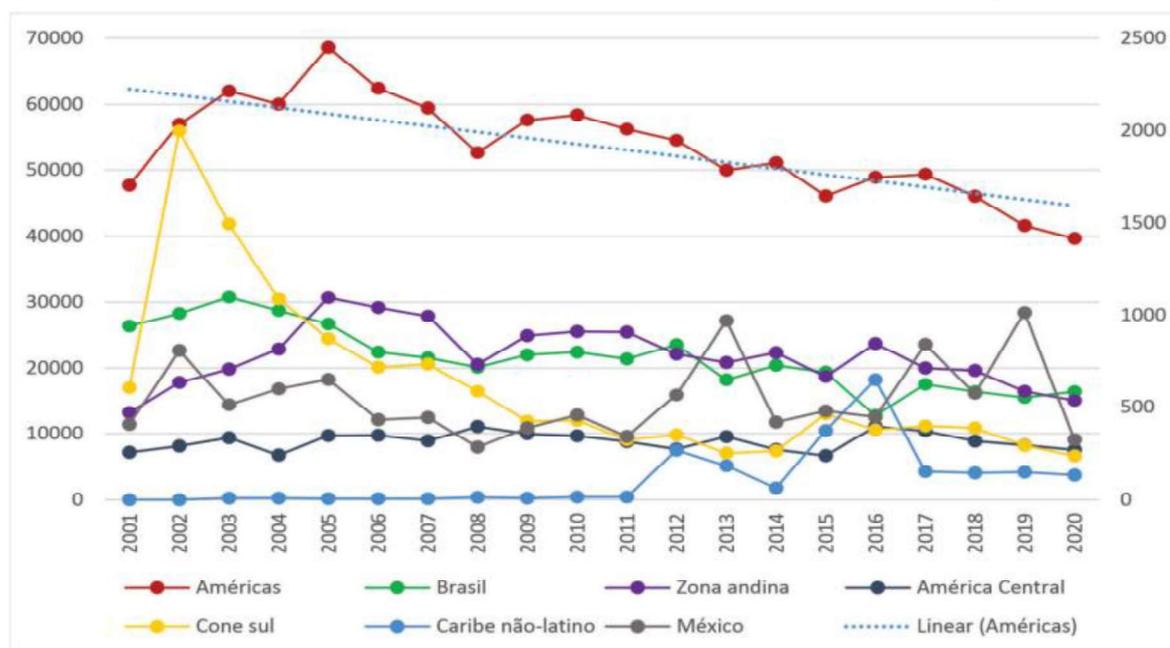
4.2 Situação Epidemiológica

Os dados epidemiológicos da leishmaniose, estima-se que 700.000 a 1 milhão de novos casos ocorram anualmente. A maioria dos casos de leishmaniose visceral (LV) ocorre no Brasil, na África Oriental e na Índia. Estima-se que 50.000 a 90.000 novos casos de LV ocorram anualmente em todo o mundo, com apenas 25 a 45% relatados à OMS. Continua a ser uma das principais doenças parasitárias com potencial de surto e mortalidade, sendo endêmica em diversos países do mundo inteiro, esse número crescente dos casos está interligado aos fatores como a deslocação das populações, desproteção do público não imunizada, fatores econômicos e sociais, má-alimentação e co-infecção de pessoas com HIV. Em 2020, mais de 90% dos novos casos notificados à OMS ocorreram em 10 países: Brasil, China, Etiópia, Eritreia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul, Sudão e Iêmen. 95% dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana ou Cutânea, ocorrem nas Américas, bacia do Mediterrâneo, Oriente Médio e Ásia Central. Em 2020, mais de 85% dos novos casos de LC ocorreram em 10 países: Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Iraque, Líbia, Paquistão, Peru, República Árabe da Síria e Tunísia. Estima-se que entre 600.000 a 1 milhão de novos casos ocorram anualmente em todo o mundo. Mais de 90% dos casos de leishmaniose mucocutânea ocorrem na Bolívia (Estado Plurinacional da), Brasil, Etiópia e Peru. (WHO, 2021)

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 1.067.759 casos de leishmaniose cutânea (LC) e mucosa (MC) foram notificados à Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) nos últimos 20 anos, com uma média de 53.387 por ano. No período, houve tendência de queda no número de casos e, em 2020, foi o menor número (39.705) que pode

estar atrelado à interrupção total ou parcial das atividades de vigilância e monitoramento de medicamentos em decorrência da pandemia de COVID-19, como ocorreu em El Salvador e México, com redução de 83,8%, respectivamente (OPAS, 2021).

Figura 3. Número de casos de leishmaniose cutânea e mucosa, Região das Américas e sub-regiões, 2001-2020



Fonte: OPAS, 2021

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma das complicações dermatológicas que necessitam de uma cautela maior por parte dos serviços de saúde públicos, por apresentar uma ampla magnitude, e também pelo fato de estar ligada ao risco de desenvolver deformidades que podem produzir nos pacientes acometidos também um comprometimento psicológico que se reflete na esfera social e econômica, visto que, na maioria dos casos, a parasitose é considerada uma doença ocupacional (BRASIL, 2007).

Com relação aos tipos de leishmaniose e sua epidemiologia pelas Américas, na leishmaniose visceral (LV) que é a forma mais grave das leishmanioses houve o menor número de casos registrados em 2020 para o período, devido à redução de 25% (670) de casos no Brasil, bem como na Colômbia e Venezuela (República Bolivariana). A causa dessa redução não se sabe ao certo, mas existe a possibilidade de haver influências da pandemia da COVID-19, que repercutiu nas ações de vigilância e assistência, ou também pode ser devido à tendência cíclica da doença, uma vez que para a Leishmaniose Cutânea (LC) observou-se um aumento no número de casos. Em contrapartida, países como Argentina e Paraguai registraram aumento nos casos,

a Bolívia e o Uruguai que foram países que recentemente confirmaram transmissão autóctone à OPAS, relataram casos de Leishmaniose Visceral (LV) pela segunda e terceira vez consecutiva, respectivamente (WHO, 2021).

O maior número e densidade de casos de leishmaniose visceral (LV) notificados ao System for Leishmaniasis in the Americas (SisLeish) continuam sendo notificados pelos mesmos municípios de 2019 no Brasil: Fortaleza (Estado do Ceará), São Luís (Maranhão), Belo Horizonte (Minas Gerais), Teresina (Piauí), Paraupébas (Pará), Campo Grande (Mato Grosso do Sul), Araguaína e Marabá (Tocantins). As maiores taxas de incidência também foram apresentadas no Brasil: Sapucaia (Pará), Mariápolis (São Paulo), Maetinga (Bahia), Uiramutã (Roraima), Darcinópolis e Lajeado (Tocantins) e Buritinópolis (Goiás) (WHO, 2021).

O estado do Maranhão, registrou no ano de 2020, 1.098 casos confirmados de leishmaniose, representando 6% dos casos totais do Brasil para esse ano. Apresentando forte prevalência dentre os tipos de leishmaniose, para a leishmaniose Visceral (LV) ocupando a primeira posição no número de casos de LV no país nos últimos três anos. Em 2017 foram registrados 789 casos; 703 em 2018; e 185, em 2019 e 361 casos em 2020, números bastante preocupantes para a saúde pública nacional. (SINAN, 2021).

Já sobre a leishmaniose tegumentar americana (LTA) no Brasil, em 2020 foram registrados 17.772 casos confirmados. Os maiores percentuais de distribuição foram na região Norte (47%), Região Nordeste (19%), Região Centro-oeste (17%), Região Sudeste (16%) e Região Sul (1%) (BRASIL, 2021).

A LTA afeta principalmente a população de baixa renda, apresentando um coeficiente de detecção entre nativos e negros, respectivamente, 18 e 3,4 vezes maior do que o apresentado para raça/cor branca. Aspectos como condições precárias de moradia e mobilidade, analfabetismo, deficiências do sistema imunológico e desnutrição são alguns dos fatores associados à leishmaniose cutânea. (BRASIL, 2021)

Nos últimos anos, as análises epidemiológicas da Leishmaniose Tegumentar têm sugerido mudanças no padrão de transmissão da doença, inicialmente considerada zoonose de animais silvestres, que acometia ocasionalmente pessoas em contato com as florestas, a doença passou a ocorrer em zonas rurais, já praticamente desmatadas, e em regiões periurbanas (BRASIL, 2021).

O controle efetivo da LTA, bem como de outras doenças negligenciadas, pode ser alcançado quando as abordagens de saúde pública selecionadas são combinadas e entregues

localmente. As intervenções devem ser guiadas pela epidemiologia local e pela disponibilidade de medidas apropriadas para detectar, prevenir e controlar doenças (BRASIL, 2021).

4.3 Vetor, Ciclo Biológico e Transmissão

Os vetores da leishmaniose são os insetos denominados flebotomíneos, podendo ser conhecidos de diversas formas a depender da região geográfica em questão, como mosquito palha, tatuquiras, birigui, entre outros. Causada por aproximadamente 20 tipos diferentes de protozoários do gênero *Leishmania*, no Brasil, as principais espécies envolvidas na transmissão da Leishmaniose são: *Lutzomyia flaviscutellata*, *Lu. whitmani*, *Lu. umbratilis*, *Lu. Intermedia*, *Lu. wellcomei* e *Lu. Migonei*, sendo a transmissão dada através da picada das fêmeas de várias espécies de flebotomíneos, a vários mamíferos, incluindo o homem. (BRASIL, 2017; BRASIL, 2010;).

As fêmeas destes insetos, principais responsáveis pela transmissão da leishmania, são hematófagas (se alimentam de sangue) obrigatórias, podendo realizar o repasto sanguíneo em várias espécies de animais vertebrados, inclusive em humanos. Em áreas urbanas, o cão parece ser a principal fonte de alimentação no ambiente doméstico. Elas apresentam uma longevidade estimada em média de 20 dias. Possuem também, hábitos crepusculares e noturnos (NELSON & COUTO, 2010).



Figura 4. Fêmea de flebotomíneo ingurgitada (foto ampliada)

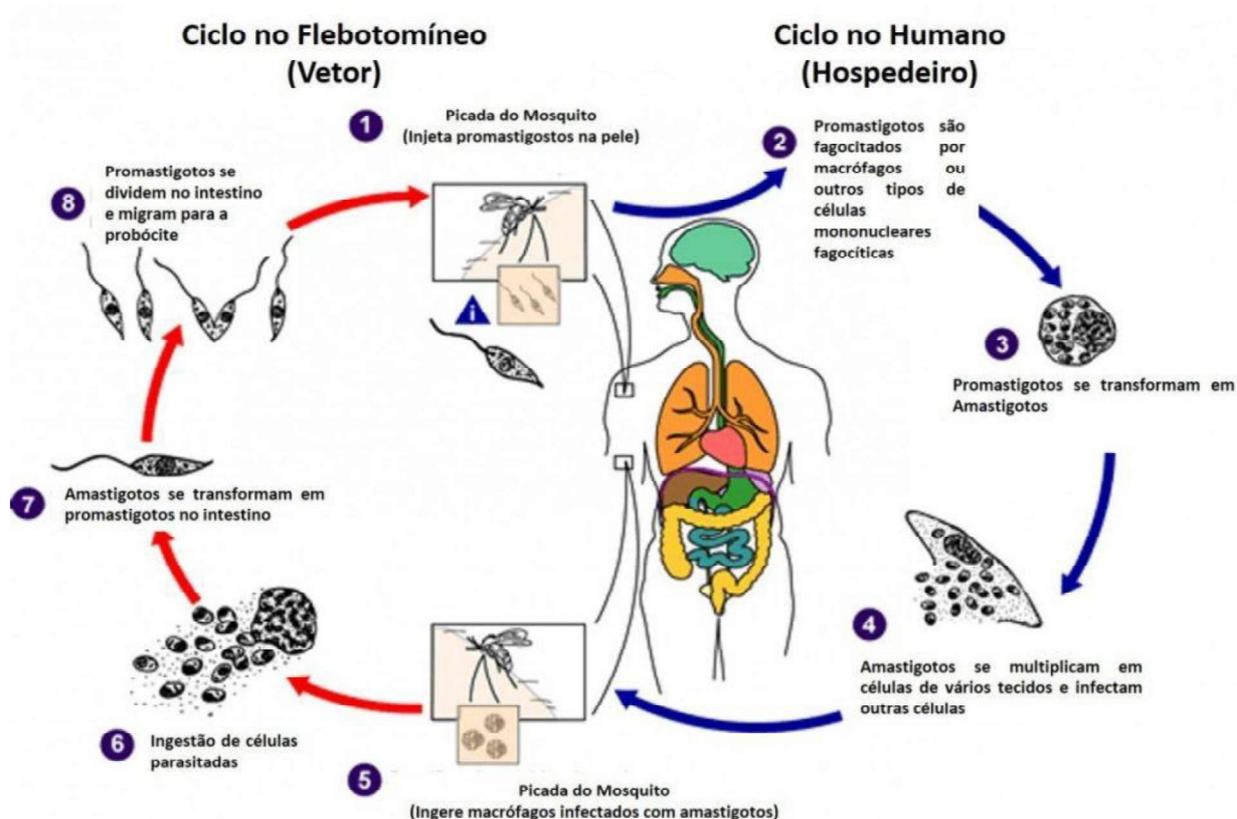
Fonte: Ministério da saúde, 2017

Estes vetores, são considerados digenéticos, o que significa que necessitam parasitar mais de um hospedeiro para finalizar o seu ciclo de vida (FORATTINI, 1973). No caso, um hospedeiro vertebrado (animais em geral, inclusive o homem) e o outro invertebrado (vetor). No hospedeiro vertebrado apresentam-se como formas intracelulares infectando macrófagos onde se multiplicam, e, no vetor (flebotomíneo), as formas amastigotas ingeridas durante o repasto sanguíneo (processo fisiológico fundamental no ciclo de vida destas espécies) das

fêmeas se multiplicam em formas flageladas (extracelulares), denominadas promastigotas, no intestino do inseto (DOSTÁLOVÁ; VOLF, 2012).

A iniciação do ciclo biológico no vetor se dá a partir da diferenciação das formas amastigotas em formas procíclicas que são pequenas formas móveis que abundam durante as primeiras 24 horas após o repasto sanguíneo (DOSTÁLOVÁ; VOLF, 2012). A multiplicação destas formas ocorre dentro da matriz peritrófica, (estrutura proteica, na qual o sangue é confinado para a sua digestão na parte posterior do intestino médio ou região abdominal) da fêmea. Após 48 a 72 horas do repasto sanguíneo, as formas procíclicas se diferenciam em nectomonas, as quais escapam da matriz peritrófica e se fixam nas microvilosidades do epitélio no lúmen do intestino. Logo após esse processo de repasto, diante do quarto e quinto dia, as formas nectomonas migram para a região anterior do intestino médio (torácica) e se diferenciam em formas leptomonas, que entram em um novo ciclo proliferativo, onde se diferenciam em haptomonas que colonizam a válvula estomodeal, e finalmente, em formas metacíclicas infectivas. No intestino médio torácico, ocorre um grande acúmulo de flagelados que produzem filamentos proteofosfoglicanos, formando um tampão semelhante a gel (gel secretado pelas promastigotas) que obstrui o intestino. As formas haptomonas causam danos ao revestimento de quitina e às células epiteliais da válvula estomodeal, interferindo no seu funcionamento que em um repasto sanguíneo subsequente da fêmea, facilita o refluxo do sangue juntamente com as formas metacíclicas infectantes devido à barreira formada pelo tampão (GOSSAGE; ROGERS; BATES, 2003; BATES, 2007; DOSTÁLOVÁ; VOLF, 2012).

Figura 5. Ciclo de vida da *Leishmania*.



Fonte: <https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html>

4.4 Hospedeiro e Reservatório

A *Leishmania* pertence ao grupo dos eucariotos unicelulares, são parasitas que pertencem ao reino protista. As várias espécies existentes se assemelham muito, com relação a características morfológicas, muitas vezes nem é possível as diferencia-las. É considerado como reservatório para a Leishmaniose, todas as espécies de animais que garantem a circulação de leishmânias na natureza dentro de um recorte de tempo e espaço. Sendo suas infecções descritas em várias espécies de animais silvestres, sinantrópicos e domésticos (canídeos, felídeos e equídeos), e também o homem. (BRASIL, 2017)

De acordo com SHAW, J.J (1988) são identificados dois principais tipos de hospedeiros vertebrados para a leishmaniose: O chamado “Hospedeiro primário” ou o “reservatório”, tratando-se do vertebrado que abriga o parasito em ambiente silvestre, onde aconteceria todo o desenvolvimento da infecção, sem necessariamente precisar de um outro hospedeiro. O

segundo, é o “Hospedeiro Secundário”, que diferentemente do primário, é um animal infectado, que por mais que apresente a infectividade, não é capaz de manter um ciclo enzoótico de forma indefinida.

A infecção da leishmaniose pode ocorrer em qualquer espécie mamífera, principalmente se estas estão em contato com vetores e reservatórios. Os animais selvagens representam os verdadeiros reservatórios, dentre eles estão algumas espécies de roedores, marsupiais, edentados, quirópteros, e canídeos silvestres. Já os animais domésticos, representam numerosos registros de infecção por leishmaniose. A Leishmaniose nesses animais pode apresentar-se como uma doença crônica com manifestações muito parecidas as da doença humana, ou seja, o parasitismo ocorre preferencialmente em mucosas das vias aerodigestivas superiores. O homem é considerado um hospedeiro acidental. O período de incubação da doença no homem é, em média de dois meses, podendo apresentar períodos mais curtos (duas semanas) ou mais longos (dois anos). O protozoário, ao infectar o hospedeiro vertebrado causa a Leishmaniose. (OMS-1990; BARRAL et al., 1991; MODABBER, 1993).



Figura 6a. Roedor *Bolomys lasiurus*

Fonte: Ministério da saúde, 2017



Figura 6b. Roedor *Rattus rattus*

Fonte: Ministério da saúde, 2017



Figura 6c. Roedor *Nectomys squamipes*

Fonte: Ministério da saúde, 2017

Figura 7a. LT – Cão com lesão de focinho e lábios



Fonte: Ministério da saúde, 2017

Figura 7b. LT – Gato com lesão no focinho



Fonte: Ministério da saúde, 2017

4.5 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da leishmaniose tegumentar americana (LTA) podem ser cutâneas, mucocutâneas e difusas, podem ser localizadas, como lesões únicas, múltiplas/disseminadas e a Leishmaniose Visceral é responsável pelas manifestações sistêmicas da doença, com acometimento visceral, sendo a LV responsável pela forma clínica mais letal. (BAPELA; KAISER; MEYER, 2017)

Clinicamente a leishmaniose apresenta polimorfismo e o espectro de gravidade dos sinais e sintomas também é amplo e diversificado, apesar da proximidade entre as apresentações clínicas e as diferentes espécies do parasito. Pode-se classifica-la com base em critérios como fisiopatogenia a partir do local da picada do vetor, sinais e sintomas, aspecto e localização das lesões, sistema imunológico do hospedeiro, incluindo a infecção inaparente e aspectos epidemiológicos. A LTA pode se manifestar sob duas formas: leishmaniose cutânea e

leishmaniose mucosa, apresentando cada uma, manifestações clínicas diferentes. (BRASIL, 2017).

Figura 8. Manifestações clínicas da leishmaniose



Fonte: <https://leishmaniose.weebly.com/aspectos-cliacutenicos.html>

Para a leishmaniose tegumentar ou cutânea, as manifestações clínicas podem ser variadas, por exemplo com o surgimento de úlceras cutâneas, esta que é precedida por uma mácula, que perdura de um a dois dias depois da picada infectante. A mácula evolui formando uma pápula que aumenta progressivamente produzindo, geralmente, uma úlcera. Ela é geralmente indolor e costuma localizar-se em áreas expostas da pele; tem formato arredondado ou ovalado; mede de alguns milímetros até alguns centímetros; tem base eritematosa, infiltrada e de consistência firme; apresenta bordas bem delimitadas e elevadas com fundo avermelhado e granulações grosseiras. A infecção bacteriana, quando associada, pode causar dor local e produzir exsudato seropurulento que, ao dessecar-se em crostas, recobre total ou parcialmente o fundo da úlcera. Além de manifestações cutâneas, podem apresentar também manifestações sistêmicas, como febre, mal-estar geral, dores musculares, emagrecimento, anorexia, entre outros, que podem ocorrer em alguns casos, sugerindo que há parasitemia (MALEKI *et al.*, 2016; MANS *et al.*, 2016; BRASIL, 2017).

A forma mucosa, se caracteriza por expressar lesões destrutivas localizadas nas mucosas das vias aéreas superiores (Nariz, boca). Apresentando como queixas principais, a obstrução nasal, eliminação de crostas, epistaxe, disfagia, odinofagia, rouquidão, dispneia e tosse. É sempre importante sempre examinar as mucosas dos pacientes com leishmaniose cutânea, porque as lesões mucosas iniciais podem ser assintomáticas. Nas lesões crônicas e avançadas,

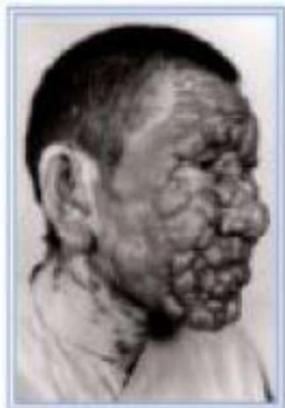
pode haver mutilações com perda parcial ou total do nariz, lábios, pálpebras, causando deformidades e consequente estigma social. (BRASIL, 2017).

Figura 9a. Lesão em mucosa nasal e labial pela leishmaniose Cutâneo-mucosa



Fonte: <https://leishmaniose.weebly.com/aspectos-cliacutenicos.html>

Figura 9b. Lesão em face pela leishmaniose cutânea difusa



Fonte: <https://leishmaniose.weebly.com/aspectos-cliacutenicos.html>

Na leishmaniose Visceral é apresentada manifestações sistêmicas, ou seja, afeta órgãos e sistemas internos, os principais sinais e sintomas são febre de longa duração, perda de peso, astenia, adinamia e anemia, dentre outras manifestações. Quando não tratada, pode evoluir para óbito em mais de 90% dos casos, sendo considerada a forma mais letal das leishmanioses. (BAPELA; KAISER; MEYER, 2017; ALTA LTA, [s.d])

Figura 10. Crianças com Leishmaniose Visceral



Fonte: <https://leishmaniose.weebly.com/aspectos-cliacutenicos.html>

4.6 Diagnóstico da Leishmaniose

Para se avaliar casos suspeitos de leishmaniose, é importante destacar os critérios tanto clínicos quanto epidemiológicos, complementados por pesquisas diretas utilizando métodos de diagnósticos específicos, sabendo do número de doenças que faz diagnóstico diferencial com a LT. Um dos métodos muito utilizados é o de diagnóstico laboratorial, que além de realizar a busca de achados clínicos, também pode auxiliar na identificação epidemiológicas de espécies de *Leishmania*, atuando assim no controle dessa doença. É necessário, a fins de confirmação dos casos, que seja realizado métodos parasitológicos, pois é mais fidedigno o encontro de parasitas, ou de seus produtos, nos tecidos ou fluidos biológicos dos hospedeiros, confirmando assim uma infecção. (BRASIL, 2017)

O diagnóstico laboratorial da leishmaniose tegumentar constitui-se fundamentalmente dos seguintes grupos de exames:

4.6.1 Exames imunológicos

Realizado através do teste intradérmico (Intradermorreação de Montenegro ou da *Leishmania*-IDRM), que é baseado na resposta de hipersensibilidade celular retardada, podendo ser negativa nas primeiras quatro a seis semanas após o surgimento da lesão cutânea. Após esse período, a IDRM costuma ser positiva em mais de 90% dos pacientes. Uma IDRM negativa em pacientes com lesões com mais de seis semanas de evolução indica a necessidade de outras provas diagnósticas para LT e diagnóstico diferencial. (BRASIL, 2017)

4.6.2 Exames parasitológicos

a) Demonstração direta do parasito

É o método mais utilizado para identificação de parasitas, por ser mais rápido, de menor custo e de fácil execução. A probabilidade de encontro do parasito é inversamente proporcional ao tempo de evolução da lesão cutânea, sendo rara após um ano. Para a pesquisa direta, são utilizados os seguintes procedimentos: escarificação do bordo da lesão, biópsia com impressão do fragmento cutâneo em lâmina por aposição e punção aspirativa. A sensibilidade desta técnica poderá ser aumentada pela repetição do exame e a leitura de várias lâminas. (BRASIL, 2017)

b) Isolamento em cultivo in vitro (meios de cultivo)

Através deste método é possível confirmar a presença do agente etiológico que permite a posterior identificação da espécie de *Leishmania* envolvida. Os fragmentos cutâneos ou de mucosa obtidos por biópsia da borda da úlcera são inoculados em meios de cultivo agar sangue modificado – Neal, Novy e Nicolle (NNN) e Liver Infusion Triptose (LIT), entre 24°C e 26°C, nos quais o parasito cresce relativamente bem. Após o quinto dia, já podem ser encontradas formas promastigotas do parasito. Entretanto, a cultura deve ser mantida até um mês sob observação antes da liberação do resultado negativo. Opcionalmente, pode-se utilizar material obtido diretamente das úlceras por punção com tubo selado a vácuo (vacutainer®) contendo meio de cultura. (BRASIL, 2017)

c) Isolamento in vivo (inoculações animais)

É considerado o método mais sensível entre os demais, porém pouco utilizado devido aos altos custos e complexidade para a sua realização. O material obtido por biópsia ou raspado de lesão é triturado em solução salina estéril e inoculado via intradérmica, no focinho e/ou patas de hamster (*Mesocricetus auratus*); as lesões no hamster em geral desenvolvem-se tardiamente, a partir de um mês. Esses animais devem ser acompanhados por três a seis meses. (BRASIL, 2017)

d) Reação em cadeia da polimerase (PCR)

A PCR é um método de alta sensibilidade e bastante específico, trata-se de uma amplificação do DNA do parasito em diferentes tipos de amostras, tais como pele e mucosa, é utilizado diversos alvos moleculares, sendo alguns gênero-específicos e outros espécie-específicos. Uma das principais vantagens do uso da PCR é a possibilidade de detecção de DNA do parasito mesmo quando há baixa carga parasitária. As desvantagens das técnicas moleculares

são relacionadas ao seu custo elevado, à necessidade de infraestrutura laboratorial especializada e ao risco de contaminação durante a realização dos exames. (BRASIL, 2017)

4.6.3. Exames Histopatológicos

Este exame baseia-se no quadro histopatológico típico da LT, apresentado por uma dermatite granulomatosa difusa ulcerada. Os granulomas vistos na maioria dos casos são classificados como “tuberculoides”, com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário associado e, ocasionalmente, necrose. As “clareiras de Montenegro” que são granulomas malformados, constituídos de agregados mal delimitados de macrófagos ativados, também são considerados característicos. Durante o exame é possível notar a representação da borda da úlcera, nota-se hiperplasia de epitélio escamoso da epiderme ou de anexos cutâneos. Assim, podem-se observar, por vezes, reações menos características, como granulomas de outros tipos (como “supurativos”, “sarcoides” e “em paliçada”) e dermatites inespecíficas. Entretanto, o diagnóstico de certeza da LT depende da visualização de formas amastigotas (arredondadas ou ovaladas, com núcleo e cinetoplasto) de *Leishmania* sp. intra ou extracelulares, e nem sempre é obtido. (BRASIL, 2017)

O diagnóstico clínico para Leishmaniose Visceral (LV) é complexo de ser realizado pois há uma grande diversidade com relação aos sinais que a LV pode apresentar, podendo ser confundidas com outras enfermidades e por isso a importância do diagnóstico diferencial para confirmação da doença (DEANE, 1938; GONTIJO, C.M.F; MELO, M. N 2004).

Para se diagnosticar laboratorialmente a LV são usados como base, os métodos parasitológicos, sorológicos e moleculares (NOGUEIRA et al., 2009). Os métodos parasitológicos envolvem a detecção do parasito em material de biópsia ou punções aspirativas do baço, fígado, medula óssea ou linfonodos. É possível isolar o parasito em cultura *in vitro* a partir de fragmentos de tecido ou aspirados em meio bifásico para atingir o crescimento de formas promastigotas. (SUDAR, 2002; ALMEIDA, 2009;).

Os testes para o diagnóstico de Leishmaniose Visceral usados no Brasil em humanos e cães são a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) e o ensaio imunoenzimático (ELISA). Onde a ELISA é um teste rápido, de fácil execução e leitura, e ainda mais sensível e específico que o RIFI (ALMEIDA *et al.*, 2005; FERREIRA *et al.*, 2007). Uma observação importante com relação ao diagnóstico em cães é que, geralmente, nos estágios iniciais da doença eles são

soronegativos, portanto, deve-se estar atento quando exames sorológicos forem utilizados no diagnóstico da doença (HERMONT, V.J 2008).

4.7 Tratamento

O objetivo do tratamento farmacológico para a leishmaniose é promover o controle da mesma, através da Garantia da adesão ao tratamento, melhora dos sintomas e do desconforto causado pela doença, a administração com segurança dos medicamentos indicados, o controle e/ou diminuição da ocorrência de efeitos adversos (BRASIL, 2018).

O tratamento farmacológico é a única opção de tratamento existente para a leishmaniose, pois ainda não há vacinação para humanos, apenas para cães. A respeito das drogas, existem diversas opções disponíveis, sendo constituindo principalmente pelos antimônios pentavalentes: Antimoniato de N-metilglucamina- Glucantime® e estibogluconato de sódio-Pentostan, que são drogas de primeira escolha para o tratamento. Além de existirem alguns tratamentos alternativos como o uso da anfotericina B e suas formulações lipossomais (anfotericina B - lipossomal e anfotericina B - dispersão coloidal), miltefosina, as pentamidinas (sulfato e mesilato) e os imunomoduladores (interferon gama e GM-CSF). (HENDRICKX, S et al 2019; LUNA, E.J. DE. A; CAMPOS, S.R.DE.S.L. D, 2020; BASTOS, T et al, 2006).

No Brasil, o tratamento é baseado no uso do antimoniato de N-metil-glutamina, mais conhecido como Glucantime, recomendado pelo Ministério da Saúde, na dose de 10 mg-20 mg Sb⁵⁺/kg/dia durante vinte dias consecutivos para Leishmaniose Cutânea e de 20 mgSb⁵⁺/kg/dia durante trinta dias consecutivos para a Leishmaniose Mucosa. (LUCIA, R.N.B.P, 2016)

Apesar de toda essa disponibilização de fármacos no mercado, todos eles apresentam-se insatisfatórios em termos de eficácia, custo, benefícios, facilidade de administração e/ou segurança. (MCGWIRE, B.S; SATOSKAR, A.R 2014; MURRAY, H.W 2010; HENDRICKX, S et al 2019).

Os fármacos antimoniais, possuem alta toxicidade e podem trazer diversos efeitos adversos aos pacientes. Dentre os efeitos adversos mais frequentes estão: efeitos clínicos, como

dores musculoesqueléticas, alterações gastrointestinais e cefaleia de leve a moderada; aliados à longa duração do tratamento através de injeções, podem apresentar o inconveniente da dor local, por conta da via de administração intramuscular (IM), necessitando assim da alternância dos locais de aplicação, preferindo-se a região glútea, apresentação de alterações cardiovasculares e alterações laboratoriais, com aumentos leves a moderados das enzimas pancreáticas e hepáticas. (LYRA, M.R, 2013; NEVES, T.S, 2017)

A respeito das drogas de segunda escolha para o tratamento da leishmaniose, a anfotericina B, tem propriedades físico-químicas não muito acessíveis. Devido a sua solubilidade em água é limitada, apresenta baixa permeabilidade em membranas, elevado peso molecular e presença de muitos grupos aceptores e doadores de ligação de hidrogênio, ela é fracamente absorvida e possui baixa biodisponibilidade oral, sendo obrigatoriamente administrada por via endovenosa (EV), demandando hospitalização do paciente, o que limita o seu uso em países pobres e em desenvolvimento (CROFT,S.L; COOMBS, 2003; BASTOS, T et al., 2016; BARRRATT, G; BRETAGNE, S 2007; FANGUEIRO, et al., 2012).

Outro fármaco que também apresenta vários efeitos adversos, é a miltefosina, administrada por via oral, podendo levar a distúrbios gastrointestinais e toxicidade renal dificultando a continuidade do tratamento, ocasionando no aumento dos casos de resistência do parasito (GUERIN, P.J et al.,2002; SUNDAR, et al.,2005; BASTOS, T et al., 2016).

A pentamidina apresenta como efeitos adversos, casos de efeitos secundários irreversíveis, como a diabetes mellitus insulino dependente. Além de relatos de casos de resistência à pentamidina por parte do parasito. (SUNDAR, et al., 2006; BRAY, D.P et al., 2013).

E além do tratamento farmacológico com o uso dessas drogas, existe também a vacinação, no Brasil as vacinas foram licenciadas para comercialização com o objetivo de prevenir a Leishmaniose Visceral em Cães (LVC), estão disponíveis em duas opções: a Leishmune® (Zoetis, Brasil) e a Leish-Tec® (Hertape Calier Saúde Animal SA, Brasil), sabendo-se que o cão é o principal hospedeiro reservatório da Leishmaniose Visceral, não existindo vacina disponível para o uso em humanos. Na Europa, existem duas vacinas já aprovadas para uso a Canileish e Letifend, apresentando grande expectativa de uso em diversos países, inclusive no Brasil. (GRIMALDI, J.R, et al 2017; REGUERA, et al., 2016; LOPES, E. et al., 2018)

Regina-Silva, S et al (2016) relataram em seus estudos que a vacina se mostrou eficaz em 71% sobre a prevenção de Leishmaniose Visceral em Cães. Em outro estudo, LOPES, E.G et al. (2018) notaram que esta vacina não apresentou efetividade na proteção de cães contra Leishmaniose Visceral (LV).

Sendo assim, pode-se observar a partir desses estudos, que a vacina não apresenta resultados em condições de campo unânimes com relação a sua eficácia, apesar de serem apontados resultados positivos nos seus estudos, é necessário a otimização destes.

Portanto, a vacina disponível pode ser considerada uma medida de proteção individual, porém como ferramenta de saúde pública não existem evidências claras sobre a efetividade na prevenção da Leishmaniose Visceral em Cães (LVC). (MORENO, J. 2019)

4.8 Tratamento Alternativo (Uso plantas medicinais)

Levando em consideração o alto número de casos da leishmaniose no Brasil e no mundo, e como eles estão fortemente relacionados a vários fatores como, a falha terapêutica, vários efeitos adversos, resistência de parasitas, toxicidade dos fármacos e a baixa adesão ao tratamento por parte da população infectada. Logo, são necessários estudos sobre novas formas de tratamento da doença, e as plantas medicinais surgem como uma oportunidade bastante promissora para essa finalidade. Sendo prioridade da Organização Mundial da Saúde (OMS), a investigação de novos compostos de plantas medicinais que podem ajudar no controle a várias doenças como as leishmanioses (OLIVEIRA, L.F.G et al.,2013: VIZA, JR. G. DE. A, 2019).

Existem vários amparos legais para os estudos com plantas, como a Portaria nº 971 de 2006, que estabelece a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, aprovada através do decreto Nº 5.813, surge com objetivo também, de buscar e investigar novas formas de controle de doenças por meio de plantas e fitoterápicos. A ANVISA estabeleceu também uma atualização da legislação através da RDC nº 10/2010, cujas diretrizes para o desenvolvimento de ações garantem o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional (BRASIL, 2012).

O uso das plantas medicinais surge como oportunidade bastante promissora e vêm despertando o interesse e atenção de vários cientistas ao redor do mundo, por representarem um forte potencial em compostos com ação terapêutica para o tratamento da leishmaniose.

(SANTOS, J.C, 2021) Partindo de duas premissas, o fato de existirem diversas dificuldades encontradas sobre o tratamento convencional (alta toxicidade, resistência do parasito, custo, efeitos adversos e etc.) e pelo Brasil apresentar a maior diversidade biológica do mundo (BRASIL, 2012). Para esse fim, são pesquisados compostos ativos como alcaloides, compostos fenólicos, terpenoides, flavonoides, entre outros. Nesse contexto, os mais promissores parecem ser os quinolínicos, os isoquinolínicos e os indólicos (alcaloides) (GONÇALVES, T.B et al., 2022; LIMA et al., 2015).

Há inúmeros relatos na literatura de atividade anti-Leishmania utilizando produtos naturais, em que possíveis mecanismos de ação são apresentados de acordo com a classe de compostos presentes nas plantas em estudo. É importante destacar que na maioria desses estudos os testes são realizados *in vitro*, trazendo resultados de atividade leishmanicida apenas em formas promastigotas, as quais são as células do parasita que habitam o vetor, mas que são largamente utilizadas em laboratórios pela sua praticidade e não necessitar do uso de animais em testes iniciais, sendo esses importantes para determinar a citotoxicidade das plantas em análise (BONIFACE, P.K; FERREIRA, E.I, 2019).

O estudo de PASSERO, L.F.D et al (2021) realizaram uma atividade que elencou diversos outros estudos que abordavam sobre o uso de plantas medicinais em leishmanioses, a partir dele foi possível notar que as folhas foram as partes mais utilizadas, e a principal via de administração foi a tópica, principalmente em lesões de Leishmaniose Tegumentar Americana. Ademais, ainda retrataram neste estudo como é amplo o conhecimento popular nas formas de utilização dessas plantas, seja no preparo dos extratos, loções, cremes, mas muito além disso, é que muitas dessas ervas apresentam ações comprovadas em estudos realizados em laboratórios, demonstrando assim, a importância da valorização sobre estudos Etnofarmacológicos. (OLIVEIRA, A.M.A, 2021).

4.9 Medidas Preventivas e de Controle

As medidas de prevenção para a leishmaniose consistem na aplicação de ações em ambientes individuais ou coletivos, como o uso de repelentes quando exposto a ambientes onde os vetores habitualmente possam ser encontrados, evitar a exposição nos horários de atividades do vetor (crepúsculo e noite), em áreas de ocorrência de *L. umbratilis*, e evitar a exposição durante o dia e a noite, utilizar mosquiteiros de malha fina, ampliar ações ambientais, como limpezas de quintais e terrenos, visando não propiciar o estabelecimento de criadouros para formas imaturas do vetor, realizar a poda de árvores, assim aumentando o a insolação, com o

objetivo de diminuir o sombreamento do solo e evitar as condições favoráveis (temperatura e umidade) ao desenvolvimento de larvas de flebotomíneo, realizar o destino adequado do lixo orgânico, a fim de impedir a aproximação de mamíferos comensais, como marsupiais e roedores, prováveis fontes de infecção para os flebotomíneo, limpeza periódica dos abrigos de animais domésticos, em locais com forte potencial de transmissão, é recomendado uma faixa de segurança de 400 a 500 metros entre as residências e a mata. (BRASIL, 2017)

O controle da Leishmaniose, fundamenta-se em cinco etapas principais, que são: A vigilância epidemiológica, medidas de atuação na cadeia de transmissão, medidas educativas, medidas administrativas e a vacinação (vacina que deve ser eficiente e operacionalizada). (BASANO, S.A; CARMARGO, L.M.A, 2004)

Sobre a vacinação, já são existentes atualmente vacinas no mercado voltadas para o controle da leishmaniose em cães, pois estes são considerados importantes reservatórios para a doença, além disso alguns trabalhos brasileiros demonstraram boa proteção canina à Leishmaniose através do uso de coleiras impregnadas com deltametrina a 4%, reduzindo a prevalência, incidência e conseqüentemente, o risco de adoecimento, sendo este, ação essa que é considera fator indireto para prevenção de Leishmaniose em humanos (KAZIMOTO, 2016; TOLEZANO et al., 2018; LOPES, et al., 2018)

O ministério da saúde estabelece medidas estratégicas de controle, que devem levar em consideração as características epidemiológicas da Leishmaniose em cada localidade e os seus determinantes, como os agentes etiológicos, reservatórios, vetores e a própria situação epidemiológica. Sendo fundamental para o controle desta doença, a descrição dos casos de Leishmaniose segundo idade, sexo, forma clínica, local de transmissão (domiciliar ou extradomiciliar), distribuição espacial dos casos, realizar investigação na área de transmissão para conhecer e buscar estabelecer se existe presença de animais no local, a fim de verificar possíveis fontes alimentares e ecótopo favorável ao estabelecimento do vetor, identificar a presença de lixo, que poderá atrair animais sinantrópicos para as proximidades do domicílio, verificar as condições de moradia, que podem facilitar o acesso do vetor, realizar o controle químico por meio da utilização de inseticidas de ação residual para o controle vetorial. (BRASIL, 2017)

A respeito do controle sobre os pacientes, a ações visam, identificar as unidades de saúde e os profissionais que estarão assistindo os pacientes, definir o laboratório e o profissional da mesma unidade de saúde ou de referência que irá realizar pelo menos a leitura do teste de Intradermorreação de Montenegro (IDRM) e do exame parasitológico, capacitar os

profissionais que irão compor a equipe multiprofissional das unidades básicas e laboratoriais de saúde ou das referências no diagnóstico laboratorial, clínico e tratamento, suprir as unidades de saúde com materiais e insumos necessários para diagnóstico e tratamento, estabelecer as rotinas de atendimento aos pacientes, oferecendo as condições necessárias para o acompanhamento deles, visando à redução do abandono e às complicações causadas, principalmente, devido aos efeitos adversos aos medicamentos, estabelecer o fluxo de referência e contrarreferência para o diagnóstico clínico e laboratorial e o tratamento, implantar ou aprimorar o fluxo de informação de interesse à vigilância e à assistência, avaliar e divulgar regularmente as ações realizadas pelos serviços e proceder à investigação de todos de pacientes com Leishmaniose que evoluíram para óbitos, preenchendo a ficha de investigação apropriada, a fim de apontar as causas prováveis do óbito. (BRASIL, 2017)

Outra medida de suma relevância e utilizada em conjunto com todas as outras medidas de prevenção e controle da leishmaniose, são as atividades de educação em saúde, devendo ser inseridas ativamente nas ações dos profissionais de saúde enquanto equipe multiprofissional e multi-institucionais. Ações estas, que devem consistir em, divulgar à população sobre a ocorrência da Leishmaniose na região, no município, na localidade, orientar aos indivíduos quanto ao reconhecimento de sinais clínicos e a procura dos serviços para o diagnóstico e o tratamento, quando houver caso suspeito, vigilâncias ambiental e epidemiológica e outros profissionais de áreas afins para diagnóstico oportuno e tratamento adequado, Buscar a concretização de parcerias interinstitucionais, que visem à implementação das ações de interesse sanitário, principalmente, a limpeza pública e o destino adequado de lixo orgânico e por fim, garantir a implementação de programa de educação em saúde, desenvolvendo atividades de informação, educação e comunicação no nível local, regional e municipal, assim promovendo a educação continuada. (BRASIL, 2017).

5 METODOLOGIA

5.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

O estudo é descritivo, transversal e analítico para coleta dos dados;

5.2 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi submetido a Plataforma Brasil para obtenção de liberação do comitê de ética, com número de aprovação 2.683.046. Os participantes da pesquisa assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (TCLE) ou “Termo de Assentimento Livre e Esclarecido” (TALE) (Anexo II) após o completo entendimento dos objetivos, riscos e benefícios do estudo, tendo assegurado o direito ao sigilo e a sua retirada da pesquisa em qualquer momento, sem qualquer tipo de prejuízo, conforme pré-estabelecido pela resolução Nº 466 de 12 dezembro de 2012, que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, com o objetivo de garantir a bioética, autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, e também assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa. (BRASIL, 2012)

5.3 RISCOS

Risco mínimo, pois trata-se de um estudo em que não se realiza nenhuma intervenção ou modificação intencional nas variáveis fisiológicas ou psicológicas e sociais dos indivíduos que participam no estudo, utilizando-se de aplicação de questionários, considerando essa etapa minimamente invasiva à intimidade do indivíduo;

5.4 BENEFÍCIOS

Conhecer a população estudada, bem como identificar a utilização de tratamentos populares (com base em plantas medicinais) que podem apresentar estudos promissores para o tratamento da leishmaniose futuramente, trazendo assim, diversos benefícios para a população participante da pesquisa.

5.5 LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi realizada com base na aplicação de questionários na Regional de Saúde da Cidade de Pinheiro – MA, local onde os pacientes são diagnosticados, fazem visitas, recebem

orientações sobre o tratamento entre outros processos, ficando localizada na Avenida Getúlio Vargas S/N, Bairro Centro, Município Pinheiro - MA;

5.6 POPULAÇÃO

Pacientes com leishmaniose registrados na Regional de Saúde Cidade de Pinheiro – MA nos anos de 2018 a 2022. A população referente aos casos confirmados de leishmaniose para os anos de 2018 a 2022 foi de 82 casos, segundo dados do SINAN (2022). Participaram da pesquisa um total de 26 indivíduos, esse número se deu a partir dos critérios de inclusão e levando em consideração os critérios de não inclusão e dificuldades encontradas na pesquisa.

5.7 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Homens e mulheres maiores de 18 anos, diagnosticados com *Leishmania sp.*, registrados na Regional de Saúde Cidade de Pinheiro – MA;

5.8 CRITÉRIOS DE NÃO INCLUSÃO:

- Pacientes menores de 18 anos;

- Pacientes com caso confirmado de leishmaniose fora dos anos de foco na pesquisa (2018 a 2022);

- Pacientes que recusaram participar da pesquisa por diversos motivos (indisponibilidade de horário, locomoção e etc....)

5.9 COLETA E ANÁLISE DOS DADOS ETNOFARMACOLÓGICOS

A coleta de dados foi realizada no período de 2018 a 2022, por meio da busca ativa de pacientes registrados na regional de saúde de Pinheiro-Ma, os registros contendo o nome, localidade, contato de cada paciente e demais dados, são encontrados no sistema eletrônico da regional, sendo o acesso registro a profissionais do local, para isso contou-se com a colaboração de profissionais que já haviam concordado previamente com a realização da pesquisa. A partir da busca dos dados dos pacientes, foi realizado o contato com os mesmos por meio telefônico ou por meio da parceria com a secretaria de vigilância em saúde do município de cada paciente, onde estes realizaram o contato e foi apresentado a pesquisa, objetivos e feito o convite para participação dos indivíduos. Para a primeira etapa da investigação foi aplicado um questionário,

contendo perguntas com foco no uso popular medicinal de plantas, (ANEXO I). Aos participantes que referirem o conhecimento e uso medicinal de plantas, serão avaliadas como variáveis: a percepção pessoal da doença, nome (s) da (s) planta (s), a (s) forma (s) de preparação, a (s) parte (s) utilizada (s), forma e local de obtenção, origem da informação, cuidados no armazenamento e conservação da preparação, conhecimento sobre possíveis efeitos colaterais e contraindicação; além dos dados socioeconômicos para caracterização dos entrevistados. Para a análise dos dados obtidos, tabulação e mensurações numéricas, foi utilizado o Software Microsoft Excel 2016, por meio da estatística descritiva.

6 RESULTADOS

A amostra total foi de 26 questionários aplicados, entre os pacientes atendidos na regional de Pinheiro-MA nos anos de 2018 a 2022. Este número só foi possível devido à busca ativa dentro das comunidades que estão presentes na administração da regional de saúde de Pinheiro-MA, sendo caracterizado como amostra por conveniência. Dentre as dificuldades encontradas na obtenção dos dados para esta pesquisa, observou-se que muitos desses pacientes se encontram em movimento sazonal, onde muitos trabalham em áreas de garimpo ou em povoados distantes da sede da regional de saúde. Dificultando assim a localização dos pacientes e logo a aplicação dos demais questionários.

Entretanto, com o número e os relatos observados em cada questionário, foi possível inferir alguns pontos assertivos, a seguir será discutido as respostas das principais perguntas realizadas aos pacientes conforme questionário.

Com relação a caracterização sobre o sexo dos participantes da pesquisa, 62% dos pacientes são do sexo masculino e 38% do sexo feminino, conforme observado na tabela 1.

TABELA 1. APRESENTAÇÃO EM NÚMEROS (Nº) E PORCENTAGENS (%) DA CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA E ECONÔMICA DOS PARTICIPANTES DA PESQUISA

| SEXO | |
|---------------------------|-----|
| VARIÁVEL/CATEGORIA | Nº |
| | % |
| MASCULINO | 16 |
| | 62 |
| FEMININO | 10 |
| | 38 |
| TOTAL | 26 |
| | 100 |
| IDADE | |
| ENTRE 18 A 20 ANOS | 2 |
| | 8 |
| ENTRE 21 A 30 ANOS | 11 |
| | 42 |
| ENTRE 31 A 40 ANOS | 12 |
| | 46 |
| ENTRE 41 A 50 ANOS | 1 |
| | 4 |
| NÃO SABE/IGNORADO | 0 |
| | 0 |
| TOTAL | 26 |
| | 100 |
| RAÇA/COR | |
| PRETA | 18 |
| | 69 |
| BRANCA | 4 |
| | 16 |

| | | |
|---|----|-----|
| PARDA | 4 | 15 |
| NÃO SABE/IGNORADO | 0 | 0 |
| TOTAL | 26 | 100 |
| OCUPAÇÃO | | |
| LAVRADOR | 12 | 46 |
| PESCADOR | 8 | 31 |
| GARIMPEIRO | 2 | 7 |
| ESTUDANTE | 2 | 8 |
| DESEMPREGADO | 1 | 4 |
| OUTROS | 1 | 4 |
| NÃO SABE/IGNORADO | 0 | 0 |
| TOTAL | 26 | 100 |
| ESCOLARIDADE | | |
| ENSINO FUNDAMENTAL MAIOR COMPLETO (ATÉ A 8ª SÉRIE OU 9º ANO) ENSINO MÉDIO INCOMPLETO | 16 | 61 |
| ENSINO MÉDIO COMPLETO (ATÉ 3º ANO) SUPERIOR INCOMPLETO | 9 | 35 |
| ENSINO SUPERIOR COMPLETO | 1 | 4 |

| | | |
|-----------------------------|----|-----|
| NÃO SABE/IGNORADO | 0 | 0 |
| TOTAL | 26 | 100 |
| RENDIA | | |
| <1 SALÁRIO MÍNIMO | 20 | 77 |
| 1-2 SALÁRIO MÍNIMO | 6 | 23 |
| NÃO SABE/IGNORADO | 0 | 0 |
| TOTAL | 26 | 100 |
| ZONA DE HABITAÇÃO | | |
| RURAL | 24 | 92 |
| URBANA | 2 | 8 |
| IGNORADO | 0 | 0 |
| TOTAL | 26 | 100 |

Já no que diz respeito a caracterização sobre a idade dos participantes da pesquisa, 46% dos pacientes tem entre 31 a 40 anos, 42% entre 21 a 30 anos, 8% entre 18 a 20 anos e 4% entre 41 a 50 anos, conforme observado na tabela 1.

Sobre a caracterização da Raça/Cor dos participantes da pesquisa, 69% dos pacientes são da Raça/Cor Preta, 16% Branca e 15% Parda, conforme observado na tabela 3.

A respeito da caracterização da ocupação dos participantes da pesquisa, 46% eram lavradores, 31% pescadores, 8% estudantes, 7% garimpeiros, 4% desempregados e 4% Outros, conforme observado na tabela 1.

Sobre a caracterização da escolaridade dos participantes da pesquisa, 61% tinham o Ensino fundamental maior completo (Até a 8ª série ou 9º ano) Ensino médio incompleto, 65% Ensino médio completo (até 3º ano) / Superior incompleto e 4% o Ensino superior completo, conforme observado na tabela 1.

Com relação a caracterização da renda dos participantes da pesquisa, 77% recebem menos de 1 salário mínimo e 23% entre 1-2 salários mínimos, conforme observado na tabela 1.

Sobre a caracterização da zona de habitação dos participantes da pesquisa, 92% residem em zona rural e 8% em zona urbana, conforme observado na tabela 1.

Tabela 2. Apresentação em números (Nº) e porcentagens (%) do tipo de leishmaniose dos participantes da pesquisa

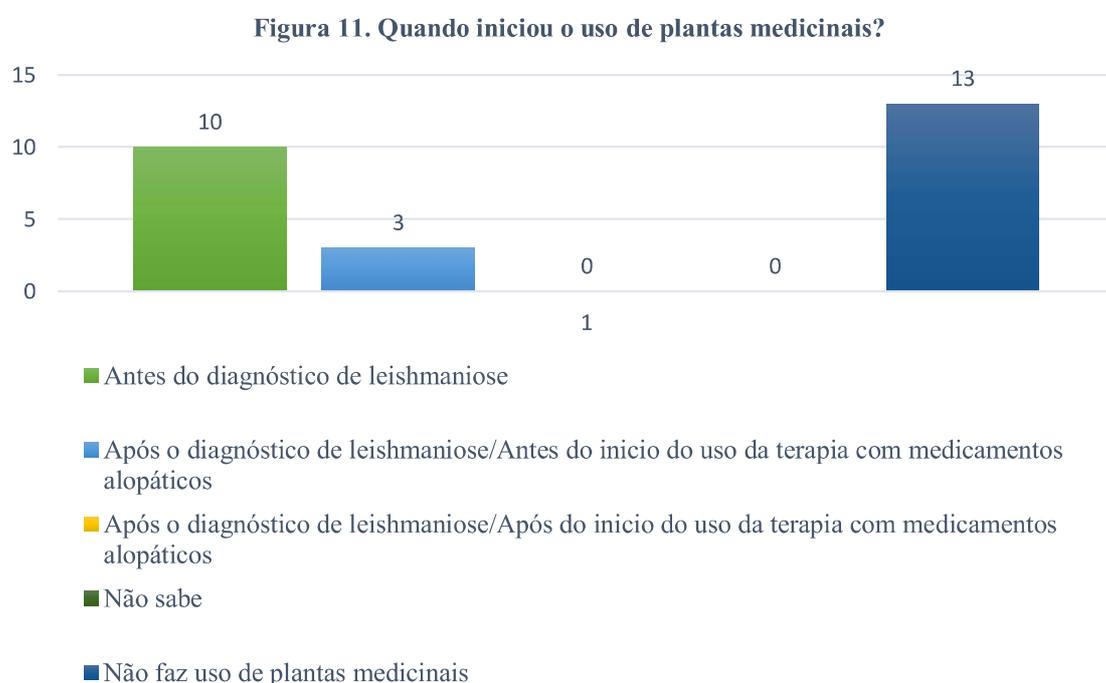
| <i>Variável/Categoria</i> | Nº | % |
|--|----|-----|
| <i>Leishmaniose Visceral (LV)</i> | 0 | 0 |
| <i>Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA)</i> | 26 | 100 |
| <i>Total</i> | 26 | 100 |

Quando questionados sobre o uso de plantas medicinais, dos 26 participantes, 13 (50%) responderam sim ao serem perguntados se usam ou já usaram plantas medicinais e 13 participantes (50%) responderam que não.

Tabela 3. Apresentação em números (Nº) e porcentagens (%) das respostas dos pacientes a pergunta: Usa ou já usou plantas medicinais?

| Variável/Categorias | Nº | % |
|---------------------|----|-----|
| Sim | 13 | 50 |
| Não | 13 | 50 |
| Total | 26 | 100 |

Ao se analisar quando iniciou o uso de plantas medicinais, 13 (50,0%) dos participantes marcaram a variável não faz uso de plantas medicinais, 10 (38,0%) afirmaram que era adeptos ao uso de plantas antes do diagnóstico de leishmaniose, e 3 (12,0%) começaram a utilizar após diagnóstico de leishmaniose/Antes do início do uso da terapia com medicamentos alopáticos



Ao se analisar quando parou o uso de plantas medicinais, encontrou-se: 54% não faz uso de plantas medicinais, 19% antes do diagnóstico de leishmaniose; 15% após o diagnóstico de leishmaniose/Antes do início do uso da terapia com medicamentos alopáticos; 4% após o

diagnóstico de leishmaniose/Após do início do uso da terapia com medicamentos alopáticos e 8% não sabe.

Tabela 4. Apresentação em números (Nº) e porcentagens (%) das respostas dos pacientes a pergunta: Quando parou de usar plantas medicinais?

| <i>Variável/Categorias</i> | Nº | % |
|---|-----------|----------|
| <i>Antes do diagnóstico de leishmaniose</i> | 5 | 19 |
| <i>Após o diagnóstico de leishmaniose/Antes do início do uso da terapia com medicamentos alopáticos</i> | 4 | 15 |
| <i>Após o diagnóstico de leishmaniose/Após do início do uso da terapia com medicamentos alopáticos</i> | 1 | 4 |
| <i>Não sabe</i> | 2 | 8 |
| <i>Não faz uso de plantas medicinais</i> | 14 | 54 |
| <i>Total</i> | 26 | 100 |

Quando questionados sobre as espécies utilizadas para fim medicinal, as espécies relatadas foram: Azeite de coco, Laranja, Alfazema, Capim cheiroso, Babosa, Cachoá, Alho, Chá de boldo, Óleo de girassol, Capeba, Mastruz, Azeite de coco babaçu, Massa de macaxeira, Chá de folha de goiabeira, óleo de copaíba.

Devido a variabilidade de plantas mencionadas, optou-se em realizar análise na literatura, a fim de identificar quais das amostras citadas poderia ter maior chance de ação contra leishmaniose.

Tabela 5. Variável/Categoria e número de citações das plantas mencionadas pelos participantes ao serem perguntados: Qual planta você usa ou já usou?

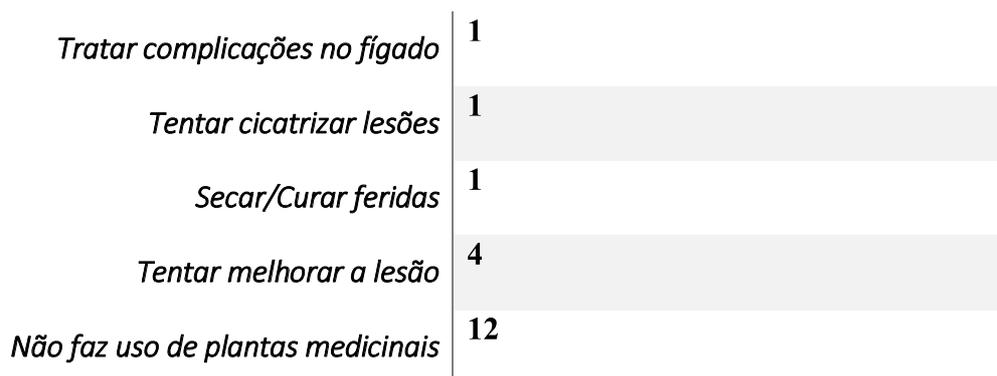
| <i>Variável/Categoria</i> | Número de citações |
|------------------------------|---------------------------|
| <i>Azeite de coco babaçu</i> | 2 |
| <i>Laranja</i> | 1 |
| <i>Alfazema</i> | 1 |

| | |
|----------------------------------|---|
| <i>Capim cheiroso</i> | 1 |
| <i>Babosa</i> | 2 |
| <i>Cachoá</i> | 1 |
| <i>Alho</i> | 2 |
| <i>Chá de boldo</i> | 1 |
| <i>Óleo de girassol</i> | 3 |
| <i>Capeba</i> | 2 |
| <i>Mastruz</i> | 2 |
| <i>Massa de macaxeira</i> | 1 |
| <i>Chá de folha de goiabeira</i> | 1 |
| <i>Óleo de copaíba</i> | 1 |

Ao serem questionados sobre a finalidade de utilização da espécie vegetal, em 46% não se aplica; 15% para melhorar a lesão; 7% usa como remédio; 8% usa para fins de tratamento; 8% usa tratar febre; 4% usa como curativo; 4% usa para tratar complicações no fígado (hepáticas); 4% usa para tentar cicatrizar lesões e 4% usa para secar/curar feridas.

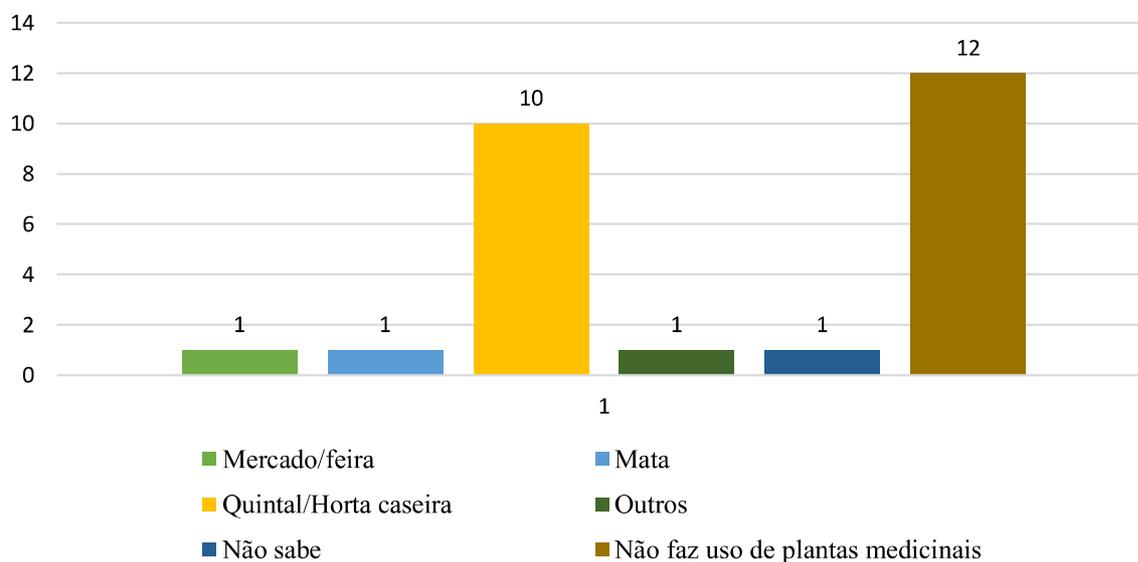
Tabela 6. Variável/Categoria e número de citações dos participantes ao serem perguntados: Com que finalidade usa ou já usou plantas medicinais??

| <i>Variável/Categoria</i> | Número de citações |
|----------------------------|---------------------------|
| <i>Como remédio</i> | 2 |
| <i>Para tratamento</i> | 2 |
| <i>Para tratar a febre</i> | 2 |
| <i>Realizar curativos</i> | 1 |



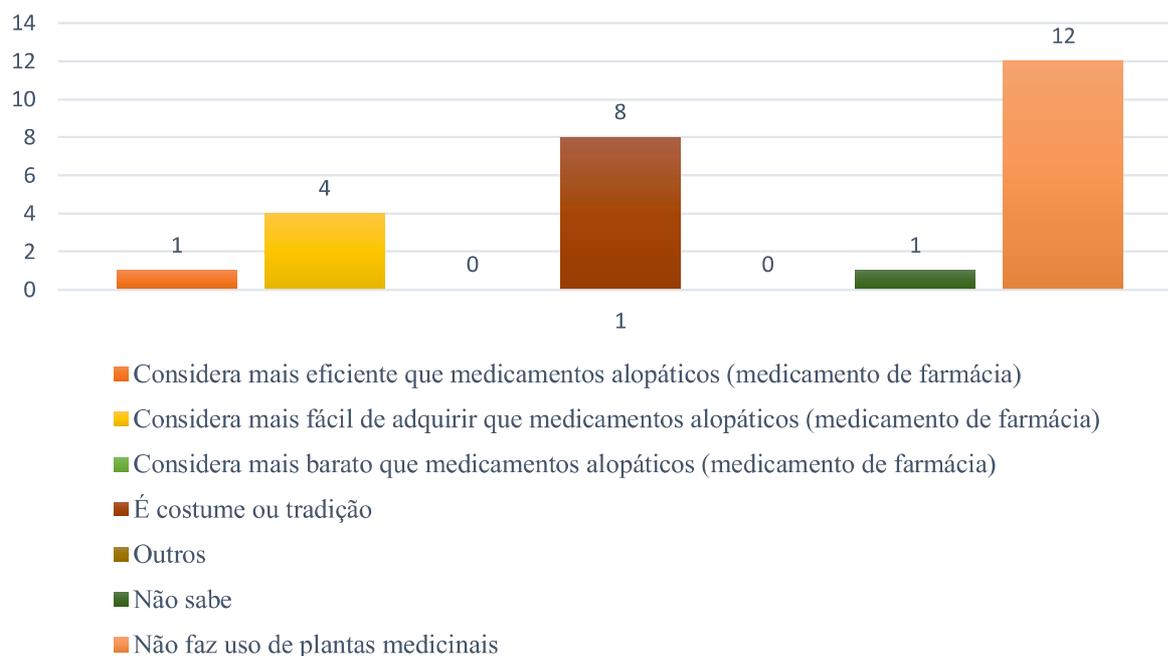
Quanto a forma de obtenção das plantas medicinais, 46% não faziam uso de plantas medicinais, 38% adquiriu no quintal/horta caseira, 4% no mercado/feira, 4% na feira, 4% outros e 4% não sabe.

Figura 12. Onde adquiriu a planta medicinal?



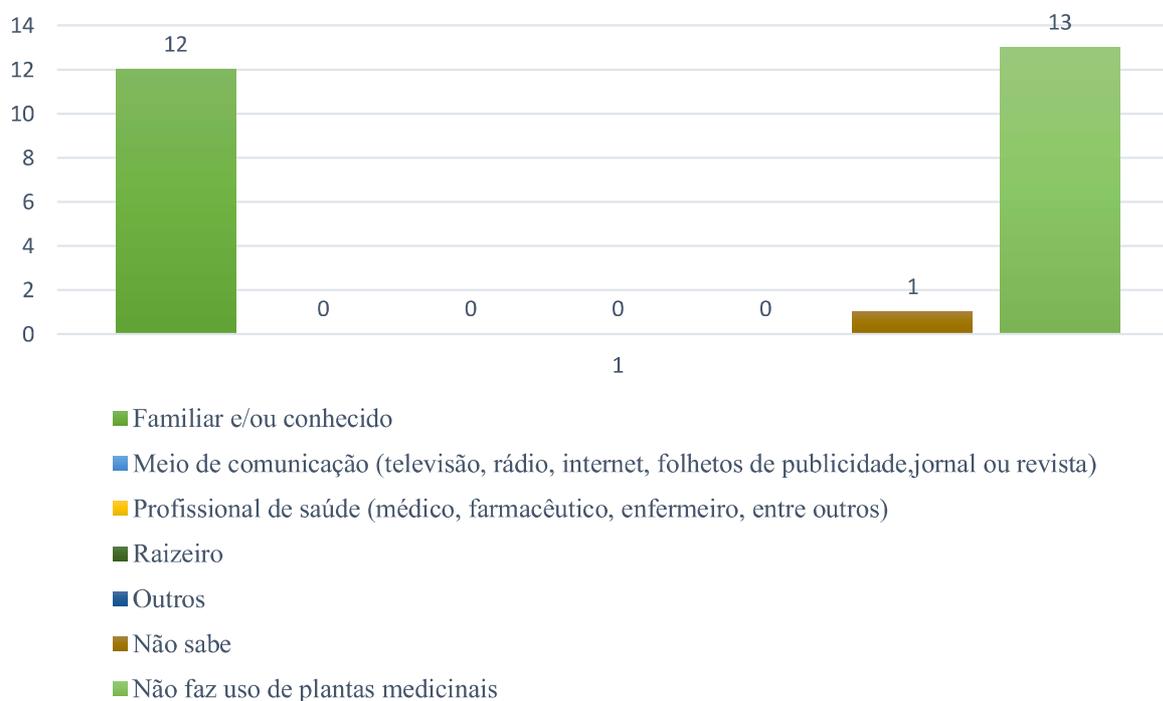
Na análise, por qual razão usa ou já usou planta medicinal, 46% não faz uso de plantas medicinais; 31% usa porque é costume ou tradição; 15% considera mais fácil de adquirir que os medicamentos alopáticos (medicamentos de farmácia); 4% considera mais eficiente que medicamentos alopáticos (medicamentos de farmácia) e 4% não sabe.

Figura 13. Por qual razão usa ou já usou plantas medicinais?



Por fim, na análise de quem indicou a planta medicinal, encontrou-se 50% não faz uso de plantas medicinais, 46% familiar e/ou conhecido e 4% não sabe.

Figura 14. Quem Indicou as plantas medicinais?



Abaixo na tabela 7 é possível observar a caracterização das principais espécies mencionadas pelos participantes da pesquisa, a seleção das plantas foi realizada conforme levantamento etnofarmacológico das espécies de maior relevância para o tratamento da

leishmaniose. Estão detalhas a família e nome científico, nome popular, parte utilizada, forma de uso, constituintes, propriedades terapêuticas, principais indicações e atividade leishmanicida de cada espécie.

Tabela 7. Caracterização das espécies: *Aloe Vera*, *Allium Sativum L.*, *Chenopodium Ambrosioides*, *Citrus Sinensis L.* Osbeck, *Copaifera reticulada ducke* e *Attalea speciosa*

| <i>Família/Nome científico</i> | <i>Nome popular</i> | <i>Parte utilizada</i> | <i>Forma de Uso</i> | <i>Constituintes</i> | <i>Propriedade terapêutica e principais indicações</i> | <i>Atividade Leishmanicida</i> |
|------------------------------------|--|----------------------------|---|--|---|--|
| <i>Liliaceae.</i> | | | | | | |
| <i>Aloe Vera</i> | Aloé, aloé-candelabro, aloé-do-natal, babosa-de-arbusto, caraguatá, caraguatá-de-jardim, erva-babosa, azebra, babosa | seiva das folhas | Uso Interno (Chá, suco, etc....) Uso Tópico (cataplasma, compressas, supositório, etc.) | Enzimas, aminoácidos essenciais e não essenciais, ácidos graxos, triglicérides, esteróis, sais e ácidos orgânicos, vitaminas (A, C, B1, B2, B5, B12), sais minerais. | Antiofálmica, vulnerária, vermífuga, cicatrizante. Queda de cabelo, caspa, combate a piolhos, inflamação, queimadura, eczema, erisipela, retite hemorroidal, entorse, contusão, dor reumática. | Atividade leishmanicida direta contra amastigotas e promastigotas, devido presença de agentes/substâncias leishmanicidas. (QUEIROZ, et al 2014; DUTTA, et al 2007) |
| <i>Allium Sativum L.</i> | Alho, alho-serpente, alho-bravo, alho-hortense, alho-manso, alho-ordinário e alho-do-reino. | Dente (bulbilho) Bulbos | Uso tópico (Macerações, aplicações locais, compressas, etc.) Uso interno (Chás, xarope, gotas, etc.) | Compostos sulfurados (alilina, ajoeno, alicina, tiosulfina), compostos não sulfurados (adenosina, frutanos, fração proteica, quercetina, saponinas, escordina etc.). | Expectorante, antigripal, desinfetante, anti-inflamatória, antibiótica, antisséptica, vermífuga, parasitos, picada de inseto, gripe, resfriado, tosse, rouquidão, arteriosclerose, hiperlipidemia, hipertensão arterial leve. | Atividade leishmanicida devido seu efeito imunomodulador, tem o potencial de inibir o progresso da infecção. (GAMBOA-LEON, 2007; GHAZANFARI, 2006) |
| <i>Chenopodiaceae.</i> | | | | | | |
| <i>Chenopodium Ambrosioides L.</i> | erva-de-santa-maria, erva-formigueira, mastruso, mentruz, mastruz. | Folhas e frutos | Uso Tópico, Uso oral, Suco, sumo, chá, extrato fluido, tintura, óleo essencial, uso | Antraglicósidos, derivados do ácido cinâmico, mucinas e pectinas, saponinas, amigdalina, ascaridol, | Antibacteriana, estomáquica, diurética, vermífuga, sudorífica, cicatrizante, tônica, digestiva, hipossecradora gástrica. Eczemas, úlceras, cólica, dor de estômago, angina, infecção | Atividade leishmanicida direta, devido a presença dos seus principais componentes químicos, inibindo a progressão da infecção. (MONZOTE, et al 2014; PATRICIO, et al 2008) |

7. DISCUSSÃO

A leishmaniose compreende uma doença zoonótica, que é causada por parasitos do gênero *Leishmania* capazes de infectar inúmeras células do organismo humano e levarem a diversas alterações clínicas (KAYE; SCOTT, 2011), que vão desde manifestações cutâneas, chegando a afetar órgãos vitais, com o baço, fígado e medula óssea (MALEKI et al., 2017; MANS et al., 2016).

Não é de hoje que as drogas disponíveis no mercado para o tratamento da leishmaniose, vem apresentando elevada toxicidade ao organismo dos indivíduos que fazem uso delas (BAPELA; KAISER; MEYER, 2017) podendo levar em alguns casos, resistência por parte do parasito, diversos estudos vêm sendo realizados a fim de encontrar novas alternativas para o tratamento da leishmaniose (SANDJO et al., 2016).

Com base nesse pressuposto, vem se realizando diversos estudos específicos a respeito do uso de compostos oriundos de plantas, em que podem apresentar substâncias com bons resultados (SANTOS et al., 2016).

De acordo com os dados dos resultados desta pesquisa, a maioria dos participantes eram do sexo masculino. E um estudo realizado por BISPO, S.M.R. et al. 2022 tanto na LV quanto na LTA o sexo masculino foi o mais acometido, assim como encontrado neste estudo.

Os participantes tinham entre 31 a 40 anos majoritariamente, encontrado também em outros estudos, como um estudo realizado por ARAÚJO, et al. 2020, a maioria dos casos ocorreram em indivíduos com idade entre 30 a 45 anos, semelhante ao encontrado nesta pesquisa.

A raça/cor predominante foi a preta, destaque para o local de residência deles que foram predominantemente a zona rural. Segundo Guerra-Silveira e Abad-Franch (2013), fatores comportamentais, que representam risco de exposição às espécies transmissoras dos parasitos causadores da LT, como a realização de atividades agrícolas, frequentes principalmente na população masculina. Segundo o estudo de Valero e Uriarte (2020), atividades laborais, como o trabalho em áreas rurais, também são fatores associados a ocorrência das leishmanioses.

Com relação a escolaridade, os participantes apresentaram escolaridade mínima e vivem com menos de 1 salário mínimo em sua maioria, esses fatores socioeconômicos e sociodemográficos podem interferir diretamente na incidência e prevalência da leishmaniose em determinada localidade e população. Conforme BISPO, S.M.R. et al. 2022, ambas as leishmanioses apresentaram os maiores números de casos no mesmo nível educacional, frequente em indivíduos com ensino fundamental incompleto ou sem escolaridade. O mesmo foi observado num estudo de PINTO et al., 2019, onde a doença se manifestou mais em indivíduos com menor escolaridade, onde no estado do Maranhão 41% dos acometidos pela LTA não chegaram a concluir o ensino fundamental. Esse cenário reforça que uma população bem informada sobre a doença, amplia e colabora para a promoção de saúde e prevenção da leishmaniose. Segundo um estudo de Valero e Uriarte (2020), condições precárias de vida e de extrema pobreza, condições de moradia, como carência de serviços de esgoto, abastecimento de água, coleta de lixo e presença de animais, são significativamente associados ao alto risco de LV e LTA.

Metade dos participantes fazem uso de plantas para o tratamento da leishmaniose, indicando assim o quanto as práticas populares para o tratamento são presentes, percebemos também que existe uma ampla variedade de plantas que são usadas pelos mesmos, como a Laranja, Alfazema, Capim cheiroso, Babosa, Cachoá, Alho, Chá de boldo, Óleo de girassol, Capeba, Mastruz, Azeite de coco babaçu, Massa de macaxeira, Chá de folha de goiabeira e o óleo de copaíba, apresentando uma grande diversidade de finalidade, os participantes relataram que encontram mais facilidade em adquirir as plantas, a grande maioria encontra-as em seus quintais/hortas caseiras e utilizam por ser costume ou tradição ou até mesmo por ser mais fácil de adquirir em comparação com os medicamentos de farmácia, trazendo uma discussão interessante que é a questão da acessibilidade que os produtos naturais oferecem.

Abaixo estão descritas por meio do levantamento etnobotânico, as plantas mencionadas pelos participantes desta pesquisa, após seleção das espécies mais relevantes para o tratamento da leishmaniose.

7.1 Levantamento das atividades biológicas associadas as PLANTAS MEDICINAIS de maior relevância para o tratamento anti-Leishmania

Uma das plantas mencionadas durante esta pesquisa (conforme a Tabela 5) foi o Azeite de coco babaçu/babaçu, que tem por nome científico *Attalea speciosa* Mart. Essa espécie vegetal é conhecida popularmente como “babaçu, agassu, bagassu, buassu, guaguassu, oauassu e coco de macaco” (CORRÊA, 1984). O babaçu é tido como o maior artefato oleífero nativo do mundo. É um dos principais produtos extrativos do Brasil, contribuindo significativamente para a formação da renda interna de alguns estados, como por exemplo o Maranhão. (EMBRAPA, 1984, IBGE 2015).

De acordo com dados etnobotânicos o babaçu é utilizado regionalmente como alimento e também como medicamento popular, para tratamento de inflamações, feridas crônicas, úlceras, cólicas e ulcerações de pele, assaduras e vulvovaginites (SOUZA et al, 2011).

Um estudo realizado por SILVA, M.C. P da (2017), realizado a partir de micropartículas de babaçu, com o objetivo de avaliar a ação imunomodulador na polarização de macrófagos e seu efeito anti-leishmania, onde obteve-se como resultado a indicação de que as micropartículas do babaçu podem ser fortes candidatas ao desenvolvimento de novos produtos, devido aos seus efeitos imunomoduladores na polarização de macrófagos infectados com *L. Amazonensis* e também pela potencialização da atividade anti-leishmania tanto para formas promastigotas como amastigotas. Estimulando novos estudos quanto aos seus efeitos sobre células humanas in vitro e em modelo animal da leishmaniose in vivo. Um estudo que indica que o uso do babaçu pode servir como protótipo de novas drogas a serem utilizadas no tratamento contra a leishmaniose tegumentar (SILVA, M.C.P da, 2017).

Outra planta mencionada nesta pesquisa, foi a *Citrus sinensis* L. Osbeck, nomes populares, parte utilizada da planta, uso e principais ações estão descritas na tabela 7. Ela apresenta uma variedade de compostos fitoquímicos no seu fruto/folhas, como a sacarose, frutose e glucose; ácidos orgânicos (principalmente ácido cítrico, málico e isocítrico); carotenóides, como xantofilas e carotenos; vitaminas tais como a vitamina C, A, B1, B6 e B3; compostos aromáticos, incluindo vários ésteres, álcoois, cetonas, lactonas e voláteis hidrocarbonetos, e polifenóis, tais como hidroxicinâmico ácido e flavonoides. Os flavonoides, também conhecido como Bioflavonóides são compostos por diversos ativos fitoquímico dentre eles se destaca as antocianinas e os flavononas, que estão presentes no extrato da espécie em no mínimo 90%. Estudos indicam que esses ativos são responsáveis por limitar o ganho de peso corporal, melhorar a sensibilidade à insulina e, diminuir os níveis séricos de triglicérides e de colesterol total. Além destes o *Citrus sinensis* apresenta atividades anticâncer, anti-

inflamatórios e cardioprotetores, além da atividade antioxidante e sua habilidade em modular algumas enzimas chave. (PLANTAMED, 2012)

Conforme o estudo de GARCIA, A.R et al (2017), quatro extratos brutos extraídos a partir da *C. sinensis* utilizados em testes para determinar o efeito antileishmania *in vitro* contra *L. amazonensis*, A viabilidade de promastigotas de *L. amazonensis* após tratamento com CH, CD/Et e CEA. CEt/W não foi ativo contra os parasitos. Observou-se uma atividade antileishmania dose-dependente para os extratos de CH, CD/Et e CEA. Seus resultados demonstram que os extratos de CH, CD/Et e CEA apresentaram atividade leishmanicida. CH e CD/Et apresentam a maior atividade anti-leishmanicida observada no presente estudo com valores de IC50 de 25,91 e 54,23 µg/mL, respectivamente. De fato, *C. sinensis* tem sido descrita como uma fonte interessante de agentes antimicrobianos.

SHARMA, N; TRIPATHI, A (2006), relatam em estudos anteriores o potencial antileishmania de extratos de *C. sinensis*. Os extratos hexano (CH) e diclorometano/etanol (CD/Et) apresentaram atividade antileishmanicida contra promastigotas e amastigotas intracelulares de *L. amazonensis*. Além disso, os extratos apresentaram efeito citotóxico no mesmo nível do fármaco de referência que é o Glucantime. No entanto, mais investigações serão necessárias para estabelecer a(s) substância(s) bioativa(s) encontrada(s) em CH e CD/Et. Sendo assim, este estudo destaca a investigação de *C. sinensis* como fonte promissora de agentes antileishmania.

Outra espécie mencionada, foi a *Chenopodium ambrosioides L*, algumas informações da planta, como nome popular, parte utilizada da planta e ações estão descritas na tabela 7.

Ela é pertencente ao gênero *Chenopodium* e família *Chenopodiaceae*, e é amplamente distribuída em todo o mundo (RAMOS; SOLEDADE; BAPTISTA, 2011; DA SILVA, et al., 2018). Apesar de ser conhecida principalmente pela sua atividade anti-helmíntica (FENALTI; 2016), ela apresenta outras atividades, como ações contra malária, ação anti-inflamatória crônica e antifibrótica (CYSNE et al., 2016; SOUZA; 2014), potencial antiedematogênico, atividade antioxidante, efeito antitumoral (BARROS, 2013; (PEREIRA et al., 2015) e atividade leishmanicida (BEZERRA et al., 2006; PATRÍCIO et al., 2008; MONZOTE et al., 2014). Diversos compostos bioativos foram encontrados em *Chenopodium ambrosioides*, incluindo compostos fenólicos, ácidos graxos insaturados, tocoferóis e alguns açúcares (BARROS, 2013). Além disso, essa espécie é abundante em flavonoides (rutina, quercetina e crisina) e terpenos (KIUCHI et al., 2002; JIN-HUI, 2005; AJAIB, 2016; JESUS et al., 2018).

MONZOTE, L et al (2014), em seu estudo realizaram uma comparação com relação a atividade contra a leishmaniose cutânea *in vivo* do óleo essencial de *C. Ambrosioides* e seus principais componentes químicos. A respeito do efeito antileishmanicida, o óleo essencial impediu o desenvolvimento da lesão comparado com animais não tratados. Além disso, a eficácia do óleo essencial também foi estatisticamente superior em comparação com a Glucantime®, medicamento de referência para o tratamento da leishmaniose.

Demonstrando assim, que o óleo essencial de *C. ambrosioides* inibe a progressão da infecção por leishmaniose tanto *in vitro* quanto *in vivo*. O óleo essencial apresentou concentração inibitória mínima e valores de EC50 de 27,82 e 3,74 g/mL, respectivamente, contra promastigotas de *L. amazonensis*. Apresentou atividade direta contra as formas extracelulares do parasita, inibindo o crescimento em 87,4% a 100 g/mL. *C. ambrosioides* também exibiu efeitos leishmanicidas *in vitro* contra promastigotas de *L. amazonensis*. (MONSOTE, L et al 2014)

Além disso, PATRÍCIO, F.J et al (2008), sugeriram que o tratamento com extratos hidroalcoólicos desta planta pela via intralesional não só afeta os mecanismos reguladores que controlam a disseminação de *L. amazonensis*, mas também parece ter um efeito leishmanicida direto. Trabalhos anteriores demonstraram que *C. ambrosioides* tem a capacidade de recrutar macrófagos e afetar ainda mais a ativação de macrófagos, que é fundamental para o controle da *Leishmania*, através da indução de óxido nítrico. (BEZERRA et al., 2006; PATRÍCIO et al., 2008; MONZOTE, L et al., 2014)

Outra planta identificada na pesquisa, a *Aloe Vera*, os nomes populares, parte utilizada da planta, uso e principais ações estão descritas na tabela 7.

Ela apresenta em seus constituintes químicos: polissacárido (glucose); prostaglandinas (ácidos gordos cíclicos e oxigenados); outros ácidos gordos (gama-linoleico); prostaglandinas; enzimas (amilase); antraquinonas (aloína); aminoácidos essenciais (lisina, isoleucina, fenilalanina, valina, leucina, metionina, triptofano e teonina); aminoácidos não essenciais (ácido aspártico, ácido glutâmico, alanina, prolina, histidina, serina, glicina, arginina, tirosina); vitaminas (vitaminas A, B1, B5, B6, B12, C, E); sais minerais (cálcio, fósforo, cobre, ferro, magnésio, manganês, potássio, sódio, titânio, zinco, iodo, enxofre, níquel, boro). Barbalodina; aloquinodina; emodina; aloetina; ácido pícrico; resinas. Apresenta as seguintes propriedades medicinais adstringente, anestésica, anticancerígena, anti-hemorrágica, antiinflamatório, antioftálmica, anti-prurítico, anti-séptica, antitóxico, bactericida, cicatrizante, colerética,

dilatadora capilar, emoliente, estimulante granulatório, fungicida, hidratante, limpador natural, proteolítico, virucida, vulnerária. (PLANTAMED, 2012)

Em um estudo realizado por QUEIROZ, A.C. de et al (2014) foi investigada a atividade leishmanicida de cinco espécies de plantas utilizadas na medicina popular no Brasil, entre elas a *Aloe vera* L. também apresentou atividade contra a leishmaniose, exibindo atividade direta contra formas promastigotas.

As atividades dos extratos vegetais aquosos contra a replicação extracelular de *L. amazonensis* foram avaliadas usando ensaios *in vitro*, que indiretamente medem o efeito contra formas intracelulares de *Leishmania*. A *A. vera* e *C. ambrosioides* (Duas das plantas mencionadas nesta pesquisa), exibiram atividade direta contra formas extracelulares; as porcentagens observadas de inibição do crescimento foram 75,6% e 82,1%, respectivamente, a 100 g/ml. DUTTA, A et al (2007), demonstraram em seu estudo que, a incubação de promastigotas com exsudato foliar de *A. vera* causa a morte de promastigotas por meio de um mecanismo semelhante à apoptose de metazoários. No entanto, as vias de indução e/ou execução diferiram em nível molecular porque o efeito leishmanicida induzido por exsudato foliar de *A. vera* não envolveu caspases e proteases principais, aumento do Ca²⁺ citosólico ou geração de espécies reativas de oxigênio. Além disso, o exsudato foliar de *A. vera* também aumenta a produção de óxido nítrico. O óxido nítrico causa extensa fragmentação do DNA nuclear tanto em amastigotas axênicos quanto intracelulares de *L. amazonensis*, e este sinal de fragmentação é regulado por proteases não caspase do proteossoma.

Através desse estudo de DUTTA, A et al (2007) foi possível observar a atividade leishmanicida *in vitro* contra promastigotas (82,9% de inibição de crescimento a 100 g/mL) e amastigotas (26,1% de inibição de crescimento a 10 g/mL) respectivamente. Foi demonstrada a presença de alcaloides, triterpenos, cianidinas, proantocianidinas, taninos e saponinas no exsudato foliar de *A. vera*. Alcaloides, triterpenos e compostos semelhantes a saponinas individualmente e sinergicamente têm atividade leishmanicida. Concluindo, que os dados dessa pesquisa indicam que a *A. vera*, por meio de sua atividade leishmanicida direta, que pode ser aumentada pela ativação de macrófagos do hospedeiro, é um agente anti-*Leishmania* eficaz que merece mais investigações farmacológicas.

O *Allium sativum* L., outra planta também mencionada nesta pesquisa, nomes populares, parte utilizada da planta, uso e principais ações estão descritas na tabela 7. Apresenta as seguintes propriedades químicas: ácido alfa-aminoacrilico; ácido fosfórico livre; ácidos sulfúrico; ajoeno açúcares; alil; alil-propil; aliína; aliinase; aminoácidos (ácido glutamínico,

argenina, ácido aspártico, leucina, lisina, valina); citral; desoxialiina; dissulfeto de dialila; dissulfeto de dietila; felandreno; galantamina; geraniol; heterosídeos sulfurados; insulina; inulina; linalol; minerais (manganês, potássio, cálcio, fósforo, magnésio, selênio, sódio, ferro, zinco, cobre); nicotinamida; óleo essencial; óxido dialildissulfeto; polissulfeto de dialila; prostaglandinas A, B e F; proteínas; quercetina; sulfetos de vinil; trissulfeto de alila; vitaminas (A, B6, C, ácido fólico, pantotênico, niacina). (PLANTAMED, 2012)

Apresenta como propriedades medicinais, ações: amebicida, antiagregante plaquetário, antiasmática, antibiótico, antifúngica, antigripal, anti-hipertensiva, antiinflamatório, antimicrobiana, anti-reumática, anti-séptica, antitóxica intestinal, antitrombóbota, antiviral, digestiva, bactericida, bactericida intestinal, carminativa, depurativo do sangue, desinfetante, digestiva, diurética, emoliente, estimulante, excitante da mucosa estomacal, expectorante, febrífugo, hepatoprotetora, hipogluceante, hipolipemiante (inibe a síntese de colesterol e triglicerídeos), hipoviscosizante (reduz a viscosidade plasmática); odontálgica, rubefascente enérgico, sudorífera, vasodilatadora periférica, vermífuga (solitária e ameba). (PLANTAMED, 2012)

O *Allium sativum L.*, representa uma das plantas que estão presentes nos registros da Relação Nacional de plantas medicinais de interesse ao SUS (RENISUS) (MANS, D.R.A et al., 2016; MOREIRA, R.C.R et al., 2002).

Esta planta, tem demonstrado atividade contra a infecção por *L.mexicana*, através de um efeito imunomodulador que induz uma resposta do tipo Th1, aumento de INF- γ e estimulação da produção de óxido nítrico (NO) em macrófagos, que impedem o progresso da infecção. (GAMBOA-LEON, M.R. et al., 2007) Esses resultados apresentam grande consistência em outros estudos, como o de GHAZANFARI, T et al., 2006 e WABWOBA, B. W et al., 2010) nos quais o extrato de *A.sativum* também mostrou um efeito inibitório contra a infecção por outras espécies de Leishmania (GHAZANFARI, T; HASSAN, Z.M;KHAMSIPOUR, A. 2006; WABWOBA, B.W et al.,2010)

Estudos realizados por GAMBOA-LEON, R e colaboradores, mostraram o uso da planta inteira ou do bulbo do *Allium sativum L.* (alho) em que não se observou a progressão da lesão para necrose em ratos, demonstrando atividade leishmanicida (GAMBOA-LEON, R et al.,2014; MANS et al., 2016).

Outra planta mencionada pelos participantes da pesquisa, foi a *Copaifera reticulada Ducke* (Fabaceae-Caesalpinioideae), nomes populares, parte utilizada da planta, uso e

principais ações estão descritas na tabela 7. Apresenta as seguintes propriedades medicinais: analgésico, antibiótico, antiinflamatório, anti-séptico, antitético, antihelmíntico, antitumoral, balsâmico, cicatrizante, gastroprotetor, hipotensivo, trypanocidal. (MARTINS-DA-SILVA; PEREIRA e LIMA, 2008).

O uso do óleo de copaíba para o tratamento de leishmaniose em países da América do Sul, incluindo Brasil, Peru e Guiana, é citado em artigos sobre etnofarmacologia. A atividade anti-leishmania de óleos provenientes de nove espécies de copaíbas foi avaliada em promastigotas e amastigotas axênicas de *L. amazonensis*, o mais ativo sendo aquele de *C. reticulada*, obtido a partir de um espécimen do estado do Pará que apresentou valores de CI50 de 5,0 µg/mL em promastigotas e 15,0 µg/mL em amastigotas axênicas. A análise deste óleo por CG-EM mostrou um teor de 78,2% de sesquiterpenos, aos quais se atribui a atividade leishmanicida, com predominância do β-cariofileno (40,9%). Em amastigotas intracelulares a CI50 foi de 20,0 µg/mL, e este óleo não afetou a viabilidade de macrófagos peritoneais na concentração de 500 µg/mL (SANTOS et al., 2008).

Segundo um estudo realizado, a atividade *in vivo* do óleo de *Copaifera martii*, coletado de uma árvore em Tapará, estado do Pará, foi avaliada em ratos BALB/c infectados por *L. amazonensis*, por tratamento tópico, injeções intramusculares e subcutâneas, e por via oral, em comparação com Glucantime. O tratamento oral com o óleo reduziu significativamente o tamanho das lesões ($1,1 \pm 0,4$ mm) em comparação com o efeito em ratos não tratados ($4,4 \pm 1,3$ mm). O principal efeito ultraestrutural observado foi intumescimento mitocondrial. Nos ensaios *in vitro* também se observou um aumento na permeabilidade da membrana plasmática e despolarização da membrana mitocondrial. Os autores consideram que, embora o mecanismo de ação desta oleoresina não seja ainda claro, os resultados destes estudos indicam que o óleo de copaíba pode representar uma nova droga mais segura, de baixo custo, de administração mais simples (via oral) para o tratamento da leishmaniose cutânea (SANTOS et al., 2011).

8 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, com base nos resultados desta pesquisa, é notório a grande necessidade de desenvolver novas formas de tratamento para a leishmaniose, a pesquisa mostrou através da aplicação dos questionários e do levantamento etnofarmacológico das plantas mais mencionadas pelos participantes, que o tratamento popular a base de produtos naturais utilizado por leigos pode trazer resultados promissores no tratamento da leishmaniose.

Foi evidenciado nesta pesquisa que metade dos participantes faziam uso de produtos naturais, sendo as principais plantas em uso, o azeite de coco, Laranja, Alfazema, Capim cheiroso, Babosa, Cachoá, Alho, Chá de boldo, Óleo de girassol, Capeba, Mastruz, Azeite de coco babaçu, Massa de macaxeira, Chá de folha de goiabeira e o óleo de copaíba. E conforme os dados da literatura, a Babosa (*Aloe Vera*), o Alho (*Allium Sativum L.*), o Mastruz (*Chenopodium Ambrosioides*), a Laranja (*Citrus Sinensis*), o Óleo de copaíba (*Copaífera reticulada ducke*) e azeite de coco babaçu (*Attalea speciosa*), foram as que apresentaram maiores potenciais para o tratamento da leishmaniose.

O tratamento da leishmaniose feito a partir de produtos naturais de origem vegetal vem apresentando conforme os estudos apresentados nesta pesquisa, um grande potencial devido a sua diminuição sobre os efeitos tóxicos ao organismo, a sua elevada efetividade sobre o tratamento, é um meio de tratamento mais acessível tanto para os estudiosos, quanto para os indivíduos que se beneficiam de diversas plantas como foi mencionado pelos participantes desta pesquisa, além de ser mais sustentável, em comparação com o tratamento utilizado com as drogas convencionais.

Entretanto, apesar dos avanços em pesquisas, é fundamental o prosseguimento dos estudos existentes e a necessidade de novos estudos sobre os mais amplos compostos bioativos encontrados em produtos naturais, sempre visando a segurança, qualidade de vida e melhores resultados sobre o tratamento dos pacientes com a leishmaniose.

REFERÊNCIAS

ABEBE, T. et al. **Local increase of arginase activity in lesions of patients with cutaneous leishmaniasis in Ethiopia.** PloS Negl Trop Dis., v.6: e1684. 2012.

ALBUQUERQUE, L.W.N. **Avaliação da atividade leishmanicida de plantas medicinais de interesse ao Sistema Único de Saúde.** Universidade Federal de Alagoas-UFAL, Maceió-AL, 2020.

ALTA. **Leishmanioses.** Disponível em: <https://saude.es.gov.br/Media/sesa/NEVE/LLEISHMANIOSES.pdf>. Acesso: 06 Abr de 2022.

ARAÚJO, D.B. DA. S et al. **Perfil sociodemográfico da leishmaniose tegumentar americana em Almenara – Minas Gerais.** Revista PUBVET. v.14, n.3, a525, p.1-6, 2020. Disponível em: <http://www.pubvet.com.br/artigo/6605/perfil-sociodemografico-da-leishmaniose-tegumentar-americana-em-almenara-ndashnbspminas-gerais>. Acesso em: 22 de Nov de 2022.

BAPELA, M. J.; KAISER, M.; MEYER, J. J. M. **South African Journal of Botany Antileishmanial activity of selected South African plant species.** South African Journal of Botany, v. 108, p. 342-345, 2017.

BARRAL, A. et al. **Leishmaniasis in Bahia, Brazil: evidence that Leishmania amazonensis produce a wide spectrum of clinical disease.** American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 44, p. 536-546, 1991.

BARRAL, A.; BARRAL-NETTO, M. **Aspectos imunológicos da leishmaniose cutânea difusa (LCD).** Gazeta Médica., Bahia, v. 79, n. 3, p. 35-39, 2009.

BARRAT, G; BRETAGNE, S. **Optimizing efficacy of amphotericin B through nanomodification.** International journal of nanomedicine 2 (3), 301, 2007.

BARROS, C. NOVAES DE. **Perfil Epidemiológico das leishmanioses Tegumentar e Visceral na XI gerês no período de 2007 a 2010.** Fundação Oswaldo Cruz, Recife-PE, 2010.

BARROS, L. et al. **Bioactivity and chemical characterization in hydrophilic and lipophilic compounds of Chenopodium ambrosioides L.** Journal of Functional Foods, v. 5, n. 4, p. 1732- 1740, 2013.

BASANO, S.A.; CAMARGO, L.M.A. **Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle.** Revista Brasileira de Epidemiologia. Vol. 7, Nº 3, 2004

BASTOS, M.M.; BOECHAT, N.; HOELZ, L.V.B.; OLIVEIRA, A.P. DE. **Quimioterapia Antileishmania: Uma Revisão da Literatura.** Revista Virtual de Química, 8 (6), 2072-2104, 2016.

BATES, P.A. **Leishmania sand fly interaction: progress and challenges.** PMC. Current Opinion in Microbiology, v. 11, p.340-344. USA. 2008.

BATISTA, E.A.; VIEIRA, V.C.L; SILVA, A.A. **Perfil epidemiológico dos casos de Leishmaniose tegumentar americana no Município de Sarandi - Paraná.** Revista UNINGÁ Review, Paraná/PR, Vol.22,n.1,pp.10-13, 2015.

BEZERRA, J. L. et al. **Evaluation of the in vitro leishmanicidal activity of medicinal plants.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 16, p. 631-637, 2006.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. **Leishmaniose. Ministério da saúde-Fundação Oswaldo Cruz.** 2007. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/dicas/126leishmaniose.html>. Acesso em: 06 Abr de2022.

BISPO, M. R.S et al., **Caracterização epidemiológica e análise espaço-temporal dos casos de leishmaniose visceral e tegumentar em Alagoas, Brasil.** Diversitas Journal, [S. I], v.7, n.3, 2022. DOI: 10.48017/dj.v7i3.2078. Disponível em: <https://doi.org/10.48017/dj.v7i3.2078>. Acesso em: 22 nov. 2022.

BIZZETI, M. et al. **Valutazione dell'efficacia dell'associazione ibafloxacinmetronidazolo nella terapia della leishmaniosi canina: Studio preliminare.** Annali Facoltà di Medicina Veterinaria, v.61, p. 171-179, 2006.

BONIFACE, P. K.; FERREIRA, E. I. **Flavonoids as efficient scaffolds: Recent trends for malaria, leishmaniasis, Chagas disease, and dengue.** Phytotherapy Research, v. 33, n. 10, p. 2473–2517, 2019.

BORGES, J.C; RAMOS, A. dos S; SANTANA, L.M.B; SILVA, G.C de L. **Potencial terapêutico leishmanicida de produtos naturais contra leishmania amazonenses.** Universidade Estadual da Paraíba (UEPA), Paraíba/JP, 2017. Disponível em: [www. Conbracis.com.br](http://www.Conbracis.com.br) Acesso em 01 de Set de 2022.

BURZA, S; CROFT, S.L; BOELAERT, M. **Leishmaniasis-authors' reply**. The lancet 393(10174), 872-873,2019.

BRAGA, E.A et al. **O uso correto da planta medicinal mastruz (Chenopodium Ambrosioides)**. In: Conexão Unifametro 2019 - Fortaleza- CE, 2019. Disponível em: <<https://www.doity.com.br/anais/conexaounifametro2019/trabalho/123937>>. Acesso em: 17/12/2022 às 11:06

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose tegumentar**. Departamento de Vigilância em Saúde. Brasília/DF, 2007.

BRASIL, Ministério da saúde. **ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 04 de 18 de junho de 2014. Determina a publicação do Guia de orientação para registro de Medicamento Fitoterápico e registro e notificação de Produto Tradicional Fitoterápico**. Departamento de Vigilância em Saúde. Brasília/DF, 2014.

BRASIL, 2014b. Ministério da Saúde. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral**. Departamento de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde**. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília/DF, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Casos confirmados de Leishmaniose Tegumentar, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas**. Brasília/DF: SINAN/SVS/MS, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Casos confirmados de Leishmaniose Visceral, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas**. Brasília/DF: SINAN/SVS/MS, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde, 2020. **Leishmaniose tegumentar**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/ptbr/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-tegumentar-lt>. Acesso em: 15/10/2022.

BRASIL. Ministério da Saúde, 2020. **Leishmaniose visceral**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral>. Acesso em: 15/10/2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar.** 1. ed. Brasília/DF: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Casos confirmados de Leishmaniose Tegumentar, Brasil, Grandes Regiões e Unidades Federadas.** Brasília/DF: SINAN/SVS/MS, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Conselho Nacional de saúde. Resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012.** Brasília/DF, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana.** 2ªed. Brasília/ DF, 2007.

BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico: Doenças Tropicais Negligênciadas.** Número Especial, Brasília/DF, Mar. 2021

BRASIL. Ministério da saúde. **Manual da Vigilância da Leishmaniose Tegumentar. TRANSMISSÍVEIS, D. D. V. D. D. Brasil:** Ministério da Saúde. 1: 189 p. 2017.

BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de vigilância Sanitária-ANVISA. Farmacopeia Brasileira. **Formulário de fitoterápicos,** 1ª Ed., ANVISA, 2011. 119 p. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira> Acesso em: 06 out. 2022.

BRAY, D.P; HAMILTON, J. G.C. **Insecticide-impregnated netting as a potential tool for long-lasting control of the leishmaniasis vector lutzomya longipalpis in animal shelters.** Parasites & Vectors, 6 (1): 133, 1-7, 2013.

CALIXTO, J.B. **Biological activity of plant extracts: novel analgesic drugs.** Expert Opinion on Emerging Drugs, 2:261- 279, 2001.

CALDWELL, R. W. et al. **New trifluoromethyl triazolopyrimidines as anti-plasmodium flaciparum agentes.** Molecules, Basel, v. 17, n. 7, p. 8285-8302. 2012.

CARRARA, V. S. et al. **Antileishmanial activity of amides from Piper amalago and synthetic analogs.** Revista Brasileira de Farmacognosia, [s.l.], v. 23, n. 3, p.447-454, maio 2013.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTIONS-CDC. **Leishmaniasis**. DPDx-Laboratory identification of parasites of public health concern. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/leishmaniasis/index.html> Acesso em: 07 nov. 2022

COLOTTI, G; ILARI, A. **Polyamine metabolism in leishmania: from arginine to trypanothione**. Amino Acids, Wien, v. 40, n. 2, p. 269-285, 2011.

CORRÊA MP. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. V.1. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1984, p. 225.

CROFT, S.L., COOMBS, G.H., 2003. **Leishmaniasis – current chemotherapy and recent advances in the search for novel drugs**. Trends Parasitol. 19, 502-508.

CROFT, S. L.; SUNDAR, S.; FAIRLAMB, A. H. **Drug Resistance in Leishmaniasis**. Society, v. 19, p. 111–126, 2006.

CRUZ, G. S et al. **Leishmaniose Tegumentar Americana: Aspectos Clínicos, Epidemiológicos e Influência de Fatores Predisponentes**. 2016. Bacharel em Enfermagem. Curso de Enfermagem da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira. Acarape, 2016. Disponível em: <https://repositorio.unilab.edu.br/jspui/bitstream/123456789/575/1/Gabriela%20Silva%20Cruz.pdf>. Acesso em: 22 de Nov de 2022.

CYSNE, D. N. et al. **Antimalarial potential of leaves of Chenopodium ambrosioides L**. Parasitology Research, v. 115, n. 11, p. 4327-4334, 2016.

DEANE, L. M.; DEANE, M. P. **Encontro de leishmanias nas vísceras e na pele de uma raposa, em zona endêmica de calazar, nos arredores de Sobral, Ceará**. O Hospital, v.45, p. 419–421, 1954.

DEANE, L. M.; DEANE, M. P. **Observações preliminares sobre a importância comparativa do homem, do cão e da raposa (Lycalopex vetulus) como reservatórios de Leishmania donovani em área endêmica de calazar no Ceará**. O Hospital, v. 48, n. 1, p. 79–98, 1955.

DEBMANDAL, M.; MANDAL, S. **Coconut (Cocos nucifera L.: Arecaceae): In health promotion and disease prevention**. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 241-247, 2011.

DE LIMA CUNHA, J. C. et al. **Aspectos clínicos e epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana no Estado do Ceará, Brasil, no Período de 2007 a 2016.** Cadernos ESP, v. 11, n. 2, p. Pág. 10-17, 2018.

DE QUEIROZ, A. C. et al. **Antileishmanial activity of medicinal plants used in endemic areas in northeastern Brazil.** Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM, 2014, 478290.

DESJEUX P. **The Increase in Risk Factors for Leishmaniasis worldwide.** Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene. (95) 239-243. 2001.

DOSTÁLOVÁ, A.; VOLF, P. Leishmania development in sand flies: parasite-vector interactions overview. Parasit Vectors, v. 5, p.e276, 2012.

DUNAISKI, M. **Epidemiologia da leishmaniose tegumentar americana na região do Vale do Ribeira – Paraná: cães reservatórios ou hospedeiros acidentais.** Dissertação (mestrado em ciências veterinárias) - Universidade Federal do Paraná (UFPR), Setor de ciências agrárias, Prorama de Pós-graduação em ciências veterinárias, Curitiba/PR, 2006.

DUTTA, A. et al. **In vitro antileishmanial activity of aloe vera leaf exudate: a potential herbal therapy in leishmaniasis.** Glycoconjugate journal, vol.24 (1), pp. 81-86.

DUTTA, A. et al. **Atividade in vitro e in vivo do exsudato da folha de Aloe vera na leishmaniose visceral experimental.** Parasitology Research, vol. 102, nº. 6, pp. 1235-1242, 2008.

EMBRAPA-**Empresa Brasileira de pesquisa agropecuária.** Departamento de orientação e apoio a programação de pesquisa, Brasília, D.F. Babaçu: Programa Nacional de pesquisa. Brasília. EMBRAPA-CCT, 1984.

FENALTI, J. M. et al. **Diversidade das plantas brasileiras com potencial antihelmíntico.** VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde, v. 28, n. 1, p. 38-49, 2016.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (FUNASA). **Guia de vigilância epidemiológica.** 5. ed. Brasília: Funasa, 2001.

FLORIEN. **Citrus Sinensis L.** Piracicaba/SP, [s.d]. Disponível em: <http://www.Florien.com.br> Acesso em: 01 de Set de 2022.

GAMBOA-LEON, R et al. **Atividade antileishmanial de uma mistura de tridax procumbens e allium sativum em camundongos.** Parasita, 2014, 21, 15.

GAMBOA-LEON, R et al. **Controle in vivo e in vitro de leishmania mexicana devido à produção de NO induzida pelo alho.** Revista escandinava de imunologia, 66, 508-514.

GARCIA, A.R et al. **Cytotoxicity and anti-Leishmania amazonensis activity of Citrus sinensis leaf extracts.** PHARMACEUTICAL BIOLOGY, 2017 VOL. 55, NO. 1, 1780–1786.

GOMES, M.N et al. **Computer-aided Discovery of two novel chalcone-like compounds active and selective against leishmania infantum.** Bioorganic & medical chemistry letters 27 (11), 2459-2464, 2017.

GONÇALVES, T.B et al. **Leishmanioses; Epidemiologia e perspectivas de tratamentos à base de produtos naturais.** Revista Interfaces, V.10, N.1, ISSN: 2317-434X, 2022.

GOSSAGE, S. M.; ROGERS, M. E.; BATES, P. A. **Two separate growth phases during the development of Leishmania in sand flies: implications for understanding the life cycle.** Int J Parasitol, v. 33, n. 10, p. 1027–1034, 2003.

GUERRA-SILVEIRA, F; ABAD-FRANCH, F. (2013). **Viés Sexual na Epidemiologia de Doenças Infecciosas: Padrões e Processos.** Rev PLoS ONE. Hiroshi Nishiura, Universidade de Hong Kong, Hong Kong. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062390>. Acesso em: 22 de Nov de 2022.

GUERIN, P.J et al. **Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda.** The Lancet infectious diseases 2 (8), 494-501, 2002.

GUIMARÃES-COSTA, A. et al. B. **Leishmania amazonensis promastigotes induce and are killed by neutrophil extracellular traps.** Proc Natl Acad Sci., v. 21, n.106, p. 6748-6753, 2009.

GHAZANFARI, T; HASSAN, Z.M; KHAMSIPOUR, A. **Aumento da atividade fagocítica de macrófagos peritoneais contra leishmania major pelo tratamento com alho (allium sativum).** Jornal de etnofarmacologia, 103, 333-337.

GRIMALDI, G. J et al. **Field trial of efficacy of the Leish-tec® vaccine against canine leishmaniasis caused by Leishmania infantum in an endemic area with high transmission rates.** PLoS One, v. 12, n. 9, p.e0185438, 2017.

HEBY, O.; PERSSON, L.; RENTALA, M. **Targeting the polyamine biosynthetic enzymes: a promising approach to therapy of African sleeping sickness, Chagas disease, and Leishmaniasis.** *Amino Acids*, v.33, p.359-366, 2007.

HELLMANN, M. A.; MARCHESAN, E. D.; VELASQUEZ, L. G. **Leishmaniose e plantas medicinais: uma revisão.** *Arq. Cienc. Saúde UNIPAR*, Umuarama, v. 22, n. 3, p. 217-231, set./dez. 2018.

HENDRICKX, S; CALJON, G; MAES, L. **Need for sustainable approaches in antileishmanial drug Discovery.** *Parasitology Research*, vol. 118(10), 2743-2752, 2019.

HERMONT, V. J. **Leish-Tec. Vacina Recombinante contra Leishmaniose Visceral Canina.** Manual Técnico.1 ed., 2008.

HERWALDT, B.L. Miltefosine-the long-awaited therapy for visceral leishmaniasis?. *New England journal of medicine*, Vol.341(24), 1840-1842, 1999.

HUBERT, D. J. H et al. **In vitro leishmanicidal activity of some Cameroonian medicinal plants.** *Experimental Parasitology*, v. 134, n. 3, p. 304-308, 2013.

IBGE-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, **produção da extração vegetal e silvicultura**, ISSN 0103-8435. Rio de janeiro, v, 30, p. 1-48, 2015

INACIO, J. D. F. et al. **Mitochondrial damage contribute to epigallocatechin-3-gallate induced death in Leishmania amazonensis.** *Experimental Parasitology*, v.132, p.151–155, 2012.

INIESTA, V. et al. **Arginase I induction during Leishmania major infection mediates the development of disease.** *Infect Immun*, v.73, p.6085-6090, 2005.

JAIN, K.; JAIN, N. K. **Novel therapeutic strategies for treatment of visceral leishmaniasis.** *Drug Discovery Today*, v. 18, n. 23, p. 1272-1281, 2013/12/01/ 2013. ISSN 1359-6446.

KAYE, P.; SCOTT, P. **Leishmaniasis: complexity at the host-pathogen interface.** *Nat Rev Microbiol.*, v.9, n.8, p.604-14, 2011.

KAZIMOTO, T.A. **Leishmaniose Visceral no Brasil: Quadro atual, desafios e perspectivas.** *Revista Brasileira de epidemiologia*, Vol. 7, N° 3, 2004.

KIUCHI, F. et al. **Monoterpene hydroperoxides with trypanocidal activity from Chenopodium ambrosioides.** *Journal of Natural Products*, v. 65, n. 4, p. 509-512, 2002.

LAINSON, R. **On Leishmania enriettii and other enigmatic Leishmania species of the neotropics.** Mem Inst Oswaldo Cruz, v.92, p.377-87, 1997.

LAKATOS, E. M; MARCONI, M. A. **Fundamentos da metodologia científica.** 7. ed. São Paulo/SP. Atlas, 320 p, 2010.

LEÃO, R. N. Q. **Doenças Infecciosas e Parasitárias, Enfoque Amazônico.** Rio de Janeiro: Cepuj Instituto Evandro Chagas, 1997, p. 885.

LEMKE, A.; KIDERLEN, A.F., KAYSER, O. **Amphotericin B. Applied Microbiology and Biotechnology,** v.68, n.2, p.151-62. 12p. University Groningen, Holanda. 2005. ISSN 0175-7598.

LIMA, E.B DE. Et al. **Tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana.** Anais Brasileiro de Dermatologia. 2007;82(2):111-24

LOPES, E. G et al. **Vaccine effectiveness and use of collar impregnated with insecticide for reducing incidence of Leishmania infection in dogs in an endemic region for visceral leishmaniasis, in Brazil.** Epidemiol Infect, v. 146, n. 3, p. 401-406, 2018.

LUCIA, R.N.B.P. **Distribuição espaço temporal dos casos humanos de leishmaniose tegumentar americana notificados no estado do rio de janeiro de 2001 a 2013 e associação com variáveis clínicas e populacionais.** Ministério da Saúde. 2016, Rio de Janeiro/RJ.

LUNA, E.J. DE. A; CAMPOS, S.R.DE.S.L. DA. **O desenvolvimento de vacinas contra as doenças tropicais negligenciadas.** Cadernos de Saúde Pública. 36, e00215720, 2020.

LYRA, M.R. **Ensaio Clínico Fase III para Leishmaniose Tegumentar Americana forma cutânea. Equivalência entre esquemas da alta e da baixa dose de Antimoniato de Megumina.** [Tese de Doutorado em Doenças Infecciosas]. Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas - IPEC/Fiocruz - 2013, Rio de Janeiro/RJ.

MALEKI, F et al. **In vitro and in vivo susceptibility of Leishmania major to some medicinal plants.** Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, v. 7, n. 1, p. 37-42, 2017.

MANS, D. R. A. et al. **In vitro evaluation of traditionally used Surinamese medicinal plants for their potential antileishmanial efficacy.** Journal of Ethnopharmacology, v. 180, p. 70-77, 2016.

MARTINS-DA-SILVA, R.C.V.; PEREIRA, J.F., DE LIMA, H.C. **O gênero *Copaifera* (Leguminosae - Caesalpinioideae) na Amazônia brasileira.** JBRJ. Rodriguésia, v. 59, n.3, p. 455-476. Rio de Janeiro. 2008. ISSN 2175-7860.

MARZOCHI, M.A.C.; MARZOCHI, K.B.F. **Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil: emerging anthroponosis and possibilities for their control.** Cadernos de Saúde Pública, v.10 Suppl 2:S359-S375, 1994..

MARZOCHI, MAURO C.A.; MARZOCHI, KEYLA B. FELDMAN; FAGUNDES, ALINE; CONCEIÇÃO-SILVA, FÁTIMA. **A questão do Controle das Leishmanioses no Brasil. Leishmanioses no continente americano.** / organizado por Fátima Conceição-Silva e Carlos Roberto Alves. – Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014. 512p:il.;439-2

MAQUIAVELI, C. do C. et al. **Stachytarpheta cayennensis extract inhibits promastigote and amastigote growth in *Leishmania amazonensis* via parasite arginase inhibition.** Journal of Ethnopharmacology, v. 192, p. 108-113, 2016.

MELO, M. N. **Leishmaniose visceral no Brasil: desafios e perspectivas.** Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária, v. 23, suplemento 1, p. 41-45, 2004.

MENDONÇA-FILHO, R.R et al. **Leishmanicidal activity of polyphenolic-rich extract from husk fiber of *cocos nucifera* Linn.** Research in Microbiology 155 (2004) 136-143.

MODABBER, F. **Vaccines against leishmaniasis.** Annals of tropical Medicine & Parasitology, 89:sup1, 83-88, 1995.

MONZOTE, L. **Antileishmanial patents antileishmanial current drugs and relevant patents.** Recent Pat Antiinfect Drug Discov, v. 6, p.1–26, 2011.

MONZOTE, L. et al. **Antileishmanial activity of essential oil from *Chenopodium ambrosioides* and its main components against experimental cutaneous leishmaniasis in BALB/c mice.** Phytomedicine, [s.l.], v. 21, n. 8-9, p.1048-1052, jul. 2014.

MOREIRA, R.C.R. et al. **Nível de conhecimentos sobre Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) e uso de terapias alternativas por populações de uma área endêmica da Amazônia do Maranhão, Brasil.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 18(1):187-195, jan-fev, 2002

MORENO, J. **Assessment of Vaccine-Induced Immunity Against Canine Visceral Leishmaniasis.** Front Vet Sci, v. 6, n. 168, 2019.

MURRAY, H.W. **Treatment of visceral leishmaniasis in 2010: direction from bihar state india.** Future microbiology 5 (9), 1301-1303, 2010.

MCGWERE, B.S; SATOSKAR, A.R. **Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment.** QJM: Na international jornal of medicine 107 (1), 7-14, 2014.

NEGRÃO, G. N.; FERREIRA, M. E. M. C. **Circuitos espaciais da leishmaniose tegumentar americana no estado do Paraná.** Revista brasileira de geografia médica e da saúde, v. 9, n. 17, p. 74-94, 2013.

NELSON, R.W; COUTO, C.G. **Medicina interna de pequenos animais.** Elsevier Ltda, E. 5ª. Rio de janeiro-RJ, 2010.

NEVES, T.S. **Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil: epidemiologia, diagnóstico e perspectivas de controle.** TCC (Graduação em Biomedicina) Centro Universitário de Brasília. Faculdades de Ciências da Educação e Saúde. Graduação de Biomedicina. 2017, Brasília/DF.

NOGUEIRA, R. C. et al. **Genotoxicity and antileishmanial activity evaluation of Physalis angulata concentrated ethanolic extract.** Environmental Toxicology And Pharmacology, [s.l.], v. 36, n. 3, p.1304-1311, nov. 2013.

OKUMURA, R.S.A DE. **Perfil epidemiológico de Leishmaniose Humana no estado da Paraíba (2010 a 2015).** TCC (Graduação em Medicina veterinária) Universidade Federal da Paraíba- UFPB. Centro de ciências Agrárias. Graduação em Medicina veterinária, Areia/PB, 2018.

OLIVA, G. et al. **Guidelines for treatment of leishmaniasis in dogs.** Journal of the American Veterinary Medical Associations, v. 236, n. 11, p. 1192-1198, 2010.

OLIVEIRA, A.M. DE.A. **Avaliação da atividade anti-leishmania de extratos de espécies de plantas nativas do Mato Grosso do Sul.** Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) Universidade Federal de Mato Grosso do Sul-UFMS, Faculdade de ciências farmacêuticas, Programa de pós-graduação em biotecnologia-PPGBIOTEC, Campo Grande/MS, 2021.

OLIVEIRA, L.F. et al. **Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World.** Acta Tropica, 118:87-96, 2011.

OLIVEIRA, A. R. de.; FERNANDES, C.A. **Focos e fatores associados ao aperecimento de leishmaniose tegumentar americana (LTA) e leishmaniose Visceral (LV)**

no Cariri cearense. Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia, Vol. 2, Nº 5, Ano 2, 2014.

OLIVEIRA, L.F.G.; GILBERT, B., VILLAS-BÔAS, G.K. **Oportunidades para inovação no tratamento da leishmaniose usando o potencial das plantas e produtos naturais como fontes de novos fármacos.** Farmanguinhos/Fiocruz. Revista Fitos, v. 8, n.1, p.1-72. Rio de Janeiro. 2013.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (WHO -World Health Organization) **The world medicines situation 2011. Traditional medicines: global situation, issues and challenges.** Geneva. p. 12, 2011.

OPAS. Organização Pan Americana da Saúde. **Leishmanioses: informe epidemiológico das Américas** [Internet]. Núm. 10, dezembro del 2021. Washington, D.C.: OPS; 2021. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51742> [acessado em 04 de Abril de 2022].

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Iniciativa da OPAS de Eliminação de Doença: Política para um enfoque integrado e sustentável visando as doenças transmissíveis nas Américas** [Internet]. 57º Conselho Diretivo da OPAS, 71ª Sessão do Comitê Regional da OMS para as Américas; de 30 de setembro a 4 de outubro de 2019. Washington, D.C.: OPAS; 2019 (documento CD57/7). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/documents/paho-disease-elimination-initiative-policy-integrated-sustainableapproach-communicable>. Acesso em 04 de Abril de 2022.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Plano de Ação para Fortalecer a Vigilância e Controle da Leishmaniose nas Américas 2017-2022** [Internet]. Washington D.C.: OPAS; 2017. Disponível em: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/34144>. Acesso em 04 de Abril de 2022.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD, OMS. **Lucha contra las leishmaniasis**, Ginebra, Série de Informes Técnicos, v.793, 1990.

OVALLOS, F.G et al. **Leishmanioses no Brasil: Aspectos epidemiológicos, desafios e perspectivas.** Stricto sensu Editora, Universidade de São Paulo, Capítulo 13: Atualidades em medicina tropical no Brasil, 2020.

PASSERO, L.F.D et al. **The potential of traditional knowledge to develop effective medicines for the treatment of leishmaniasis.** *Frontiers in Pharmacology*. Vol.12: 690432, 2021.

PATRÍCIO, F. J. et al. **Efficacy of the intralesional treatment with *Chenopodium ambrosioides* in the murine infection by *Leishmania amazonensis*.** *Journal of Ethnopharmacology*, v. 115, n. 2, p. 313-319, 2008.

PAZ, W. S. DA et al., (2020) **Tendência temporal dos indicadores epidemiológicos da Leishmaniose Visceral no estado de Alagoas, Nordeste do Brasil (2001 a 2018).** In: Santos, Israel Gomes de Amorim; Almeida, Delma Holanda; Santos, Fábio André Brayner dos. *Doenças tropicais negligenciadas: no contexto da saúde pública alagoana*. 1ª ed. Arapiraca, Eduneal, p. 105-118.

PEARSON, R. D, SOUSA, A. Q. **Clinical spectrum of leishmaniasis.** *Clin Infect Dis*. v.22, p.1-13, 1996.

PELISSARI, D.M et al. **Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil.** *Revista Epidemiologia em Serviços de Saúde*, Brasília/DF, 20(1):107-110, jan-mar 2011

PETERS, W.; EVANS, D.A.; LANHAM, S.M. **Importance of parasite identification in cases of leishmaniosis.** *Journal of the Royal Society of Tropical Medicine*, v.27, p.67- 72, 1983.

PEREIRA, N.L.F et al. **Efeito antibacteriano e anti-inflamatório tópico do extrato metanólico de *Chenopodium ambrosioides* L.** *Revista Fitos*, [S.l.], v. 9, n. 2, p. 101-112, set. 2015.

PEREIRA, N. et al. **Antimicrobial Potential of *Passiflora alata* and *Piper methysticum* hydroalcoholic extracts, Phytotherapics of Anxiolytic-like Activity.** *Jornal of Applied Pharmaceutical Science*, v. 2, n. 2, p. 31-33, 2015.

PINTO, C. DOS. S et al., (2019). **Aspectos epidemiológicos da Leishmaniose Tegumentar Americana no estado do Maranhão, Brasil.** *Revista Brasileira de Educação e Saúde*. v.9, n.3, p. 24-30. Disponível em: <https://www.gvaa.com.br/revista/index.php/REBES/article/view/6441/6340>. Acesso em:22 de Nov de 2022.

PLANTAMED. **Plantas e ervas**. Pelotas/RS, 2020. Disponível em: https://www.plantamed.com.br/plantaservas/especies/Citrus_sinensis.htm. Acesso em: 01 de Set de 2022

QUEIROZ, A. C. **Levantamento Etnofarmacológico de Plantas Medicinais Utilizadas no Tratamento de Leishmaniose Tegumentar em Novo Lino, Colonia Leopoldina e União dos Palmares, AL**. Relatório de Iniciação Científica. CNPq, Universidade Federal de Alagoas-UFAL, Maceió/AL, 2008.

QUEIROZ, A. C. de et al. **Antileishmanial Activity of Medicinal Plants Used in Endemic Areas in Northeastern Brazil**. Evidence-based Complementary And Alternative Medicine, [s.l.], v. 2014, p.1-9, 2014.

RAMOS, U. F.; SOLEDADE, S. C.; BAPTISTA, E. R. **Utilização de plantas medicinais pela comunidade atendida no Programa Saúde da Família da Pirajá, Belém, PA**. Infarma, v. 24, n. 5-6, p. 10-18, 2011.

READY, P. D. **Biology of Phlebotomine Sand Flies as Vectors of Disease Agents**. Annu. Rev. Entomol., v.58, 2013, p.227-50 2013.

REGINA-SILVA, S et al. **Field randomized trial to evaluate the efficacy of the leish-tec vacina against canine visceral leishmaniasis in na endemic área of Brazil**, ScienceDirect, Centro de pesquisas René Rachou, Fiocruz, Belo Horizonte/MG, Departamento de Parasitologia, Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG,Z V.34, Issue 19, 27 April 2016.

REGUERA, R. M; TEKWANI, B. L; BALAÑA-FOUCE, R. **Polyamine transport in parasites: a potential target for new antiparasitic drug development**. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. v. 140, n.2, p.151-64, feb. 2005.

REGUERA, R. et al. **Current status on prevention and treatment of canine leishmaniasis**. ScienceDirect, Veterinary parasitology, Departamento de ciências Biomédicas, Facultad de Veterinária, Universidad de León, SSpain, V. 227, 98-114, 2016

REY, L. **Bases da parasitologia médica**. Rio de Janeiro/RJ: Guanabara Koogan, 3ª ed, 2011.

REIS, M. B. G dos. et. al. **Inhibition of Leishmania (Leishmania) amazonensis and Rat Arginases by Green Tea EGCG, (+)-Catechin and (-)-Epicatechin: A Comparative**

Structural Analysis of Enzyme-Inhibitor Interactions. Acott TS, ed. PLoS ONE, v.8, n.11, p.783-87, 2013.

RIBEIRO, T. G. et al. **Antileishmanial activity and cytotoxicity of Brazilian plants.** Experimental Parasitology, [s.l.], v. 143, p.60-68, ago. 2014.

RILEY, E.; ROBERTS, S.C.; ULLMAN, B. **Inhibition profile of Leishmania mexicana arginase reveals differences with human arginase I.** Int J Parasitol, v.41, p.545-552, 2011.

SÁ, E.A.S DE. **Leishmaniose Tegumentar Americana no município de Ubaporanga-MG: Uma proposta de intervenção.** TCC (Especialização em atenção básica em saúde da família), Universidade Federal de Minas Gerais, Especialização em atenção básica em saúde da família, Ipatinga-MG, 2017.

SAMPAIO, R.N.R et al. **Estudo da transmissão da leishmaniose tegumentar americana no distrito federal.** Revista da sociedade Brasileira de medicina tropical 42 (6):686-690, nov-dez, 2009.

SAMPAIO, R.N.R; LUCAS, I.C; VELLOSO, A. **Estudo comparativo entre azitromicina e N-metil glucamina no tratamento da leishmaniose cutânea causada por Leishmania amazonensis em camundongos.** An Bras Dermatol. 2006;81(Supl 2):S116.

SANDJO, L. P. et al. **Individual and combined antiparasitic effect of six plant metabolites against Leishmania amazonensis and Trypanosoma cruzi.** Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, v. 26, n. 7, p. 1772–1775, 2016.

SANTIAGO, A. S; PITA, S.S.DA.R; GUIMARÃES, E.T. **Tratamento da leishmaniose, limitações da terapêutica atual e a necessidade de novas alternativas: Uma revisão narrativa.** Research, Society and Development, v. 10, n. 7, e29510716543, 2021.

SANTOS, A, F.S. DOS et al., (2020). **Leishmaniose Tegumentar e Leishmaniose Visceral: Perfil Epidemiológico em Alagoas 2013 -2017.** Revista Brasileira de Ciências da Saúde, v.24, n.2, p.275-284. Disponível em: <https://periodicos.ufpb.br/ojs2/index.php/rbcs/article/view/48409>. Acesso em: 22 de Nov de 2022.

SANTOS, G.M. DOS (2018). **Características epidemiológicas da leishmaniose tegumentar americana em um estado do nordeste brasileiro.** Archives of Health Investigation. v.7. n.3. p.103-107. Disponível:

<https://archhealthinvestigation.com.br/ArcHI/article/view/2687/pdf>. Acesso em: 22 de Nov de 2022.

SANTOS, J.C. **Plantas medicinais com ação contra leishmaniose cutânea: uma revisão integrativa**. TCC (Graduação em farmácia), Faculdade Maria Milza-FAMAM, Curso de bacharelado em farmácia, Governador Mangabeira-BA, 2021.

SANTOS, É. S. et al. **Optimization of extraction method and evaluation of antileishmanial activity of oil and nanoemulsions of *Pterodon pubescens* benth. fruit extracts**. *Experimental Parasitology*, [s.l.], v. 170, p.252-260, nov. 2016.

SANTOS, A.O. et al. **Effect of Brazilian copaiba oils on *Leishmania amazonensis***. Elsevier. *Journal of Ethnopharmacology*, v.120, n.2, p. 204-208. USA. 2008. ISSN 1872-7573

SANTOS, A.O. et al. ***Leishmania amazonensis*: Effects of oral treatment with copaiba oil in mice**. Elsevier. *Experimental Parasitology*, v. 129, n.2, p.145-151. 2011. ISSN 0014-4894.

SARAIVA, LARA, et.al. **Estudo dos flebotomíneos (Diptera: Psychodidae) em área de leishmaniose tegumentar americana nos municípios de Alto Caparaó e Caparaó, Estado de Minas Gerais**. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.39, n.1, p.56-63, fev. 2006

SARAIVA, LARA et.al. **Combination therapy for visceral leishmaniasis**. *The Lancet Infectious Diseases*, v.10, p.184-194, 2010.

SILVA, M. F. da. et al. ***Leishmania amazonensis* arginase compartmentalization in the glycosome is important for parasite infectivity**. *PloS One*, v.7, p.22-40, 2012.

SHARMA, N; TRIPATHI, A. **Fungitoxicity of the essential oil of *Citrus sinensis* on post-harvest pathogens**. *World J Microbiol Biotechnol*. 22:587–593, 2006..

SHARMA, N; TRIPATHI, A. **Effects of *Citrus sinensis* (L.) Osbeck epicarp essential oil on growth and morphogenesis of *Aspergillus niger* (L.) Van Tieghem**. *Microbiol Res*. 163:337–344, 2008.

SHAW, J.J. **Animal reservoirs of leishmania in diferente ecological situations and their importance in the Epidemiology of the disease**. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v.83,p.486-490, 1988.ISSN 0074-0276.

SIGRIST, S.R. **Plantas medicinais-Aromáticas-Condimentares**. Disponível em: <https://www.ppmac.org/content/sobre-PPMAC> Acesso em: 17 de Dez de 2022.

SILVA, T.F; OLIVEIRA, A.B. de. **Plantas Leishmanicidas da Amazônia brasileira: uma revisão.** Revista Fitos, Rio de Janeiro-RJ, Vol, 10(3), 220-372, Jul-Set 2016

SILVA, M.C.P DA. **Micro/Nanopartículas poliméricas e biodegradáveis de mesocarpo de babaçu: Ação imunomodulador na polarização de macrófagos e efeito anti-Leishmania.** Tese (Doutorado) -Programa de pós-Graduação em ciências da saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

SINGH, N. et al. **Natural product based leads to fight against leishmaniasis.** Bioorganic and Medicinal Chemistry, v. 22, n. 1, p. 18-45, 2014

SISLEISH. **Sistema de Informação Regional de Leishmanioses. Pan American Health** (Sinan). {Acesso em 04 de Abril de 2022}. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>

SOUSA, F.C. L. DE. **Potencial Anti-leishmania das espécies vegetais mais usadas no tratamento da leishmaniose em Pinheiro-Ma.** Relatório de iniciação científica (PIBIC) Centro de ciências de Pinheiro (CCP), Coordenação de curso de medicina, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), 2019.

SOUZA, C.S.A. DE (2018). **Análise temporal, espacial e fatores associados à mortalidade por leishmaniose tegumentar no Brasil.** Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) -Fundação Oswaldo Cruz, Instituto René Rachou. Belo Horizonte, p 99. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/34167/2/D_2018_CarolinaSouza.pdf. Acesso em: 22 de Nov de 2022.

SYDOR, B.G. et al. **Atividade leishanicida e citotóxica do óleo de coco extravirgem (Cocos nucifera L. Palmae).** Universidade Estadual de Maringá, Centro de ciências da saúde, Departamento de análises clínicas e Biomedicina, Maringá/PR, 2017.

SUNDARS, R. A. I. M. **Laboratory diagnosis of visceral Leishmaniasis.** Clin Diagn Lab Immunol 2002; v. 9, p. 951-8, 2002.

SUNDAR, S; CHATTERJEE, M. **Visceral leishmaniasis current therapeutic modalities.** The Indian Journal of Medical Research. v. 123, p. 345, 2006.

TAVARES, S.A et al. **Plantas medicinais.** Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome. Brasília, DF: EMATER-DF, 2015.

TAKELE, Y. et al. **Arginase activity in the blood of patients with visceral leishmaniasis and HIV infection.** PloS Negl Trop Dis, v.7, 2013.

TELES, C.B.G. et al. **Activity of the lupane isolated from *Combretum leprosum* against *Leishmania amazonensis* promastigotes.** SciELO. J. Brazilian Chemical Society, v.22, n.5, p.936-942. São Paulo. 2011.

TOLEZANO, J.E et al. **The first records of leishmania (leishmania) amazonenses in dogs (canis familiaris) diagnosed clinically as having canine visceral leish, amiasis fro, Araçatuba county, São Paulo State, Brazil.** ScienceDirect, Veterinary parasitology, Vol 149, Issus 3-4, 10 Nov 2007.

TORRES-GUERRERO, E et al. **Leishmaniasis: a review.** F1000 Research, version 1, 6: 750, 2017.

URQUHART, G. M. et al. **Parasitologia Veterinária.** 2^a ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998, p. 190- 192.

VALERO, N.N.H; URIARTE, M (2020). **Environmental and socioeconomic risk factors associated with visceral and cutaneous leishmaniasis: a systematic review.** Parasitol Res v.119. n.2. p.365–384. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00436-019-06575-5>. Acesso em:22 de Nov de 2022.

VASCONCELOS, J.M. et al. **Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento.** Revista Brasileira de Análises Clínicas; 50 (3): 221-227, dez.16,2018.

VÁSQUES, S.P. F; MENDONÇA, M.S.DE; NODA, S. DO. N. **Etnobotânica de plantas medicinais em comunidades ribeirinhas do Município de Manacapuru, Amazonas, Brasil.** ACTA AMAZONICA, Vol. 44(4) 2014: 457 – 472.

VIZA, JR, G. DE. A. et al. **Plantas Mediciniais e Leishmaniose Cutânea: uma revisão.** Revista Cereus vol. 11, nº 4, 84-98, 2019.

WABWOBA, B.W et al. **Quimioterapia experimental com extrato metanólico de *allium sativum* (liliaceae) em roedores infectados com *leishmania major* e *leishmania donovani*.** Journal of vector borne diseases, 47,160-167, 2010.

WEEBLY. **Leishmaniose-Aspectos clínicos.** Disponível em: <https://leishmaniose.weebly.com/aspectos-cliacutenicos.html> Acesso em: 08 nov. 2022.

WHO- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Control of leishmaniasis.** Geneva: World Health Organization, 2001.

WHO. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. In: WHO Technical Report Series, Organization, W.H., p. 201. Editora World Health Organization. 2010.

WHO. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. In: WHO Technical Report Series, Organization, W.H., p. 201. Editora World Health Organization.

ANEXOS

ANEXO I

AVALIAÇÃO EM PACIENTES PORTADORES DE LEISHMANIOSE EM USO DE PRODUTOS
NATURAIS

QUESTIONÁRIO (ENTREVISTA)

Entrevistador: _____

Nº de Identificação: _____

BLOCO A – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1A. Data da Entrevista (DD/MM/AAAA): ___ / ___ / _____

2A. **Nome** **completo** (não
abreviar): _____

3A. Data de nascimento (DD/MM/AAAA): ___ / ___ / _____

4A. Idade: ___ 9. Não sabe

BLOCO B – DADOS DE CONTATO

1B. Qual seu endereço completo?

_____ Telefone residencial: _____ - _____ Celular: _____ - _____

BLOCO C – DADOS SOCIOECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS

1C. Qual o seu sexo?

0. Feminino 1. Masculino 6. Ignorado

2C. Qual a sua raça/cor (autorreferida)

0. Branca 3. Parda 6. Ignorado
1. Preta 4. Indígena
2. Amarela 5. Não informada

3C. Qual o seu grau de instrução?

0. Analfabeto / Primário incompleto (até 3º série ou 4º ano Fundamental)
1. Primário completo (até 4º série Fundam) / Fundamental maior incompleto (até 7ª série ou 8º ano)
2. Fundamental maior completo (até 8ª série ou 9º ano) / Ensino médio incompleto
3. Ensino médio completo (até 3º ano) / Superior incompleto
4. Superior completo (Graduação)

9. Não sabe

4C. Qual a sua situação conjugal atual?

0. Solteiro(a)
 1. Casado(a) / União consensual
 2. Separado(a)/desquitado(a)/divorciado(a)
 3. Viúvo(a)
 9. Não sabe

5C. Qual o tipo de residência que você mora?

0. Tijolo
 1. Taipa

6C. Você possui animais em casa ?

0. Não 1. Sim

6.1C. Em caso afirmativo, qual?

0. Cachorro 1. Gato 8. Outro: _____

7C. Saneamento básico

0. Fossa 1. Esgoto 8. Outro: _____

8C. Qual a sua profissão?

0. Lavrador 1. Minerador 8. Outro: _____

9C. Qual a sua renda mensal atual?

0. < 1 salário-mínimo 2. 3 – 5 salário-
 1. 1 – 2 salário- mínimo 3. > 5 salário-
 mínimo mínimo
 9. Não sabe

10C. Qual a sua naturalidade?

0. Pinheiro – MA
 1. São Luis- MA
 2. Outra cidade do Maranhão: _____
 3. Cidade de outro estado: _____
 9. Não sabe

BLOCO D – HÁBITOS DE VIDA

1D. O Sr. (Sra.) fuma ou já fumou?

0. Não 1. Sim

2D. Com que idade começou a fumar? _____

0. Não se aplica 9. Não sabe

3D. Com que idade parou de fumar? _____

0. Não se aplica 9. Não sabe

4D. Quantos cigarros o Sr. (Sra.) fuma ou fumava por dia? _____

0. Não se aplica 9. Não sabe

5D. O Sr. (Sra.) bebe ou já bebeu?

0. Não 1. Sim

BLOCO E – DOENÇAS CRÔNICAS

1E. O Sr. (Sra.) tem diabetes?
 0. Não 1. Sim 9. Não sabe

2E. O Sr. (Sra.) tem hipertensão?
 0. Não 1. Sim 9. Não sabe

BLOCO F – EXAME CLÍNICO (PRONTUÁRIO OU AFERIÇÃO DIRETA)

1F. Peso: _____ Kg

2F. Altura: _____ m

BLOCO G – CARACTERÍSTICAS DA CONDIÇÃO DO PACIENTE COM LEISHMANIOSE

(PRONTUÁRIO)

1G. Qual a data do diagnóstico de sua condição? _____
 9. Não sabe

2G. Qual a data do início do uso da terapia ? _____ 9. Não sabe

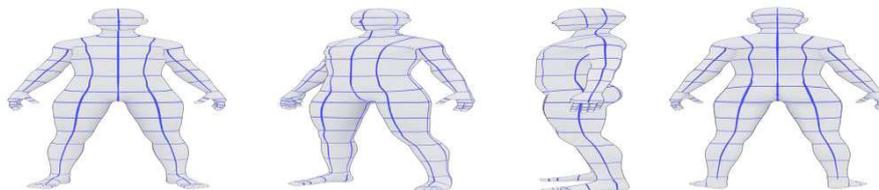
3G. Dados do exame de diagnóstico - Tipo de leishmaniose
 0. Leishmaniose visceral 1. Leishmaniose tegumentar

4G. Quantidade de lesões: (incluir numeração)
 0. nenhuma 1. uma
 2. duas 3. Três ou mais

5G. Tipo de lesão:
 0. úlcera 1. Verrucosa

6G. Diâmetro: _____

7G. Localização das lesões:



8G. Manifestação clínica predominante: (incluir numeração)

0. Crosta 1. Infecção secundária
 2. Lesões satélite 3. Linfangite
 4. Linfadenopatia 5. Fibrose
 6. Cefaleia 7. Erisipela
 8. Outros: _____

9G. Uso de medicamentos anti-Leishmania:

0. Glucantime 1. Anfotericina B
 2. Pentamidine 8. Outros: _____

BLOCO H – UTILIZAÇÃO DE PLANTAS MEDICINAIS**1H. O Sr. (Sra.) usa ou já usou plantas medicinais?**

0. Não 1. Sim

2H. Quando o Sr. (Sra.) iniciou o uso de plantas medicinais?

0. Não faz uso de plantas medicinais
 1. Antes do diagnóstico de Leishmania
 2. Após o diagnóstico de Leishmania / antes do início do uso da terapia com medicamentos alopáticos
 3. Após o diagnóstico da condição de Leishmania / após o início do uso da terapia com medicamentos alopáticos.
 9. Não sabe

3H. Quando o Sr. (Sra.) parou de usar plantas medicinais?

4. Não faz uso de plantas medicinais
 0. Antes do diagnóstico de Leishmaniose
 1. Após o diagnóstico da condição de leishmaniose/ antes do início do uso da terapia com medicamentos alopáticos.
 2. Após o diagnóstico da condição de leishmaniose / após o início do uso da terapia com medicamentos alopáticos.
 9. Não sabe

4H. Qual(is) planta(s) você usa ou já usou?

5. Não faz uso de plantas medicinais
 0.

5H. Qual a parte da planta o Sr. (Sra.) usa?

6. Não faz uso de plantas medicinais 2. Raiz 6. Vegetal inteiro
 Folhas 3. Flor 7. Outros: _____
 0. Folhas 4. Fruto
 1. Cascas do caule 5. Sementes 8. Não sabe

6. Com que finalidade Sr. (Sra.) usa ou já usou plantas medicinais.

7. Não faz uso de plantas medicinais
 9. Não sabe

7H. Qual a maneira que o Sr. (Sra.) usa ou já usou para preparar as plantas medicinais?

8. Não faz uso de plantas medicinais
 0. Infusão (coloca-se água quente num recipiente contendo a planta ou parte dela e em seguida abafa-se)

1. Decocção (coloca-se água juntamente com a planta ou suas partes para ferver)
2. Maceração (deixa-se a planta ou parte dela em repouso em recipiente fechado)
3. Lamedor (junta-se parte do chá ou cozimento com parte de açúcar fervendo a mistura até desmanchar o açúcar)
4. Outros: _____
9. Não sabe

8H. Quantas vezes por dia o Sr. (Sra.) usa ou já usou a preparação feita com a planta? ___

9. Não faz uso de plantas medicinais. Não sabe

9H. Quem indicou para o(a) Sr. (Sra.) a planta medicinal?

10. Não faz uso de plantas medicinais
0. Familiar e/ou conhecido
1. Meio de comunicação (televisão, rádio, internet, folhetos de publicidade, jornal ou revista)
2. Profissional de saúde (médico, farmacêutico, enfermeiro, entre outros)
3. Raizeiro
4. Outros: _____ Não sabe

10H. Onde o(a) Sr. (Sra.) adquiri ou adquiria a planta medicinal?

- | | | |
|--|--|--|
| 11. <input type="checkbox"/> Não faz uso de plantas medicinais | 1. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> a | 8. <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 0. <input type="checkbox"/> Mercado / Feira livre | 2. <input type="checkbox"/> Farmácia | 9. <input type="checkbox"/> Outros: _____ |
| | 3. <input type="checkbox"/> Quintal / Horta caseira | 9. <input type="checkbox"/> Não sabe |

11H. Por qual razão o(a) Sr. (Sra.) usa ou usou planta medicinal?

12. Não faz uso de plantas medicinais
0. Considera mais eficiente que medicamentos alopáticos (medicamento da farmácia)
1. Considera mais barato que medicamentos alopáticos (medicamento da farmácia)
2. Considera mais fácil de adquirir que medicamentos alopáticos (medicamento da farmácia)
3. É costume / tradição Outros: _____ Não sabe

12H. Onde o(a) Sr. (Sra.) guarda ou guardava a preparação obtida a partir da planta?

- | | | |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 13. <input type="checkbox"/> Não faz uso de plantas medicinais | 1. <input type="checkbox"/> Armário | 8. <input type="checkbox"/> Outros |
| 0. <input type="checkbox"/> Geladeira | 2. <input type="checkbox"/> Despensa | 9. <input type="checkbox"/> Não sabe |

13H. Qual utensílio o(a) Sr. (Sra.) usa ou usava para guardar a preparação obtida a partir da planta?

- | | | |
|--|--|--------------------------------------|
| 14. <input type="checkbox"/> Não faz uso de plantas medicinais | 1. <input type="checkbox"/> Depósito de vidro | 3. <input type="checkbox"/> Qualquer |
| 0. <input type="checkbox"/> Latas | 2. <input type="checkbox"/> Depósito de plástico | recipiente <input type="checkbox"/> |
| | | 9. <input type="checkbox"/> Não sabe |

14H. O(a) Sr. (Sra.) observa ou já observou algum efeito prejudicial ao usar plantas medicinais?

15. Não faz uso de plantas medicinais
0. Nenhum efeito prejudicial
1. Tontura / enjôo
2. Dor de cabeça
3. Gosto amargo ou metálico na boca
4. Má digestão / azia
5. Alteração no coração
6. Cólicas abdominais
7. Outros: _____
8. Não sabe
9. **Dados auxiliares para a coleta da(s) planta(s) medicinal(is):** _____

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Maiores de 18 anos)

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa INVESTIGAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E ETNOFARMACOLÓGICA EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE ATENDIDOS NA REGIONAL DE SAÚDE DE PINHEIRO-MA que tem como objetivos identificar quais as espécies de *Leishmania* sp. que estão circulando no município de Pinheiro, através de exame laboratorial. E investigar, o potencial anti-*Leishmania* das espécies vegetais mais usadas no tratamento da Leishmaniose, conforme o levantamento Etnobotânico.

O motivo que nos leva a estudar a identificação das espécies de *Leishmania* que circulam em determinado foco de transmissão é muito importante para o conhecimento dos diferentes fatores que interferem na propagação das leishmanioses, sua frequência, seu modo de distribuição, sua evolução e a colocação dos meios necessários a sua prevenção, além de que a pesquisa de espécies vegetais é uma prática necessária e de grande importância para a descoberta de novos agentes terapêuticos para o tratamento das leishmanioses.

Leia atentamente. Caso tenha dúvidas, teremos prazer em esclarecê-las. Se concordar, o documento será assinado e só então daremos início ao estudo. Sua colaboração será muito importante para nós. Mas, se quiser desistir a qualquer momento, isto não causará nenhum prejuízo a você.

- I) Será feita uma coleta de material para demonstração direta do parasito e posterior análise para identificação da espécie de *Leishmania* presente na lesão, para que seja possível a identificação das espécies predominantes na região.
- II) A coleta de material para demonstração direta do parasito e diagnóstico laboratorial posterior será por escarificação que é um método simples de raspagem das lesões e que é feito na rotina de atendimento na Regional de Saúde para a pesquisa do parasita no local;
- III) Uma vez que envolve a coleta de material para demonstração direta do parasito por escarificação, a pesquisa apresenta, aos seus participantes, os riscos próprios deste procedimento. Nesse caso, algum desconforto, medo, dor, em alguns casos, sangramento. A coleta será realizada por profissionais de saúde capacitados (profissional cadastrado na Regional de Saúde), em ambiente adequado (sala de coleta, com aparatos de curativo e antissépticos), treinados para tomarem as providências necessárias para sanar qualquer um dos eventos citados.
- IV) O benefício direto ao indivíduo alvo do estudo e o possível diagnóstico correto de sua enfermidade. Esse diagnóstico pode, imediatamente, levar a tratamentos (já disponíveis) mais eficientes. A médio e longo prazo, a pesquisa com esses pacientes levará a protocolos diagnósticos mais precisos e rápidos, e a tratamentos mais eficientes e personalizados. Além disso, o estudo contribuirá para a caracterização epidemiológica de pacientes com Leishmaniose da baixada maranhense, a educação continuada dos profissionais da saúde, assim como a contínua informação da população e órgãos do governo sobre os novos achados científicos relevantes para definir novas estratégias de saúde pública

- V) A coleta de material para demonstração direta do parasito e diagnóstico molecular será por escarificação que é um método simples de raspagem das lesões possibilitando a pesquisa do parasita no local; a pesquisa apresenta, aos seus participantes, os riscos próprios deste procedimento. Nesse caso, algum desconforto, medo, dor, em alguns casos, sangramento. A coleta será realizada por profissionais de saúde capacitados (profissional cadastrado na Regional de Saúde), em ambiente adequado (sala de coleta, com aparatos de curativo e antissépticos), capacitados para realizar a coleta e tomarem as providências necessárias para sanar qualquer um dos eventos citados.
- VI) A participação neste projeto não tem objetivo de lhe submeter a um tratamento, bem como não lhe acarretará qualquer despesa financeira com relação aos procedimentos médico-clínico-terapêuticos efetuados no estudo;
- VII) Você tem a liberdade de desistir ou de interromper a colaboração neste estudo quando desejar, sem necessidade de qualquer explicação;
- VIII) A desistência não causará nenhum prejuízo à sua saúde ou bem-estar físico. Não virá interferir no atendimento ou tratamento médico;
- IX) Para participar deste estudo você não terá nenhum custo nem receberá qualquer vantagem financeira. Caso você, participante, sofra algum dano decorrente dessa pesquisa, os pesquisadores garantem indenizá-lo por todo e qualquer gasto ou prejuízo.
- X) Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, serão divulgados em publicações científicas, mas não se preocupe, pois, seus dados pessoais não serão mencionados;
- XI) Caso você desejar, poderá pessoalmente tomar conhecimento dos resultados, ao final desta pesquisa. i. () Desejo conhecer os resultados desta pesquisa. ii. () Não desejo conhecer os resultados desta pesquisa.
- XII) Poderá entrar em contato com a Secretaria da Comissão de Ética em Pesquisa com Seres Humanos – UFMA, no Fone (98) 3272-8708 (e-mail: cepufma@ufma.br) ou Dra. Mayara Cristina Pinto da Silva nos telefones (98) 3272-8548 ou (98) 98803-0375 (e-mail: mayara.silva@ufma.br) para recursos ou reclamações em relação ao presente estudo.
- XIII) O participante da pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) apondo sua assinatura na última página do referido Termo.
- XIV) O pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) apondo sua assinatura na última página do referido Termo.
- XV) Será fornecido ao participante uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pinheiro, ____ de ____ de 20 ____.

() Participante / () Responsável _____

Responsável pelo Projeto: _____