

Potencial dos análogos do dilapiol para uso em Doenças Negligenciadas, com ênfase para Leishmaniose Cutânea: revisão literária

Potential of dilapiol analogues for use in Neglected Diseases, with emphasis on Cutaneous Leishmaniasis: a literature review

DOI:10.34117/bjdv7n7-477

Recebimento dos originais: 22/06/2021

Aceitação para publicação: 22/07/2021

Angela Maria Comapa Barros

Mestrado

Doutoranda em Inovação Farmacêutica pela Faculdade em Ciências Farmacêuticas – FCF/UFAM.

Instituição: Laboratório de Leishmaniose e doença de Chagas – Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia - INPA

Endereço: Rua Francisco Giraldes nº 16, Bairro Coroado, CEP: 69082708, Manaus – AM

E-mail: angelacomapafel@gmail.com

Emerson Silva Lima

Doutorado

Instituição: Professor adjunto pela Universidade Federal do Amazonas - UFAM

Endereço: Avenida Rodrigo Otávio, 6200, Bairro Coroado, CEP: 69077000 - Manaus, AM

E-mail: eslima@ufam.edu.br

Ana Cristina da Silva Pinto

Doutorado

Instituição: Pós doutoranda pela Universidade Federal do Amazonas - UFAM

Endereço: Rua Profa Adélia Guimarães casa 8, Residencial Ouro Negro - Manaus, AM

E-mail: anacristinadsp@gmail.com

Fernanda Guilhon Simplicio

Doutorado

Instituição: Professora pela Universidade Federal do Amazonas - UFAM

Endereço: Av. General Rodrigo Octávio Jordão Ramos, 6200, Coroado I – Manaus-AM. Universitário da Universidade Federal do Amazonas – UFAM. CEP: 69080-900.

E-mail: fgsfarmaceutica@gmail.com

Francisco Celio Maia Chaves

Doutorado

Instituição: Pesquisador da Empresa brasileira de pesquisa agropecuária, EMBRAPA

Endereço: Km 29 - AM 010 Zona Rural, CEP: 69011970 - Manaus, AM -

E-mail: celio.chaves@embrapa.br

Antonia Maria Ramos Franco Pereira

Doutorado

Instituição: Diretora e Pesquisadora titular III no Instituto Nacional de Pesquisas da
Amazônia - INPA
Endereço: Avenida André Araújo, 2936 - Aleixo, Laboratório de Leishmanioses e
Doença de Chagas, CEP: 69060001 - Manaus, AM
E-mail: afranco@inpa.gov.br

RESUMO

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) são um grupo de doenças que afetam principalmente a população de países tropicais e em desenvolvimento de baixa a média renda. Nos últimos anos, no cenário internacional, tem havido debates sobre as formas de prevenir, combater e erradicar as doenças tropicais negligenciadas, bem como pesquisas para desenvolver novos fármacos que ajudem no tratamento dessas doenças, onde através da literatura obtivemos inúmeros estudos científicos mostrando moléculas bioativas provenientes de plantas com atividades biológicas, dentre elas *Piper aduncum*, já que seu composto majoritário, o dilapiol, apresenta uma estrutura química natural que pode ser modificada através de semissíntese, uma alternativa de obtenção de novas moléculas ativas, esses análogos do dilapiol, testados sobre doenças negligenciadas, principalmente contra leishmaniose cutânea, inibindo as formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania* de diversas espécies.

Palavras-Chave: *P. Aduncum*, Antileishmania, Semissíntese, Citotoxicidade.

ABSTRACT

Neglected Tropical Diseases (NTDs) are a group of diseases that mainly affect the population of tropical and developing low to middle income countries. In recent years, in the international scenario, there have been debates about ways to prevent, combat and eradicate neglected tropical diseases, as well as research to develop new drugs that help in the treatment of these diseases, where through the literature we obtained numerous scientific studies showing bioactive molecules from plants with biological activities, among them *Piper aduncum*, since its major compound, dilapiol, has a natural chemical structure that can be modified through semisynthesis, an alternative to obtain new active molecules, these analogues of dilapiol, tested on neglected diseases, especially against cutaneous leishmaniasis, inhibiting the promastigotes and amastigotes forms of *Leishmania* of various species.

Keywords: *P. Aduncum*, Antileishmania, Semisynthesis, Cytotoxicity.

1 INTRODUÇÃO

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) são um grupo diversificado de doenças transmissíveis que prevalecem em condições tropicais e subtropicais em 149 países e afetam mais de um bilhão de pessoas, custando às economias em desenvolvimento bilhões de dólares todos os anos (WHO, 2017).

O agravamento das doenças tropicais negligenciadas se dá pela capacidade inadequada de cuidados em saúde ou ausentes, especialmente porque muitas destas doenças estão associadas com doenças crônicas e também são agravadas pela detecção

ineficaz, más condições ambientais, rápida urbanização, deficiências de saúde pública e a pobreza (OMS, 2010).

A área de doenças negligenciadas tem sido considerada como prioritária pelo governo do Brasil, que instituiu o Programa de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) em doenças negligenciadas como: doença de Chagas, esquistossomose mansoni, hanseníase, filariose linfática, leishmaniose tegumentar, leishmaniose visceral, oncocercose, raiva humana, tracoma. Das doenças consideradas emergentes ou reemergentes temos a dengue, leishmaniose (Gadelha, Carvalho & Pereira, 2012), doença de Chagas como reemergente (Mackey et al., 2014).

Em 2015, foram registrados no País 104.476 casos novos das DTNs analisadas, sendo 52.954 (50,7%) em municípios de residência na Região Nordeste, 20.503 (19,6%) na Norte, 18.594 (17,8%) na Sudeste, 9.922 (9,5%) na Centro-Oeste e 2.503 (2,4%) na Sul. As doenças mais relevantes neste ano, em termos proporcionais, foram: hanseníase com 27,8% (29.051) dos casos, seguida por esquistossomose (25,1%, 26.217) e tracoma (25,1%, 26.194) e leishmaniose tegumentar (18,6%, 19.457) (Brasil, 2018).

2 DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas (DC) ou tripanossomíase americana é uma zoonose com ampla dispersão geográfica causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, que é um parasito intracelular obrigatório. Existem 18 gêneros de triatomíneos, mas três (*Panstrongylus*, *Triatoma* e *Rhodnius*) incluem as espécies mais comuns que transmitem o parasito *Trypanosoma cruzi*, causador da doença de Chagas. (Chagas, 1909).

A doença de Chagas (DC) é endêmica em 21 países latino-americanos, afetando aproximadamente 6 a 8 milhões de pessoas e gerando uma média de 14.000 mortes anualmente (WHO, 2015). O padrão epidemiológico da doença tem sofrido mudanças substanciais nas últimas décadas, devido áreas endêmicas mudaram-se para regiões não endêmicas na América do Norte, Europa, Ásia e Oceania (Connors et al., 2016).

Cerca de oito milhões de pessoas infectadas em todo o mundo, causando mais de 10.000 mortes por ano, principalmente na América Latina. (Santos et al., 2020). No Brasil, foram notificados 4.685 indivíduos suspeitos com doença de Chagas em fase aguda, uma estimativa do último boletim Epidemiológico de 2019, tendo sido confirmada em 380 paciente região Norte registrou uma proporção de 92,1%, a maior do país (Brasil, 2020). Afetando aproximadamente 6 milhões de pessoas, com incidência anual de 30 mil casos novos nessa região, causando, em média, 14.000 mortes por ano e 8.000

transmissões verticais (Arruda et al., 2019). Entretanto, existem outras formas de transmissão.

O tratamento específico para a doença de Chagas aguda (DCA) é padrão para todas as modalidades de transmissão do *T. Cruzi*. O Nifurtimox pode ser utilizado como alternativa em casos de intolerância ao Benznidazol, é um medicamento de difícil obtenção na rede do sistema de saúde de alguns países, como o Brasil, esses tratamentos disponíveis são eficazes somente na fase inicial da doença (Nunes et al., 2010). Além de apresentarem inúmeras desvantagens como: requerem longos períodos de tratamento (60 dias para o Benznidazol e 90 dias para o nifurtimox) e têm efeitos colaterais potenciais que incluem reações dermatopatias, náusea e falha renal e hepática. O nifurtimox pode causar convulsões e neuropatias, necessidade de apoio dos serviços de saúde aos pacientes para evitar que estes falhem em completar o tratamento, uma vez que isso pode ocasionar a redução da eficácia do medicamento e o surgimento de resistência (Clayton, 2010).

3 DENGUE

A dengue é uma doença viral, febril e aguda que tem caráter endêmico em mais de 100 países (WHO, 2017). É considerada uma doença emergente e reemergente nos países tropicais e subtropicais cujas condições socioambientais favorecem a proliferação de seu principal vetor, o *Aedes aegypti* (Viana; Ignotti, 2013). A doença é causada pela infecção por um dos quatro sorotipos do vírus da dengue (DENV 1-4), transmitidos por mosquitos do gênero *Aedes*, por meio da picada de mosquitos fêmea (WHO, 2020).

Mais de 1,6 milhão de casos de dengue foram registrados nas Américas nos primeiros cinco meses de 2020, chamando a atenção para a necessidade de continuar eliminando os mosquitos vetores de doenças. A maioria dos casos de dengue nas Américas foi registrada no Brasil, com 1.040.481 casos, representando 65% do total. Outros países com números significativos são: Paraguai, com 218.798 casos (14%); Bolívia, com 82.460 casos (5%); Argentina, com 79.775 casos (5%); e Colômbia, com 54.192 casos (3%). Altas taxas de incidência de dengue também foram notificadas em Honduras, México e Nicarágua, com menos números em outros países da América Central e do Caribe no ano de 2019 (OPAS/OMS 2020).

Em 2020, foram notificados 30.763 casos prováveis¹ (taxa de incidência de 14,6 casos por 100 mil habitantes) de dengue no país. A região Centro-Oeste apresentou 32,5 casos/100 mil habitantes, em seguida as regiões Sul (28,86 casos/100 mil habitantes), Sudeste (15,1 casos/100 mil habitantes), Norte (10,6 casos/100 mil habitantes) e Nordeste

(2,68 casos/100 mil habitantes). Destacam-se São Paulo concentra 33,4 % dos casos prováveis do país (FVS/MS 2020).

O controle do *A. aegypti* tem sido realizado por meio de inseticidas químicos, uma alternativa de controle dos mosquitos da dengue, mas, há relatos na literatura que esses mosquitos têm adquirido resistência (Ricardo et al., 2009). Devido a crescente utilização desses inseticidas químicos, ao longo das décadas, além da contaminação das comunidades de seres vivos e acumulação nos âmbitos bióticos e abióticos dos ecossistemas. Poluindo solos e águas, causando danos à saúde de humanos e de outros animais, contribuindo para o surgimento de novas doenças (Maroni et al., 2000; Nascimento e Melnyk 2016).

4 ESQUISTOSSOMOSE

A esquistossomose mansônica é uma doença parasitária, causada pelo trematódeo *S. mansoni* presente no sangue, podendo ocasionar doença aguda ou crônica, considerado um problema de saúde pública. As estimativas mostram que pelo menos 290,8 milhões de pessoas necessitaram de tratamento preventivo para esquistossomose em 2018, das quais mais de 97,2 milhões de pessoas foram tratadas. (WHO, 2020).

A doença é prevalente em áreas tropicais e subtropicais, especialmente em comunidades pobres sem acesso a água potável, saneamento adequado e baixo nível de escolaridade. Pois muitos vivem em zonas rurais e urbanas de países em desenvolvimento, submetidos a fatores maiores de riscos de contaminação, determinantes para o ciclo evolutivo da doença (Silva et al., 2017).

É causa importante de morbidade em várias partes do mundo, dentre elas a América Latina. O Brasil é o país mais atingido pela enfermidade nas Américas e possui cerca de 25 milhões de pessoas vivendo em áreas sob o risco de contrair a doença. Onde os estados do país apresentam diversos focos de transmissão, sendo que, as regiões, nordeste e sudeste consideradas endêmicas (BRASIL, 2016).

O tratamento com Praziquantel é recomendado para todas as formas esquistossomose. É eficaz, seguro e de baixo custo. Mesmo que a reinfeção possa ocorrer após o tratamento, o risco de desenvolver doença grave é diminuído e até mesmo revertido quando o tratamento é iniciado e repetido na infância. Porém, apenas um fármaco é indicado para tratar a doença, certamente, uma situação perigosa, especialmente no que diz respeito à resistência (Parise Filho et al., 2001; Ribeiro-dos-Santos et al., 2006).

5 LEISHMANIOSE CUTÂNEA

As leishmanioses são doenças de transmissão vetorial e integram o grupo de doenças infecciosas negligenciadas, uma vez que ocorrem nos países mais pobres e atingem as populações mais vulneráveis e com difícil acesso aos serviços de saúde (OPAS/WHO, 2019).

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) está distribuída em 98 países, que abrange os cinco continentes (Américas, Europa, África, Ásia e Oceania) (Alvar et al., 2012). Estima-se que ocorreram mais de 1 milhão de novos casos anualmente em todo mundo em 2019 (WHO, 2020). No Brasil, a incidência da LTA apresentou registro anual 15.922 mil casos, 1.315 no Amazonas e Manaus com 506 confirmados e notificados no período de 2019 (SINAN, 2021).

O tratamento atual da leishmaniose é a base antimoniato de N-metilgucamina (Glucantime®), um tártaro emético, que foi introduzido no Brasil por Gaspar Vianna em 1912 (OMS, 2013). Os fármacos como isetionato de pentamidina, miltefosina, anfotericina B e anfotericina B lipossomal, constituem opções terapêuticas aos casos de baixa eficiência dos tratamentos (Carvalho SH, et al., 2019). Esses fármacos existentes apresentam sérios inconvenientes em termos de segurança, resistência, estabilidade e custo. Têm baixa tolerabilidade, longa duração de tratamento e são difíceis de administrar. Esses medicamentos são usados como monoterapia ou em combinação para as várias formas de leishmaniose (DNDi, 2018).

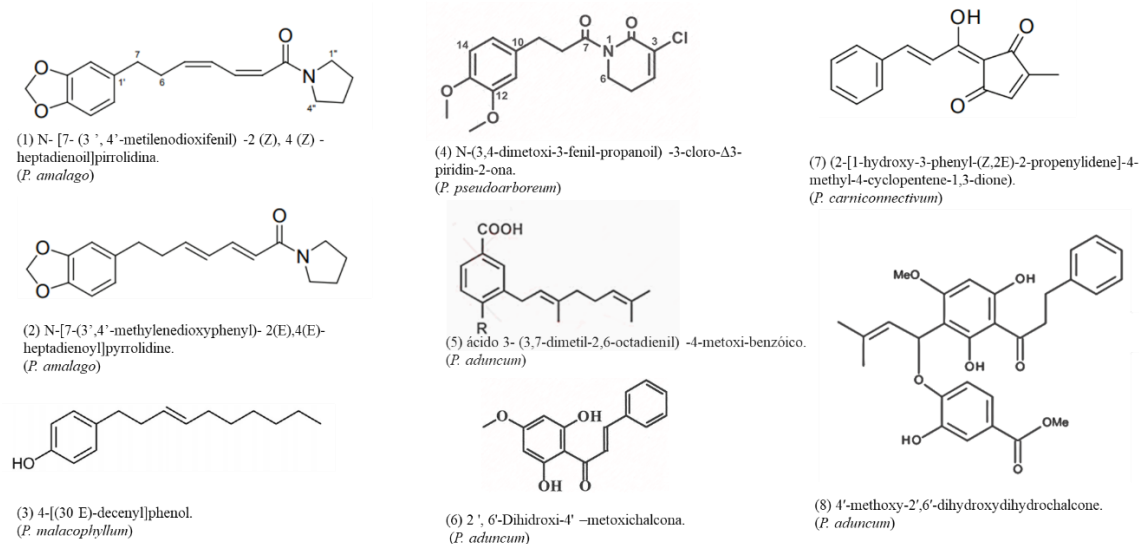
Novas moléculas de fármacos têm sido investigadas, e uma das alternativas, são os ativos secundários provenientes de plantas, já que são usadas ao longo dos tempos para o tratamento de diversas doenças durante vários séculos. Esses produtos de origem natural detêm de uma enorme variabilidade química estrutural e funcional devido à flexibilidade metabólica necessária à adaptação destes produtos a diversas situações de estresse ambiental como agentes químicos, físicos e biológicos e, com isso, ativando os mecanismos bioquímicos e genéticos (Lahlou, 2013).

A descoberta de novos produtos naturais bioativos, tem favorecido maior sucesso para se encontrar compostos com características físico-químicas, presença de centros estereogênicos e diversidade de grupos farmacofóricos adequadas para o desenvolvimento de fármacos (Sukuru, 2009). Estima-se que cerca de 80% dos quase 160.000 compostos catalogados no Dictionary of Natural Products têm características favoráveis para serem considerados como potenciais modelos de fármacos (Harvey, 2015).

O Brasil se revela promissor, e se beneficia da biodiversidade brasileira (Berlinck et al., 2017). Além da biodiversidade, estima-se que o Brasil possui entre 15 a 20% do total e uma grande diversidade étnica e cultural, que favorece o conhecimento tradicional referente ao uso de plantas medicinais, como os povos indígena, quilombola entre outros povos que foi transmitido entre as gerações (Munari, 2016).

Através de um estudo etnofarmacológico mostrou uma associação entre bioensaios in vitro e uso de espécies de Piper na medicina tradicional amazônica, principalmente no Peru, para tratar inúmeras doenças, utilizando extratos de Piper, onde *P. lineatum* apresentou atividade parasitária para *L. donovani*, *P. falciparum* e *Trypanosoma brucei gambiense*. Além das *P. strigosum* e *P. pseudoarboresum* foram considerados fontes potenciais de compostos leishmanicidas (Vasquez-Ocmín et al., 2021).

Figura 1. Variedades de bioativos secundários encontrados em espécie de Piper com ação antileishmaniana.



Fonte: (Carrata et al., 2012^{1,2}); (Oliveira et al., 2012³); (Flores et al., 2019⁴); (Flores et al., 2009⁵); (Torres-Santos et al., 1999⁶); (Paes-Gonçalves et al., 2012⁷); (Dal Pícolo et al., 2014⁸).

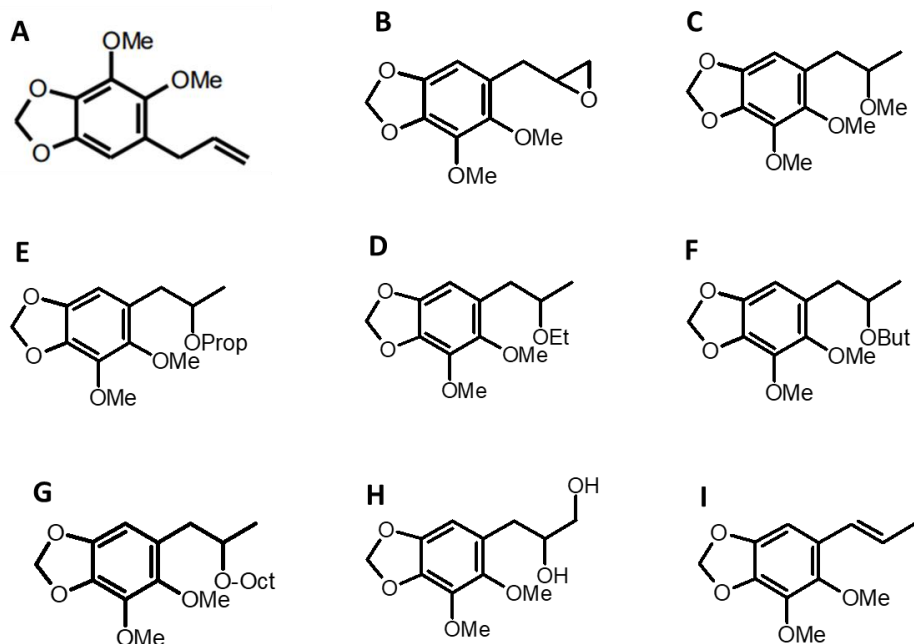
De acordo com os dados etnobotânicos do Brasil, a *P. aduncum* é utilizada no tratamento de diversas doenças. Várias classes de compostos têm sido isoladas dessa planta tais como: derivados prenilados do ácido benzóico, cromenos ou benzopiranos, flavonóides, alcalóides e amidas, monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanóides (Fazolin et al., 2006). Essa planta é aromática, nativa da Região Amazônica que apresenta alto teor de óleo essencial (2,5 a 4,0%). Esse óleo essencial apresenta propriedades anti-helmíntica, inseticida e antimicrobiana (Oliveira et al., 2014; Santos et al., 2013).

O dilapiol é um fenilpropanóide extraído de forma majoritária do óleo essencial de *P. aduncum* L. (Piperaceae). O dilapiol pode ser obtido a partir do óleo utilizando cromatografia líquida (Flash) em 45% ou através de destilação fracionada (escala 25 g; 40 mmHg, 157 °C) em 72,1% desse óleo (Pinto 2008). Ademais, o dilapiol é usado como matéria-prima para a preparação de derivados semissintéticos e estes apresentaram atividade frente a larvas adultas de *Aedes aegypti*, vetor da dengue hemorrágica e potencial larvicida (Pohlit et al., 2006). O dilapiol apresenta propriedade antifúngica contra *Aspergillus fumigatus* (Ferreira et al., 2016) ação inseticida (De Almeida et al., 2009; Volpe et al., 2016), larvicida (Oliveira; Cardoso; Júnior, 2013), antiparasitária (Gaínza et al., 2016), antiprotozoária contra *Leishmania amazonensis* (Parise-Filho et al., 2012).

O *Aedes aegypti* possui grande importância epidemiológica, é o principal vetor do arbovírus da dengue e outros arbovírus, e vem apresentando resistência a inseticidas sintéticos. Com isso, uma das alternativas para controlar a propagação do mosquito são os análogos do dilapiol. Estudos mostraram que o dilapiol e seus derivados semissintéticos têm mostrado em baixas concentrações dessas substâncias são suficientes para provocar mortalidade de ovos e larvas do *A. aegypti* e causar alterações no ciclo de vida desse mosquito, como a redução da oviposição e eclosão dos ovos de fêmeas que foram tratadas com essas substâncias. (Rafael et al., 2008; Pinto et al., 2012; Domingos et al., 2014; Meireles et al., 2016)

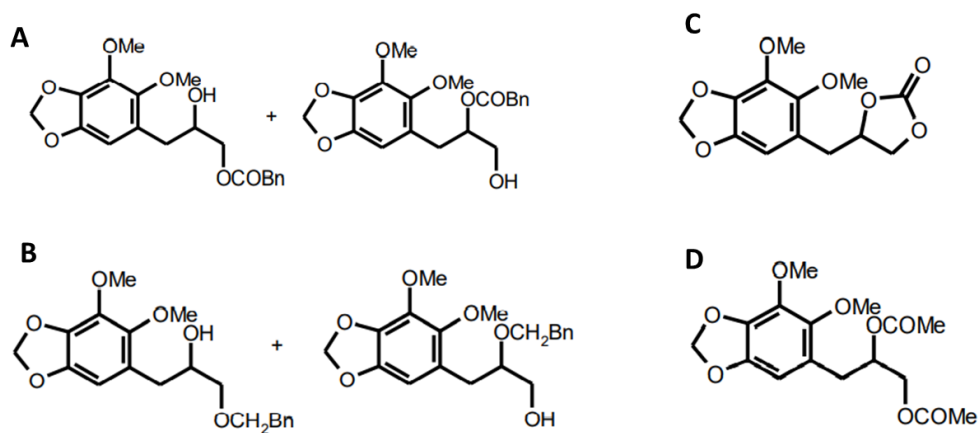
O dilapiol apresenta em sua estrutura um anel aromático contendo uma porção metilendioxibenzeno ou ortodihidroxibenzeno, o que lhe confere vantagem quanto a sua utilização como matéria-prima para produtos sintéticos (Costa, 2000). Algumas modificações do dilapiol envolvem reações de epoxidação, oximercuriação, isomerização, carbonilação, oxidação bem como adição de grupos como metil, etil, butil, propil, hexil, entre outros. Conforme estudo de Pinto, (2008), mostrado nas figuras abaixo.

Figura 2. Estruturas químicas dos derivados semissintéticos do dilapiol: (A) Dilapiol; (B) Epóxido dilapiol; (C) Éter metil dilapiol; (D) Éter etil dilapiol; (E) Éter propil dilapiol; (F) Éter butil dilapiol; (G) Éter octil dilapiol; (H) Diol dilapiol; (I) Isodilapiol.



Fonte: Pinto, 2008.

Figura 3. Estruturas químicas dos derivados semissintéticos a partir do diidróxi dilapiol: (A) Benzilado; (B) Benzilado; (C) Carbonilado; (D) Acetilado.



Fonte: Pinto, 2008.

Já foi descrito na literatura o isolamento do composto adunchalcone de *P. aduncum*, foi avaliado a atividade *in vitro* contra as formas promastigotas de *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. shawi* e *L. chagasi*, porém, nas formas amastigotas de *L. amazonensis*, demonstrou baixa atividade antileishmania em comparação a Anfotericina B. Mas que, esta molécula pode servir como base para projetar novas moléculas leishmanicidas mais eficazes (Dal Picolo et al., 2014).

Estudo de Carrara et al., (2013), mostraram que o composto natural, N - [7- (3', 4'-metilenodioxifenil) -2 (E), 4 (E) -heptadienoil] pirrolidina, extraído de Piper amalago L, foi o mais ativo de todos os compostos testados contra as formas promastigota e amastigota intracelular de *Leishmania amazonensis* com IC₅₀ valores de 15 µM e 14,5 µM, respectivamente. Nenhum dos compostos modulou a produção de óxido nítrico.

Foram identificados 93,04% compostos totais do óleo essencial *P. angustifolium*, sendo que a maioria deles sesquiterpenos, e a partir de testes in vitro mostrou que o óleo essencial inibiu as formas amastigotas de *L. infantum*, além de baixa citotoxicidade em células NIH / 3T3 e J774.A1, apresentando um índice de seletividade melhor do que a Anfotericina B (Bosquioli et al., 2015).

Segundo de Oliveira et al., 2012, isolaram um alquênifenoil ativo de *P. malacophyllum*, denominado de gibbilimbol B, testado in vitro contra *Leishmania* da espécie *Infantum chagasi* nas formas promastigotas e amastigotas e *Trypanosoma cruzi* na forma tripomastigotas, demonstrando atividade antiprotozoária.

Estes produtos naturais podem ser usados como estrutura de base para obter moléculas farmacologicamente mais ativas, com recurso a processos de síntese parcial, com o objetivo de melhorar as propriedades farmacológicas, ou podem ser usados como modelos moleculares para a síntese total de novos compostos bioativos (Simões et al., 2017).

Poucos estudos com os derivados semissintéticos do dilapiol têm sido relatados na literatura, principalmente voltado para as doenças negligenciadas.

Diante da falta de uma farmacoterapia mais eficaz e acessível as doenças negligenciadas, há a necessidade de buscar novos protótipos que tenha potencial terapêutico. E dentre essas doenças negligenciadas, tem-se a leishmaniose cutânea, cujos fármacos preconizados para o tratamento desse doença, tem algumas desvantagens como toxicidade grave, via de administração parenteral entre outros. Este estudo foi desenvolvido com o objetivo de investigar na literatura atividades promissoras dos análogos do dilapiol para uso em doenças negligenciadas e, em específico para a leishmaniose cutânea.

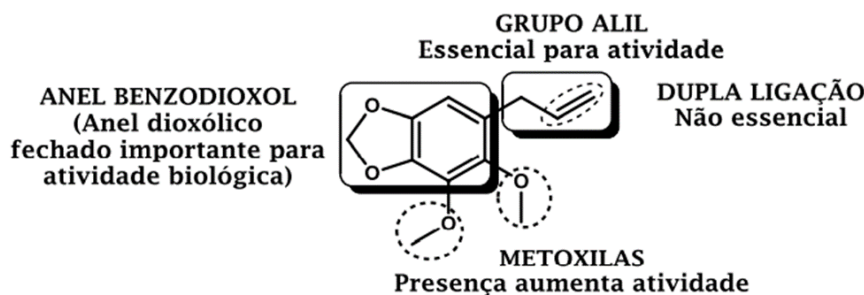
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base na literatura consultada, a espécie de *P. aduncum* tem sido estudada devido suas diversas atividades biológicas, já mostradas em inúmeros estudos científicos (Fazolin et al., 2006). Onde através dessa planta pode-se extrair um óleo essencial, rico

em um composto majoritário, o dilapiol, um fenilpropanóide que também tem demonstrado inúmeras atividades biológicas dentre elas antileishmania, larvicida, inseticida, esquistomossida (Parise-Filho et al., 2012; Pinto, 2008; Parise-Filho et al., 2011).

A atividade do dilapiol sobre a *Schistosoma mansoni* depende da relação estrutura-atividade, que é de suma importância para obter uma resposta inibitória do parasita, o dilapiol deve manter suas características íntegra, como: (a) A abertura do anel dioxólico da unidade benzodioxol é desfavorável para ação esquistossomicida; (b) as metoxilas do dilapiol são favoráveis mas não essenciais; (c) O grupo alil da cadeia lateral é importante para a atividade; (d) A retirada da dupla ligação ou mudança de posição não interfere significativamente na atividade, conforme figura abaixo. Porém, o dilapiol mostrou uma atividade moderada contra o parasita, mas não foi possível ocasionar a cura clínica em camundongos (Parise-Filho et al., 2011).

Figura 4. Dados preliminares sobre a REA (reação estrutura-atividade) do dilapiol



Fonte: adaptado por Parise-Filho et al., 2011.

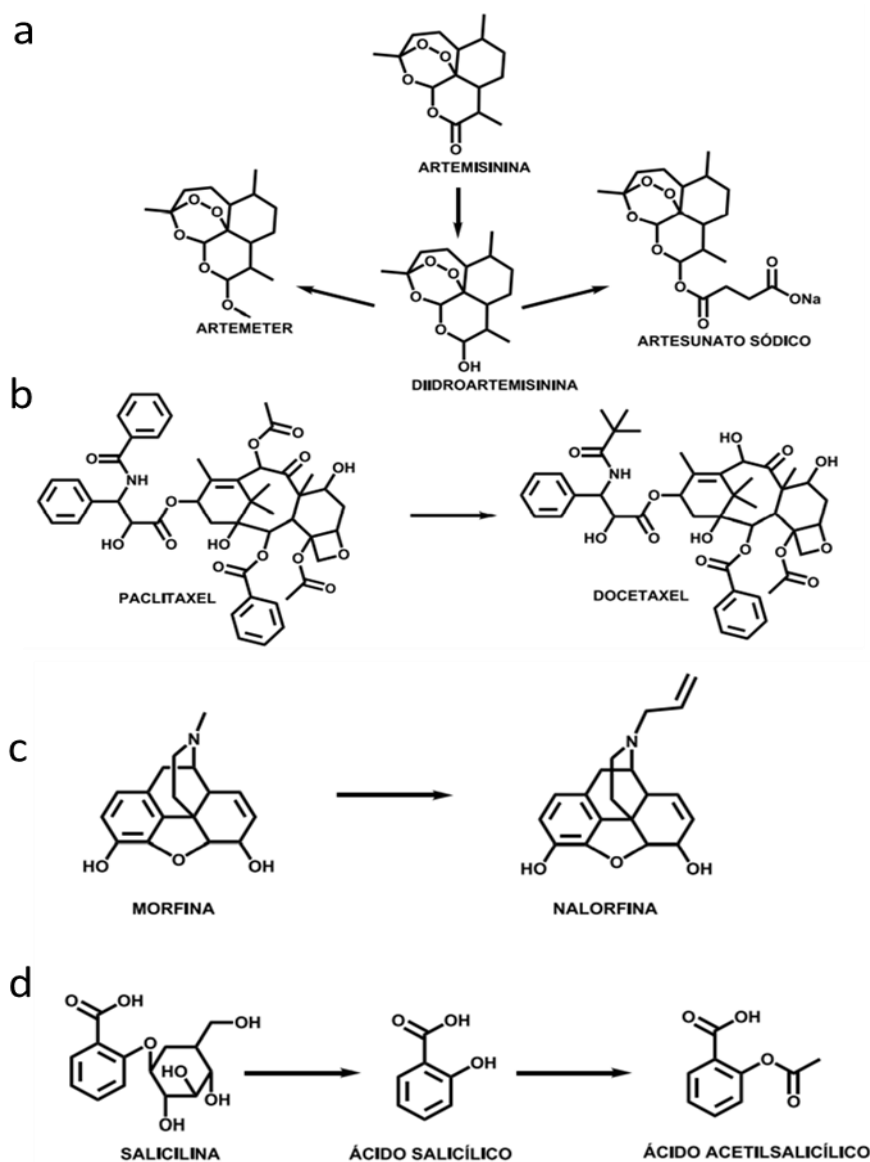
Segundo Parise-Filho et al., (2011), as perspectivas de seu estudo é desenvolver uma molécula que tenha uma ação maior do que o dilapiol, tendo em vista que, uma nova substância de origem natural, pode aumentar o potencial biológico, onde novos análogos semissintéticos do dilapiol poderão apresentar uma eficácia superior ao precursor e, também terão grandes chances de se tornarem recursos terapêuticos importantes.

Através de estudo científico foi possível investigar moléculas de muitos produtos naturais como potenciais fontes de compostos bioativos, onde fez-se o isolamento, logo foram aprovados como produtos farmacêuticos (Dias et al., 2012). Dentre eles, o fármaco Artemotil, um derivado da artemisinina, que foi desenvolvido através de semissíntese, no ano 2000. Foi isolado pela primeira vez da planta *Artemisia annua* e ambos são fármacos antimaláricos foram aprovados. A planta era usada na medicina tradicional

chinesa como “remédio” para calafrios e febres. Youyou Tu, com base em textos chineses antigos, isolou a artemisinina da planta *Artemisia annua*, a qual se apresentou altamente eficaz contra o parasita da malária (Mckerrow, 2015).

Muitos outros fármacos têm sido obtidos através de semissíntese demonstrando a importância desta ferramenta para a indústria farmacêutica. A semissíntese surgiu como uma alternativa para promover modificações estruturais a fim de modular as propriedades biológicas destes produtos puramente naturais. O fármaco mais famoso da história, o ácido acetilsalicílico, foi também o marco inicial do desenvolvimento da semissíntese. (Oliveira et al., 2012).

Figura 5. Fármacos obtidos por modificação molecular de princípios ativos vegetais.



Fonte: Mckerrow, 2015^a, Kasaei et al., 2017^b, Wermuth, 2003^c, Schrör, 2016^d.

Diante da tecnologia de semissíntese, autores têm investido nessa alternativa, por exemplo, a síntese de novos análogos do dilapiol através de técnicas já descritas na literatura, com finalidade descobrir novas moléculas e melhores fármacos para serem aplicados à saúde pública e coletiva, possibilitando outras alternativas de tratamento as doenças negligenciadas.

Das doenças negligenciadas, as que mereceram destaque foram as que acometem fortemente a população brasileira, onde causam inúmeras mortes por ano, dentre elas se destacam: Dengue, doença de Chagas e Leishmaniose. Essas doenças são carentes de tratamento mais eficazes e acessíveis as populações mais pobres (Luna, 2019).

E através de um estudo de revisão mostrou que a leishmaniose cutânea (LC) tem peculiaridades em seu tratamento, pois pode ser local ou de forma sistêmica, dependendo de como a lesão está evoluindo, de qual espécie de *Leishmania* está envolvida, onde os principais fármacos recomendados para o tratamento da LC são os antimoniais, anfotericina B e a pentamidina, todas de via parenteral, custo elevado e causa toxicidades graves. A busca por novos tratamentos que sejam menos tóxicos e facilmente biodisponíveis para tratar a população afetada pela Leishmaniose tem sido investigado (Comandolli-Wyrepkowski et al., 2020).

Vários estudos têm demonstrado o uso de derivados obtidos por semissíntese para obter moléculas mais potentes. Estudo de Torres-Santos et al., (1998) mostraram atividade do derivado de 2',6'-di-hidroxi-4'-metoxichalcona como antileishmania nas formas promastigotas e amastigotas de *L. amazonensis*. O ácido 3-(3,7-dimetil-2,6-octadienil) -4-metóxi-benzóico exibiu potente e atividade seletiva contra *L. braziliensis* (IC₅₀ 6,5 Ig/mL) e Ácido 4-hidróxi-3-(3-metil-1-oxo-2-butenil)-5- (3-metil-2-utenil) benzóico purificado com atividade antileishmania e contra *Tripanossoma cruzi* (Flores et al., 2009). Todos os análogos desses estudos foram isolados a partir de *P. aduncum*.

A partir de uma triagem dos análogos do dilapiol semissintético, conforme a tabela 1, mostrou que o Isodilapiol, éter propil dilapiol (EPD), éter isopropil dilapiol (EID), tem grandes chances de ser moléculas promissoras antileishmania, pelo fato que, as moléculas demonstram uma maior afinidade tóxica para os promastigotas de *Leishmania* do que pelos macrófagos, obtendo um índice de seletividade considerada segura (Barros, c2021). Mas, há a necessidade de mais estudo, onde o EPD e EID ainda não tinham sido relatados na literatura com atividade antileishmania e nem a suas toxicidades em macrófagos.

Tabela 1. Valores de CI_{50} em promastigotas de *Leishmania* (*L.*) *amazonensis* e CC_{50} em Macrófagos J774 e seus respectivos índices de seletividade (IS) por 72 h.

	CI_{50} (μ M)	CC_{50} (μ M)	Índice de Seletividade
	<i>L. amazonensis</i> IM 5584	Macrófagos J774	
	72h	72h	72h
Isodilapiol	153 ± 2	665.9	4.3
Diol dilapiol	205.6 ± 1	ND	ND
Éter metil dilapiol	>393.2	507.3	>1.3
Éter etil dilapiol	ND	151.7	ND
Éter propil dilapiol	134.2 ± 1	2.100	15.6
Éter isopropil dilapiol	72 ± 3	980.4	13.6
Éter pentil dilapiol	180.5 ± 5.5	226.5	1.3
Éter octil dilapiol	96.2 ± 3	ND	ND
2,2-dimetil-metilenodioxilapiol	319.2 ± 3.5	345.5	1.0
Monobenzoil dilapiol	127 ± 15	ND	ND
Pentamidina ^a	2.9 ± 3	12	4.1

CI_{50} = Concentração capaz de inibir em 50% o número de promastigotas

CC_{50} = Concentração citotóxica para 50% do tapete celular.

IS= CC_{50} CMSP / CI_{50} promastigotas

ND= Não determinado

^a = controle

Dentre esses análogos, o que já foi descrito na literatura com atividade antileishmania, o isodilapiol, no estudo de Parise-Filho et al., (2012), demonstraram atividade antileishmania do dilapiol e seus análogos (di-hidro dilapiol e isodilapiol) em promastigotas de *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, apresentaram uma CI_{50} de $99,9 \pm 10,4$ e $122,9 \pm 13,9 \mu$ M e $90,5 \pm 8,6$ e $109,8 \pm 9,5 \mu$ M respectivamente, e o dilapiol $69,3 \pm 4,9 \mu$ M para *L. amazonensis* e $59,4 \pm 4,0$ para *L. braziliensis*.

A partir de investigações em manuscritos, foram encontrados alguns estudos com os análogos do dilapiol obtidos por semissíntese, que não se mostraram potentes. Estudo de Barros (c2021) mostrou que o éter metil dilapiol e o 2,2-dimetil-metilenodioxilapiol não inibiu as formas promastigotas de *Leishmania*. Mas, vale ressaltar que essas moléculas testadas não mostraram atividade para esses tipos de parasitas, mas ainda podendo ser potentes em outras doenças negligenciadas.

Estudo de Farah et al. (2010) demonstraram efeito antileishmania do dilapiol e de seu análogo isodilapiol contra *L. chagasi*. Barros, (2018) demonstrou atividade antileishmania do derivado éter n-butil dilapiol contra *L. (L.) amazonensis*, nas formas

promastigotas e amastigotas, apresentando um IS de 76.5, demonstrando ser mais potentes que seu precursor.

Diante das inúmeras atividades biológicas do dilapiol, seus análogos obtidos por semissíntese também tem mostrado atividades promissoras mais potentes para algumas doenças negligenciadas, que carecem de fármacos mais eficazes e acessíveis, principalmente para a leishmaniose cutânea.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O dilapiol apresenta uma base estrutural química de origem natural que permite inúmeras mudanças através de semissíntese, permitindo obter novos análogos ativos, que poderão apresentar uma eficácia superior ao seu precursor. Já que alguns análogos do dilapiol se mostraram promissores inibindo as formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania*. E através de uma triagem molecular *in vitro* desses novos análogos, mostrou-se atividade biológica melhor que seu precursor. Muitos fármacos têm sido obtidos através da semissíntese, mostrando que essa tecnologia é de suma importância para a descoberta de novas substâncias farmacologicamente ativa e, assim, facilitando seu uso como produto farmacêutico.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Agradecemos ao Laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas – INPA, Laboratório de Biológicas e Laboratório de Fitophar – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – FCF/UFAM, aos órgãos de fomento FAPEAM pela bolsa concedida à Angela Maria Comapa Barros (Resolução n. 006/2006 POSGRAD UFAM- 2020).

REFERÊNCIAS

Alvar J. et al. (2012). Leishmaniasis Control Team. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035671>.

Arruda H.M.B.S., Ribeiro M.A., Silva A.M., Vasconcelos D., Oliveira, M.R.F., Noronha E.F. 2019. Epidemiological features, echocardiographic findings, and parasite load in patients with Chagas disease. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, [s.l.], v. 52, e20180541. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0541-2018>.

Barros (2018). Atividade antileishmania de um derivado do dilapiol obtido a partir de *Piper aduncum* L. (Piperaceae). Dissertação de Mestrado. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas.

Barros (c2021). Avaliação da atividade leishmanicida de um análogo do dilapiol obtido por semissíntese. Tese de Doutorado. Programa de Pós Graduação em Inovação Farmacêutica, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas.

Brasil (2018). Uma análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. Doenças negligenciadas no Brasil: vulnerabilidade e desafios, pg. 99-136.

Berlincka R.G.S., Borges W.S., Scotti M.T. e Vieira P.C. (2017). Química de produtos naturais do Brasil do século XXI. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170070>.

Bosquioli L.S.S., Demarque D.P., Rizk Y.S., Cunha M.C., Marques M.C.S., Matos M.F.C., Kadri, M. C. T.; Carollo, C. A., Arruda C. C. P. (2015). In vitro anti-*Leishmania infantum* activity of essential oil from *Piper angustifolium*. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1407803>.

Carrara V.S., Cunha-Júnior E.F.C.J., Torres-Santos E.C., Corrêa A.G., Monteiro J.L., Demarchi I.G., Lonardoní, M.V.C., Cortez, D.A.G. (2013). Antileishmanial activity of amides from *Piper amalago* and synthetic analogs. DOI: 10.1590/S0102-695X2013005000022.

Clayton J. (2010). Chagas disease: pushing through the pipeline. *Nature*, v. 465, n. 7301, p. S12-S15. DOI: 10.1038 / nature09224.

Comandolli-Wyrepkowski C.D. (2020). Aspectos farmacológicos da terapia medicamentosa utilizada para a leishmaniose cutânea: uma revisão de literatura. DOI <https://doi.org/10.25248/reas.e3352.2020>.

Connors E.E., Vinetz J.M., Weeks J.R., Brouwer KC. (2016). A global systematic review of Chagas disease prevalence among migrants. *Acta Trop.* 156: 68–78. Epub 2016 Jan 8. pmid:26777312. DOI: 10.1016 / j.actatropica.2016.01.002.

Carvalho S.H. et al. (2019). American tegumentary leishmaniasis in Brazil: a critical review of the current therapeutic approach with systemic meglumine antimoniate and short-term possibilities for an alternative treatment. *Tropical. Medicine and International Health*, 24(4): 380–391. DOI: 10.1111 / tmi.13210.

De Almeida R.R.P. et al. (2009). Chemical variation in *Piper aduncum* and biological properties of its dillapiole-rich essential oil. *Chemistry and Biodiversity*, v. 6, n. 9, p. 1427–1434. DOI: 10.1002 / cbdv.200800212.

De Oliveira A., Mesquita J.T., Tempone A.G., Lago J.H.G., Guimarães E.F., Kato, M.J. (2012). Leishmanicidal activity of an alkenylphenol from *Piper malacophyllum* is related to plasma membrane disruption. DOI: 10.1016/j.exppara.2012.08.019.

Dias D.A., Urban, S., Roessner U. (2012). A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites*, 2, pp. 303-336. DOI: 10.3390 / metabo2020303.

Domingos P.R.C., Pinto A.C., Santos, J.M.M., Rafael M.S. (2014). Insecticidal and genotoxic potential of two semi-synthetic derivatives of dillapiole for the control of *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Diptera: Culicidae). *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 772: 42-52. DOI: 10.1016 / j.mrgentox.2014.07.008.

DNDi. Drugs for Neglected Diseases initiative. (2018). Planejamento das atividades em leishmaniose tegumentar na DNDi. InfoLEISH - Boletim informativo da redeLEISH-3a edição.

Fazolin M., Estrela J.L.V., Catani, V., Costa, C.R. (2006). Potencialidades da Pimenta-demacaco (*Piper aduncum* L.): Características Gerais e Resultados de Pesquisa.

Farah D., Parise-Filho R., Magri F., Bonardo V., Fiorino P., Farah, V., Fonteles M., Delorenzi J. (2010). Anti-promastigote activity of dillapiole and isodillapiole against *Leishmania chagasi*. *Planta Med*; 76 - P480. DOI: 10.1055/s-0030-1264778.

Ferreira R. et al. (2016). Antifungal Action of the Dillapiole-rich Oil of *Piper aduncum* against Dermatofungaloses Caused by Filamentous Fungi. *British Journal of Medicine and Medical Research*, v. 15, n. 12, p. 1–10. DOI: 10.9734 / BJMMR / 2016/26340.

Flores N., Jiménez I.A.; Giménez A., Ruiz G., Gutiérrez D., Bourdy G., Bazzocchi I.L. (2008). Benzoic acid derivatives from *Piper* species and their antiparasitic activity. *J Nat Prod* 71: 1538-1543. DOI: 10.1021 / np800104p.

Flores N., Ticona J.C., Bilbao-Ramos P., Dea-Ayuela M.A., Macedo J.C.R., Bazzocchi I.L., Bolás-Fernández F., Jiménez I.A. (2019). An unprecedented chlorine-containing piperamide from *Piper pseudoarboreum* as potential leishmanicidal agente. *Fitoterapia* 340–345. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.03.004>.

Gadelha P., Carvalho J. N., Pereira T.R. (2012). Saúde no Brasil em 2030: diretrizes para a prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/livro/saude-no-brasil-em-2030-diretrizes-para-prospeccao-estrategica-do-sistema-de-saude-brasileiro>>.

Gáinza Y.A. et al. (2016). *Piper aduncum* against *Haemonchus contortus* isolates: cross resistance and the research of natural bioactive compounds. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 25, n. 4, p. 383–393. <https://doi.org/10.1590/S1984-29612016073>.

Harvey A.L., Ebel, R.E. (2015). Quinn, R. J.; Nature Rev. Drug Discov. DOI: 10.1038 / nrd4510.

Kasaei, A., Mobini-Dehkordi, M., Mahjoubi, F., et al. (2017). Isolation of Taxol Producing Endophytic Fungi from Iranian Yew Through Novel Molecular Approach and Their Effects on Human Breast Cancer Cell Line. *Current Microbiology*, 74, pp. 702-709. DOI: 10.1007 / s00284-017-1231-0.

Lahlou M. (2013). The Success of Natural Products in Drug Discovery. *Pharmacology & Pharmacy*, 04, pp. 17-31. <http://dx.doi.org/10.4236/pp.2013.43A003>.

Lima V.S., Pinto A.C., Rafael M.S. (2015). Effect of isodillapiole on the expression of the insecticide resistance genes GSTE7 and CYP6N12 in *Aedes aegypti* from central Amazonia. *Genetics and Molecular Research*, 14 (4): 16728-16735. DOI <http://dx.doi.org/10.4238/2015.December.11.20>.

Luna E. C. (2019). Óleos essenciais e seus componentes bioativos para uso frente à doenças negligenciadas e arbovirose: uma revisão.

Maroni M., Colosio C., Ferioli A., Fait A. (2000). Organochlorine pesticides. *Toxicology*, 143(1):61-75.

Meireles S.F., Domingos P.R., Pinto A.C., Rafael M.S. (2016). Toxic effect and genotoxicity of the semisynthetic derivatives dillapiole ethyl ether and dillapiole n-butyl ether for control of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 807: 1-7. DOI: 10.1016 / j.mrgentox.2016.07.003.

Mckerrow J.H. (2015). Recognition of the role of Natural Products as drugs to treat neglected tropical diseases by the 2015 Nobel prize in physiology or medicine. *Natural Product Reports*, 32, pp. 1610-1611. <https://doi.org/10.1039/C5NP90043C>.

Nascimento L., Melnyk A. (2016). A química dos pesticidas no meio ambiente e na saúde. *Revista Mangaio Acadêmico*, 1(1): 54-61, v. 1, n.1, jan/jun, 2016 – ISSN 2525-280.

Nunes M.C.P. et al. (2010). Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of Chagas disease as an etiological factor. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, v. 63, n. 7, p. 788-797. DOI: 10.1016 / s1885-5857 (10) 70163-8.

Oliveira M.H., Innocente A.M., Pereira A.G., Dias D.O., Oliveira E.G., Barreto F., Freitas F.A., Meirelles G.C., Silva G.N.F., Machado J.G., Bidone J., Andrade J.M.M., Schwingel L., Müller L. et al. (2012) Semisíntese: Uma solução para problemas farmacológicos de produtos naturais. *Revista Eletrônica de Farmácia Vol. IX (1)*, 62 – 88. REF – ISSN 1808-0804.

Oliveira G.L., Cardoso S.K.; Júnior C.R.L. (2013). Chemical study and larvicidal activity against *Aedes aegypti* of essential oil of *Piper aduncum* L. (Piperaceae). *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*, v. 85, p. 1227–1234. DOI: 10.1590 / 0001-3765201391011.

Organização Mundial de Saúde, OMS. (2013). Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases. World Health Organization, Geneva, Switzerland, jan. 2013.

Organização Pan-Americana da Saúde, OPAS. (2019). Leishmanioses. Informe Epidemiológico das Américas, n. 7. Publicado em Mar. 2019. Disponível para acesso: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50505/2019-cde-leish-informe-epi-das-americas>.

Organização Pan-Americana da Saúde, OPAS. (2020). Casos de dengue nas Américas chegam a 1,6 milhão, o que destaca a necessidade do controle de mosquitos durante a pandemia.

Paes-Gonçalves H., Facundo V.A., Santos D.M.F., Silva A.G.C., Ballico L.J., Lima D.K.S., Stábeli I.R.G., Silva-Jardim I. (2012). The leishmanicidal activity of a cyclopentenedione derivative isolated from the roots of a native Amazonian pepper (*Piper carnicornectivum*). *Rev Bras Farmacogn* 22: 1018-1023. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2012005000086>.

Parise-Filho R., Magri F.M.M., Ribeiro R.R., Pinto P.L.P. (2011). Avaliação da atividade esquistossomicida de substâncias de origem natural e semi-sintética. Universidade Presbiteriana Mackenzie. São Paulo.

Parise-Filho R. (2001). Panorama atual da esquistossomíase no mundo. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v.37, n.2, p.123-135.

Parise-Filho R., Pasqualoto K.F.M., Magri F.M.M., Ferreira A.K., Silva B.A.V.G., Damião M.C.F.C.B. et al. (2012). Dillapiole as antileishmanial agent: discovery, cytotoxic activity and preliminary SAR studies of dillapiole analogues. DOI: 10.1002 / ardp.201200212.

Pinto A.C.S., Nogueira K.L., Chaves F.C.M., Silva L.V.S., Tadei W.P., Pohlit A.M. (2012). Adulticidal Activity of Dillapiol and Semi-synthetic Derivatives of Dillapiol against Adults of *Aedes aegypti* (L.) (Culicidae). *International Journal for Mosquito Research*, 2: 1-7. doi: 10.5376/jmr.2012.01.0001.

Pinto A.C.S. (2008). Desenvolvimento de substâncias semi-sintéticas e bioativas a partir de 4- nerolidilcatechol e dilapiol. Tese de Doutorado. Biotecnologia, área de Saúde, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas. 296pp.

Pohlit A.M., Pinto A.C.S., Mause R. (2006). *Piper aduncum* L.: Planta Pluripotente e Fonte de Substâncias Fitoquímicas Importantes. e-ISSN – 2446-4775, ISSN - 1808-9569.

Rafael M.S., Hereira-Rojas W.J., Roper J.J., Nunomura S.M., Tadei, W.P. (2008). Potential control of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) with *Piper aduncum* L. (Piperaceae) extracts demonstrated by chromosomal biomarkers and toxic effects on interphase nuclei. *Genetics and Molecular Research*, 7 (3): 772-781. DOI: 10.4238 / vol7-3gmr481.

Ribeiro-dos-Santos G., Verjovski-Almeida S., Leite L.C.C. (2006). Schistosomiais – a century searching for chemotherapeutic drugs. *Parasitol. Res.*, v.99, p.505-521.

Ricardo L.Y., Rodríguez C.M., Bisset L.J., Pérez I.O., Sánchez V.L. (2009). Effect of pyriproxyfen for the *Aedes (S) aegypti* control (Diptera: Culicidae) in strains with various degrees of temphos resistance. *Revista cubana de medicina tropical*, 62(3): 224-229.

Santos L.H.F, Domingos P.R.C, Meireles S.F., Bridi L.C., Pinto A.C.S., Rafael M.S. (2020). Genotoxic Effects of Semi-Synthetic Isodillapiole on Oviposition in *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae). <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0467-2020>.

Schrör, K. (2016). *Acetylsalicylic Acid*. Segunda ed. Alemanha, pp. 6-10.

Silva M.M.B.L., De Melo F.P., Souza R.M.E. (2017). Zoneamento Geoambiental e Socioeconômico das áreas endêmicas e focais a ocorrência da esquistossomose no estado de Sergipe. IN: *Anais do VIII Simpósio Nacional de Geografia da Saúde & V Fórum Internacional de Geografia da Saúde*. Dourados-MS.

Simões C., Schenkel E., Mello J., et al. (2017). *Farmacognosia do produto natural ao medicamento*. Porto Alegre, pp. 502 - 537.

Sukuru S. C., Jenkins J. L., Beckwith R. E., Scheiber J., Bender A., Mikhailov D., Davies J.W., Glick M.J. (2009) *Biomol. Screen*.

Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). 2021. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinannet/cnv/ltaam.def>.

Secretaria de Vigilância e Saúde/ Ministério da Saúde (SVS/MS). (2021) Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo *Aedes* (dengue, chikungunya e Zika), Semanas Epidemiológicas 01 a 03. *Boletim Epidemiológico*, n. 05, 2020. Vol. 51. Publicado em Jan. 2020.

Torres-Santos, E.C., Moreira D.L.M.A.C., M. N., Rossi-Bergmann B. (1999). Selective Effect of 29,69-Dihydroxy-49-Methoxychalcone Isolated from *Piper aduncum* on *Leishmania amazonensis*. Universidade Federal do Rio de Janeiro, and Laboratório de Ultraestrutura Celular, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil. DOI: 10.1128 / AAC.43.7.1776.

Vasquez-Ocmín P.G., Gadea A., Cojean S., Marti G., Pomel S., Van Baelen A.C., Ruiz-Vasquez L., Mesia W.R., De Figadère B., Mesia L. R., Maciuk A. (2021). Metabolomic approach of the antiprotozoal activity of medicinal *Piper* species used in Peruvian Amazon.

Viana D.V., Ignotti E.A. (2013). Ocorrência da dengue e variações meteorológicas no Brasil: revisão sistemática. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 16, p. 240-256. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2013000200002>.

Wermuth C.G. (2003). *The Practice of Medicinal Chemistry*, (2.ed.), Elsevier Academic Press, London.

Volpe H.X. et al. (2016). Efficacy of essential oil of *Piper aduncum* against nymphs and adults of *Diaphorina citri*. *Pest Management Science*, v. 72, n. 6, p. 1242–1249. <https://doi.org/10.1002/ps.4143>.

World Health Organization. WHO. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015; 90(6): 33–43. pmid:2567184.

World Health Organization. WHO. (2015). Chagas disease (American trypanosomiasis) [Internet]. Geneva: World Health Organization. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/>.

World Health Organization. et al. (2017). Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases. World Health Organization.

World Health Organization. WHO. (2020). fact sheet: leishmaniasis. Acesso: <https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis>.

World Health Organization. WHO. (2020). fact sheet: dengue. Acesso: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.

World Health Organization. WHO. (2020). fact sheet: schistosomiasis. Acesso: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>.