

Panorama Científico da Busca para o Tratamento da Leishmaniose

Overview of the Scientific Search for the Treatment of Leishmaniasis

¹Motta, A. P.; ²Valverde-Soares, S. S.; ²Ramalho, R. C.; ²Soares, T. V.; ¹Carvalho, E. M.

¹Plataforma de Métodos Analíticos, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, FarManguinhos/FIOCRUZ, Rua Sizenando Nabuco 100, Manguinhos, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ.

²Departamento de Química de Produtos Naturais, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, FarManguinhos/FIOCRUZ, Rua Sizenando Nabuco 100, Manguinhos, 21041-250, Rio de Janeiro, RJ.

*Correspondência:

E-mail: simonevalverde@far.fiocruz.br

Unitermos: Leishmaniose, Tratamento, Dados Epidemiológicos, Patentes, Publicações Científicas.

Key Words: Leishmaniasis, Treatment, Epidemiological Data, Patents, Scientific Publications.

Resumo

Anualmente, a leishmaniose, uma doença infecto-parasitária crônica, acomete milhares de pessoas em todo o mundo. Mesmo assim, é uma das doenças mais negligenciadas. A comunidade científica constantemente se esforça para alcançar êxito na descoberta de novas moléculas que possam originar medicamentos menos tóxicos e mais eficazes, novos métodos para diagnóstico, e novas vacinas. No Brasil, a doença atinge, predominantemente, as regiões Norte e Nordeste, mas dados epidemiológicos aqui apresentados, mostram o crescimento da incidência e da prevalência da leishmaniose no município do Rio de Janeiro. Com o objetivo de dimensionar as pesquisas em busca de novos tratamentos para a leishmaniose, foram feitos levantamentos das publicações, patentes nacionais e internacionais, além do número de pesquisadores brasileiros inseridos nessa busca.

Abstract

Annually, the leishmaniasis, an infectious parasitic chronic disease, affects millions of people around the world. Nevertheless, it is one of the most neglected diseases, yet. There is a constant effort to be successful to discover new molecules that may lead to less toxic drugs and more effective diagnostic methods, new vaccines and strives. In Brazil, the leishmaniasis affects predominantly North and Northeast regions, but epidemiological data presented here, show an increase in its incidence and prevalence in Rio de Janeiro city. With the aim to build the support the research in finding new treatments for leishmaniasis, surveys were made of the publications, national and international patents, and the number of Brazilian researchers inserted in this search.

Introdução

A leishmaniose é conhecidamente uma doença infecto-parasitária crônica, de abrangência mundial. No Oriente Médio, assim como na América Latina é considerada endêmica, enquanto no Sul do Sudão a doença é considerada epidêmica (CABRERA, 1999; OPS/OMS, 2005; ALMEIDA, 2009; OMS, 2010). Entre os registros de ocorrência de doenças, a leishmaniose atinge 88 países, sendo 72 integrantes do grupo dos países em desenvol-

vimento (OMS, 2005; ALMEIDA, 2009; MALAFAIA, 2009; PONTES, 2009; DNDi, 2010). Cinco são os países detentores de 90% dos casos de Leishmaniose Visceral (LV) no mundo: Bangladesh, Índia, Nepal, Sudão e Brasil. Afeganistão, Arábia, Argélia, Irã, Peru, Síria e Brasil concentram 90% dos casos de Leishmaniose Cutânea (LC), comprovando que a leishmaniose é típica de regiões tropicais e subtropicais (BEPA, 2006). No Brasil, a doença é predominante no Norte e no Nordeste, mas atinge quatro das cinco unidades federativas, sendo a menos acometida, a região Sul (BEPA, 2006; OPAS, 2010).

O grupo de Treinamento em Doenças Tropicais da Organização Mundial de Saúde (TDR/OMS) classificou a leishmaniose como uma das dez doenças negligenciadas, integrando a categoria 1, onde estão englobadas as doenças emergentes ou fora de controle, sendo o principal interesse, a geração de novos conhecimentos e intervenções. A leishmaniose abrange, principalmente, países em desenvolvimento onde pobreza, falta de condições básicas de saneamento e alterações ambientais constituem um impacto de peso no agravamento da sua propagação, interferindo na qualidade de vida da população (OMS, 2005; ALMEIDA, 2009; MALAFAIA, 2009; PONTES, 2009; DNDi, 2010).

Sendo de difícil diagnóstico, devido a sua sintomatologia variada e estando diretamente relacionada à espécie de *Leishmania* infectante e ao estágio da doença, além de alguns indivíduos poderem se apresentar assintomáticos e outros com manifestações clínicas tais como febre, anorexia, amenorréia, lesões cutâneas, hepatoesplenomegalia e anemia (ALVES, 2009), sintomas comuns a outros processos infecto-parasitários, são comuns erros de interpretação do diagnóstico clínico do indivíduo (CUPOLILLO, 2005). A demora na identificação correta da doença pode comprometer drasticamente o quadro clínico do paciente, além dos erros de identificação dificultarem a estimativa do verdadeiro número de indivíduos portadores da doença, subestimando assim o número de casos notificados (OPAS, 2005; OMS, 2010).

De acordo com os dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde (MS), no Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana (MS, 2007), a estimativa da

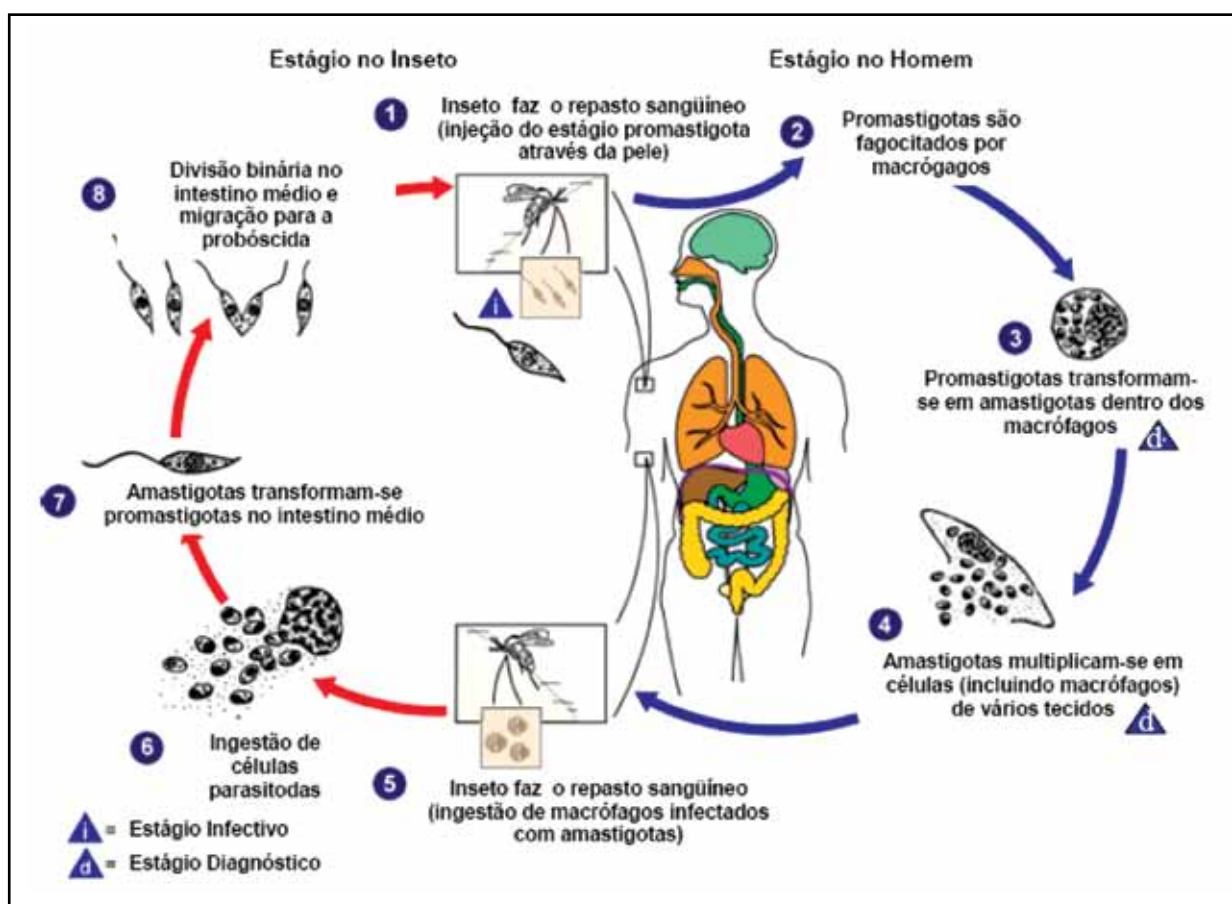
Organização Mundial de Saúde (OMS) e da Organização Panamericana de Saúde (OPAS) é que 350 milhões de indivíduos estarão expostos ao risco de doença nos próximos anos. O número de casos novos para a Leishmaniose Cutânea (LC) se encontra em torno de 1,5 milhões, enquanto que, a Leishmaniose Visceral (LV) em torno de 500 milhões. A OMS estima ainda que dentro das Américas, o Brasil comporte 90% dos casos da doença (FINATEC, 2010). No Brasil, alguns aspectos epidemiológicos devem ser ressaltados: A LV ou calazar, no período de 2001 a 2007 acometeu mais indivíduos do gênero masculino (60%). No total, foram registrados 22.971 casos desse subtipo da doença, sendo que de acordo com a distribuição geográfica, o predomínio foi da Região Nordeste comportando 56% dos casos, seguido da Região Sudeste com 19% dos casos (MS, 2010). Já a LC também conhecida como Leishmaniose Tegumentar Americana, representa 92% de todos os casos. No mesmo período, foram registrados 185.037 casos, sendo que a região Norte registrou 40% dos casos, seguida da região Nordeste 31% (MS, 2010).

Os estudos sobre a doença são vastos e os dados atuais disponibilizados permitem caracterizá-la em três marcos distintos. O primeiro é determinado por todas as elucidações obtidas desde a primeira descrição do parasita por Borovsky (1898). A partir daí, vários pesquisadores obtiveram informações que permitiram descrever, identificar e caracterizar a leishmaniose, seus subtipos, peculiaridades regionais, aspectos epidemiológicos e o seu ciclo através da realização de estudos em áreas endêmicas, permitindo um maior entendimento do papel desempenhado pelos hospedeiros intermediários, como pelos definitivos (BOROVSKY, 1898 apud SAMUELSON, 2000; MARCONDES, 2001). O segundo marco é dado pela mudança no perfil da doença que sempre foi caracterizada como uma zoonose de perímetro rural (ALVES, 2009). A doença deixou de ser restrita às pessoas que residiam ou tinham acesso às regiões de florestas ou matas para acometer indivíduos no circuito urbano devido alterações ambientais como desmatamento, ocupações irregulares de áreas de mata aliadas à qualidade precária de higiene e à adaptação dos vetores às mudanças (CABANILLAS et al., 2001). No terceiro marco da doença ocorre com a Síndrome da Imunodeficiência

Adquirida (SIDA). Como a sua própria designação denota, a SIDA causa uma imunodeficiência no organismo humano, assim, a leishmaniose aparece como uma co-infecção, contribuindo para o agravamento do quadro clínico dos pacientes. Estudos mostram que existe uma maior ocorrência das recidivas pela parasitose (44%), uma maior resistência aos fármacos administrados além de uma baixa na resposta celular e humoral dos indivíduos acometidos, propiciando uma maior resistência dos protozoários. Atualmente, a OMS propõe que a leishmaniose, mais especificamente o subtipo LV, seja indicadora da SIDA (CABRERA, 1999; CHAPPUIS et al., 2007; LEVY, 2008; FINATEC, 2010).

Vários subtipos da doença assumem características peculiares de acordo com a localização geográfica, de acordo com essa complexidade, existe uma classificação proposta por Lainson e Shaw (1998) que possibilita uma divisão em dois grandes subgêneros: *Leishmania*, sendo que as espécies de interesse clínico são: *L. donovani*, *L. major*, *L. aethiopica*, *L. tropica* e *L. mexicana*, e *Viannia*. As espécies reconhecidas como patogênicas são *L. amazonensis*, *L. guyanensis* e *L. lainsoni*. O desenvolvimento da leishmaniose é dependente de um ciclo que envolve o protozoário, o hospedeiro invertebrado (vetor) e o hospedeiro vertebrado (Figura 1) (LAINSON; SHAW, 1998 apud CARVALHO, 2001)

Figura 1 – Ciclo de vida da Leishmania



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention

[http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/images/ParasiteImages/G-L/Leishmaniasis/Leishmania_LifeCycle.gif]

**Classificações Clínicas da Leishmaniose** (CARVALHO, 2001):

- ▶ Leishmaniose visceral: causada pela *L. donovani*, é também conhecida como Kala-azar (pele negra em hindu), caracterizada por febres irregulares, perda de peso, baço e hepatomegalia e anemia;
- ▶ Leishmaniose cutânea: caracterizada por lesões ulcerativas na pele e subdividida em dois tipos;
- ▶ Leishmaniose cutânea do Velho Mundo ou Lesão Oriental: aspectos clínicos da doença não são uniformes e podem ser modificados pelo estado imunológico. *L. major*, *L. tropica*, *L. donovani* e *L. aethiopica* compreendem os agentes causadores;
- ▶ Leishmaniose cutânea do Novo Mundo: apresenta um amplo espectro de manifestações, lesões simples ou limitadas, cutânea difusa e mucocutânea difusa. *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. pifanoi* e, ainda, pertencentes ao subgênero *Viannia*, a *L. braziliensis* e *L. guyanensis*;
- ▶ Leishmaniose mucocutânea: caracterizada por lesões que causam destruição parcial ou total cavidade nasal, boca e tecidos da garganta. Essa manifestação

isolada não é fatal, porém apresenta complicações se associada a infecções oportunistas e dificuldades na alimentação pode resultar em morte. O agente causador é a *L. braziliensis*;

- ▶ Leishmaniose dérmica pós Kala-azar: é normalmente uma sequela de uma leishmaniose visceral (ASHFORD, 2000). A doença manifesta-se sob várias formas clínicas, desde máculas hipopigmentadas a nódulos infiltrados ou ulcerados (ZIMMERMANN et al., 2009). Aparece habitualmente no espaço de dois anos após cura completa (ASHFORD, 2000).

Dados Epidemiológicos da Leishmaniose no Município do Rio de Janeiro

No município do Rio de Janeiro, a incidência e a prevalência da leishmaniose têm crescido, os casos notificados foram acompanhados desde a década de 70, entretanto até 1995, nenhum caso foi registrado no estado. Desde 1996, entretanto, casos de LV têm sido registrados e divulgados pela Secretaria de Saúde do Rio de Janeiro e pelo DATASUS. O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) apresenta casos tanto da LV quanto da LC a partir do ano 2000 (**Tabela 1 a 7**).

Tabela 1 – Casos de leishmaniose visceral no município do Rio de Janeiro

Mês/Ano	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002*
Janeiro	0	0	0	0	0	0	0	0
Fevereiro	0	1	3	0	1	0	0	0
Março	0	0	0	1	0	0	1	0
Abril	0	1	2	0	0	0	2	0
Maio	0	0	0	0	0	1	0	0
Junho	0	0	0	0	0	0	0	0
Julho	0	1	0	0	1	0	1	0
Agosto	0	0	4	0	0	0	2	0
Setembro	0	1	0	0	0	0	2	0
Outubro	0	0	0	0	0	0	0	0
Novembro	0	0	0	0	0	1	1	0
Dezembro	0	2	0	0	0	1	0	0
Total	0	6	9	1	2	3	9	0



Tabela 2 – Taxa de incidência mensal da leishmaniose no município do Rio de Janeiro

Mês/Ano	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002*
Janeiro	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Fevereiro	0,00	0,02	0,05	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00
Março	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02	0,00
Abril	0,00	0,02	0,04	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00
Mai	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00
Junho	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Julho	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02	0,00	0,02	0,00
Agosto	0,00	0,00	0,07	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00
Setembro	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03	0,00
Outubro	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Novembro	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,02	0,02	0,00
Dezembro	0,00	0,04	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00
Taxa Ano	0,00	0,11	0,16	0,02	0,04	0,06	0,15	0,00

Tabela 3 – Casos de Leishmaniose Visceral por faixa etária e ano no município do Rio de Janeiro

Faixa Etária /Ano	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002*
<1	0	1	0	0	0	0	0	0
1 a 4	0	0	0	0	0	1	5	0
5 a 9	0	0	0	0	0	1	2	0
10 a 14	0	0	0	0	1	0	0	0
15 a 49	0	4	4	0	1	1	2	0
50 e >	0	0	4	1	0	0	0	0
Ignorados	0	1	1	0	0	0	0	0
Total	0	6	9	1	2	3	9	0

Tabela 4 – Casos de Leishmaniose Visceral por sexo e ano no município do Rio de Janeiro

Sexo/Ano	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002**
Masculino	0	6	6	1	2	1	3	0
Feminino	0	0	3	0	0	2	6	0
Total	0	6	9	1	2	3	9	0

Tabela 5 – Casos de Leishmaniose Visceral e óbitos por ano no município do Rio de Janeiro

Ano	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002*
Casos	0	6	9	1	2	3	9	0
Óbitos	0	0	0	1	0	0	0	0

**Tabela 6 – Leishmaniose Visceral – Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN**

Ano Notificação	Casos Confirmados
2002	1
2004	1
2005	1
2006	7
TOTAL	10

Tabela 7 – Leishmaniose tegumentar americana – Casos confirmados notificados no Sistema de Agravos de Notificação – SINAN

Ano Diagnóstico	Casos Confirmados
2001	206
2002	233
2003	191
2004	134
2005	189
2006	211
TOTAL	1.164

Fonte: Coordenação de Programas de Epidemiologia; site da Secretaria de Saúde do Rio de Janeiro. Ver:

<<http://www.saude.rio.rj.gov.br/>>

<http://www.saude.rio.rj.gov.br/saude/pubsms/media/leishmaniose_incid_95a02.htm>

<http://www.saude.rio.rj.gov.br/saude/pubsms/media/leishmanioseSH_76a02.htm>

[*dados de 2002 sujeitos a revisão; **dados não disponíveis].

Levantamento de publicações, patentes e pesquisadores

Considerando o vetor transmissor da leishmaniose (a fêmea do inseto flebotomíneo) *Phlebotomus* na África, Ásia e Europa e *Lutzomia* nas Américas do Sul e Central, popularmente chamado no Brasil de mosquito-palha, o fato de ele infectar outros mamíferos além do homem (roedores, raposas, cães, marsupiais), caracterizando a leishmaniose como uma zoonose, a gravidade da doença, o acometimento de pacientes portadores de SIDA e o fato dessa doença tão negligenciada não apresentar um tratamento seguro e eficaz, provoca na comunidade científica, em instituições de pesquisa e órgãos de fomento, grandes esforços em busca de uma solução efetiva e acessível à população atingida. Os antimonial-

tos pentavalentes, usados como tratamento de primeira escolha para os diversos tipos de leishmaniose, além de tóxicos, não podem ser utilizados em pacientes cardiopatas, nefropatas, hepatopatas ou ainda gestantes, nesses casos, ou ainda quando a resposta não é satisfatória, utiliza-se a anfotericina B e o isotionato de pentamidina. (MS, 2005 e 2008) Os esforços científicos são traduzidos em numerosas publicações que foram levantadas, classificadas e são apresentadas nos **Gráficos 1 a 8**.

Com o objetivo de qualificar e quantificar o esforço feito pela comunidade científica na busca de um novo tratamento seguro e eficaz para a leishmaniose em todo o mundo, buscou-se alcançar as publicações em revistas indexadas pelo Chemical Abstracts e patentes registradas em todo o mundo relacionadas com o tratamento



da leishmaniose ou ainda com o desenvolvimento de novas técnicas e tecnologias para o diagnóstico da leishmaniose. Para isso, foram feitas consultas na base de dados *SciFinder*, que apresenta as publicações científicas mundiais indexadas pelo Chemical Abstracts utilizando diversos termos, buscas de patentes internacionais e nacionais, além do levantamento de pesquisadores doutores brasileiros envolvidos no desenvolvimento de projetos para o tratamento da leishmaniose. Para o termo “novas drogas para tratamento da leishmania” foram levantadas mais de 4000 referências. Dessa totalidade, as referências duplicadas foram removidas, restando 3221 referências publicadas entre 1923 e 2010 (até junho/2010), distribuídas da seguinte forma, de acordo com o ano das publicações.

- Os levantamentos dos termos “novas drogas” e “tratamento da leishmania”, em separado, resultaram em 52 referências publicadas entre 1978 e 2010 (até junho/2010).

- Quando o levantamento incluía os mesmos termos: “novas drogas” e “tratamento da leishmania” em qualquer ponto do texto publicado, foram encontradas 173 referências, publicadas entre 1986 e 2010 (até junho/2010).
- As referências que apresentavam novas potenciais drogas e/ou novas propostas ao tratamento através de produtos naturais foram 9, publicadas entre 2000 e 2009, com os termos “produtos naturais” e “tratamento da leishmania” associados e 50 referências, publicadas entre 1999 e 2010 (até junho/2010) com os termos “produtos naturais” e “tratamento da leishmania” em qualquer ponto do texto.
- Para substâncias sintetizadas, foram levantadas 3 referências contendo os termos “produtos sintéticos” e “tratamento da leishmania” associados, publicados entre 1989 e 2006, e 48 referências contendo os termos “produtos sintéticos” e “tratamento da leishmania” em qualquer ponto da referência, publicados entre 1938 e 2010 (até junho/2010).

Gráfico 1

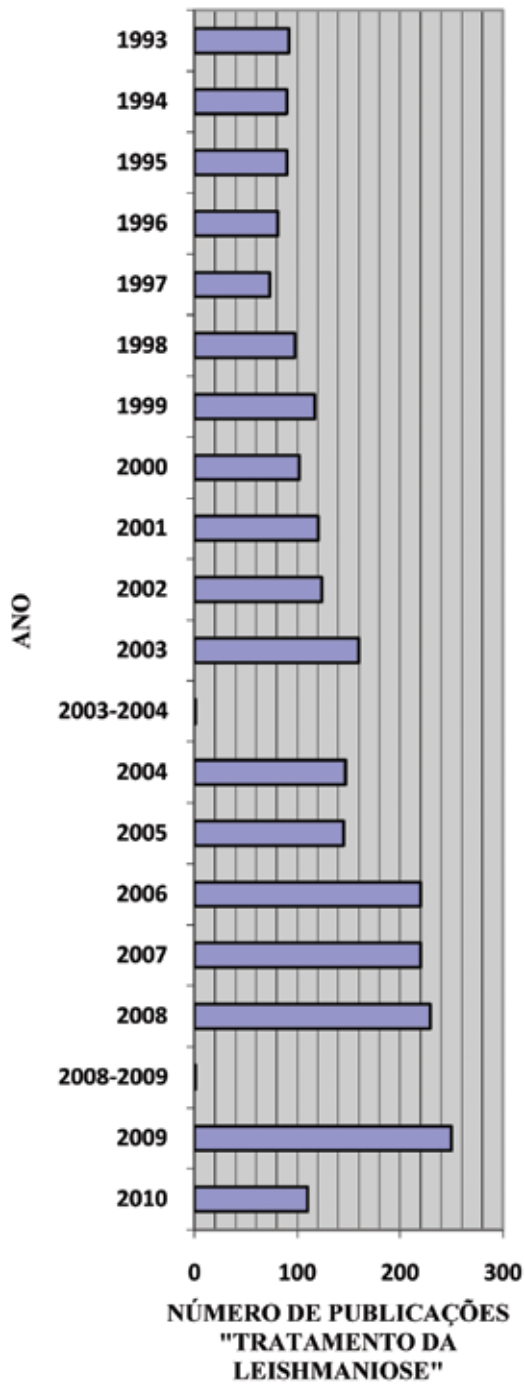


Gráfico 2

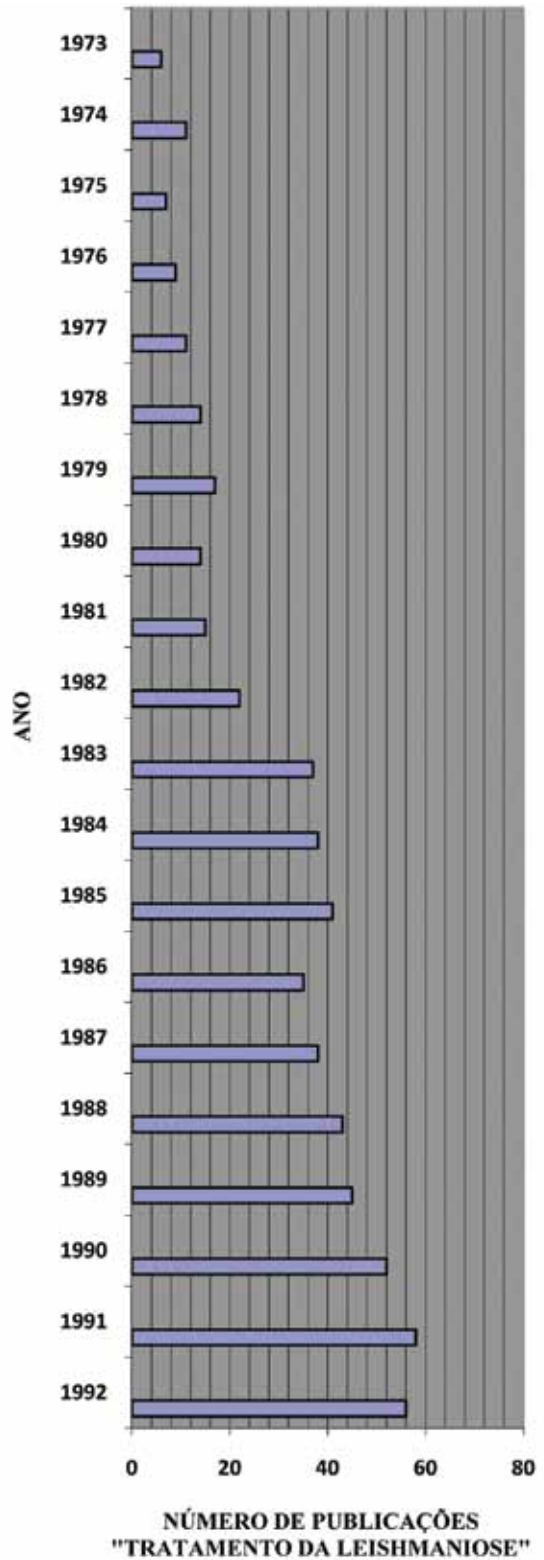


Gráfico 3

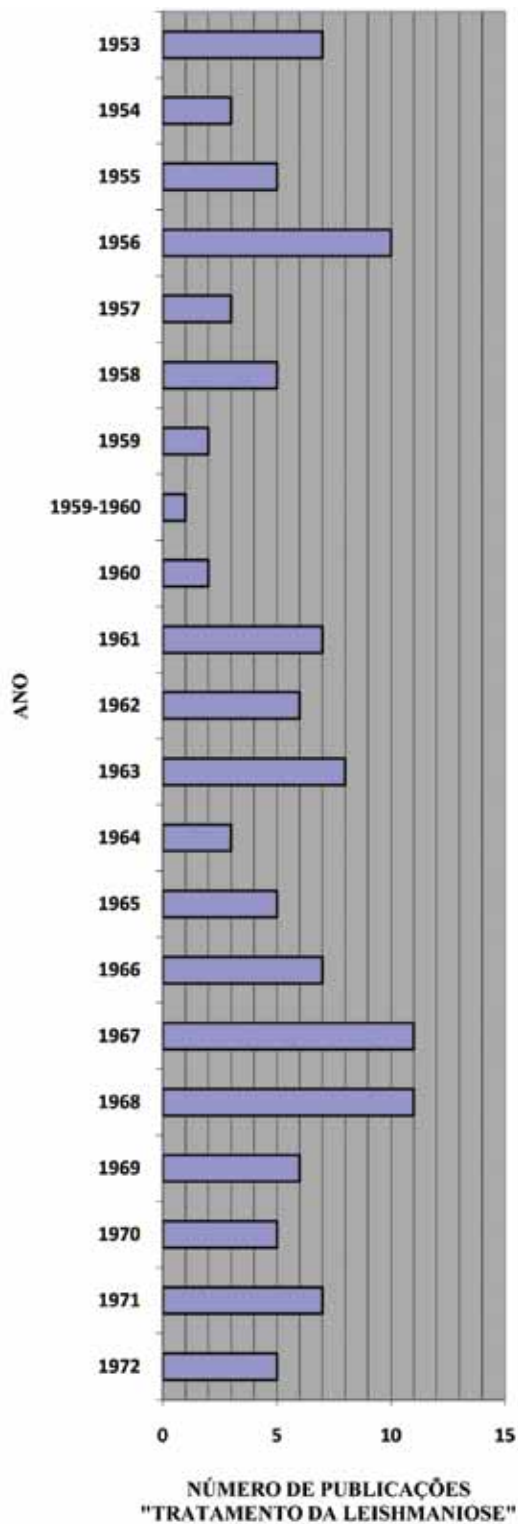


Gráfico 4

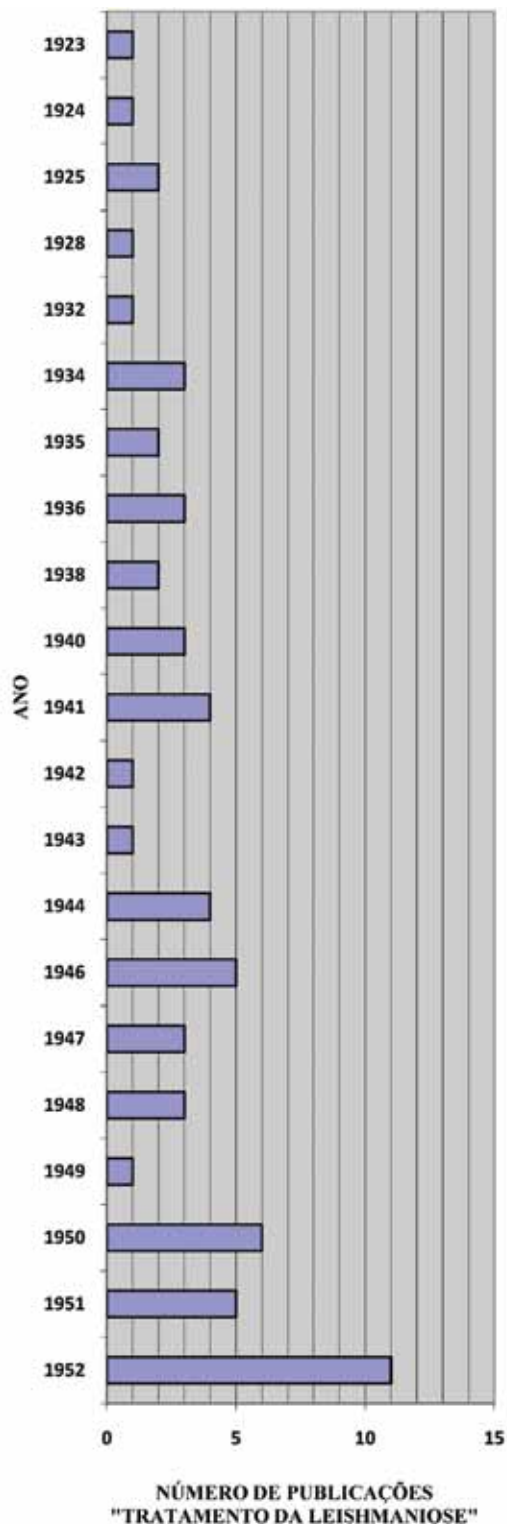


Gráfico 5

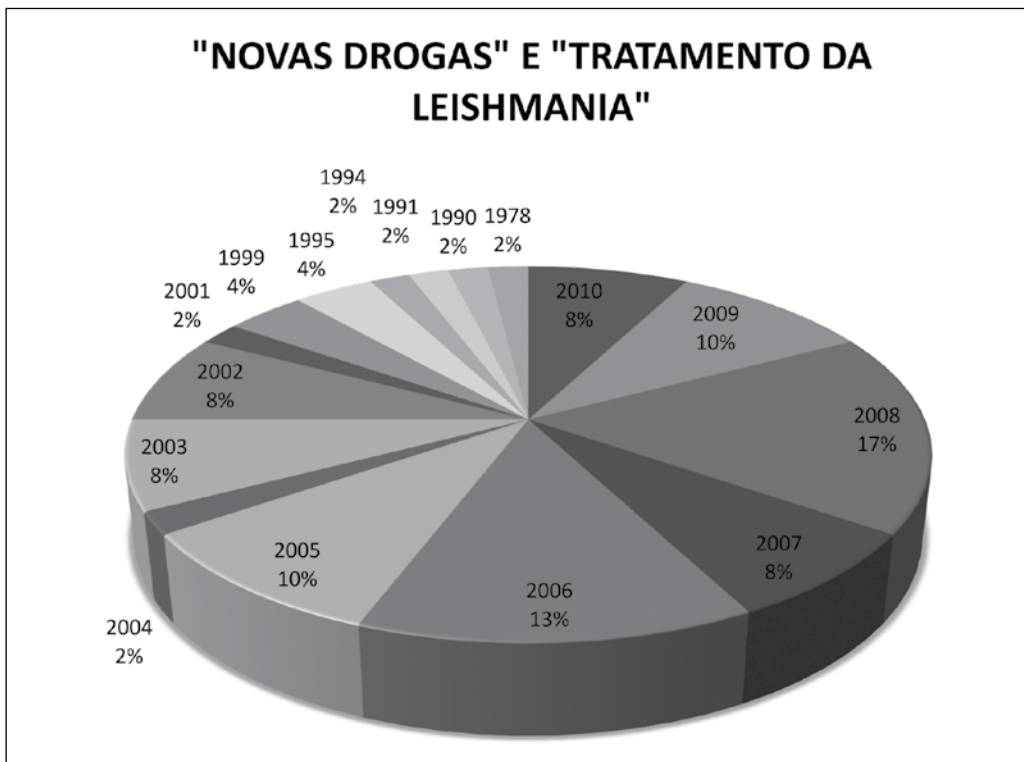


Gráfico 6

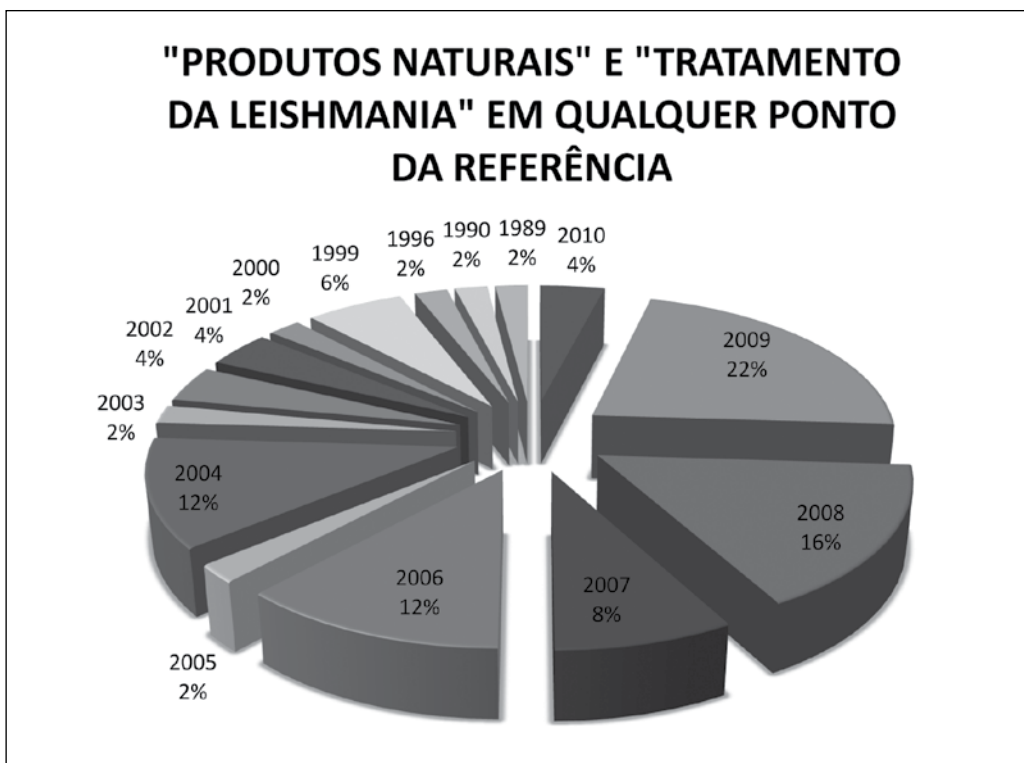


Gráfico 7



Gráfico 8



Considerações Finais

Em todo o mundo, além das publicações levantadas, existem 6588 patentes depositadas que englobam o desenvolvimento de vacinas proteicas, processos de imunodeteção da leishmaniose, composições, produtos farmacêuticos sintetizados e extratos vegetais. Dessas patentes, 63 são brasileiras. Entre os 126.000 doutores registrados na Plataforma Lattes (integração de bases de dados de currículos e de instituições da área de ciência e tecnologia no Brasil), 1.577 desenvolvem projetos relacionados com o tratamento da leishmaniose. Somente no estado do Rio de Janeiro, em 2008, a FAPERJ (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro) através do edital "Apoio ao Estudo de Doenças Negligenciadas e Reemergentes", de R\$ 10.000.000,00, recebeu 75 propostas, sendo 31 de pesquisadores da FIOCRUZ.

Apesar da notoriedade da leishmaniose ainda ser uma doença muito negligenciada, a comunidade científica demonstra através de pesquisas que já se tornaram públicas, seu esforço em reverter essa situação. Entretanto, apenas 1,25% dos doutores brasileiros encontram-se inseridos em pesquisas para o tratamento da leishmaniose. Entre as patentes levantadas, encontram-se moléculas derivadas da nicotinamida, de β -nitrovinilfuranos, o tosilato de sitamaquina, o sumo e os extratos de *Kalanchoe pinnata* e *Kalanchoe brasiliensis*, além de uma nova substância no combate o parasita *Leishmania* produzida de forma sintética a partir da modificação da estrutura do safrão que se encontram na fase pré-clínica, a última antes dos testes em humanos (Essas duas últimas, patentes nacionais).

Referências

ALMEIDA, A.B.P.F. Inquérito soroepidemiológico e caracterização da leishmaniose canina por PCR-RFLP em Cuiabá, Estado de Mato Grosso, Brasil. Dissertação de Mestrado Cuiabá: Universidade Federal de Mato Grosso, 2009.

ALVES, W.A. Leishmaniose Visceral Americana: situação atual no Brasil. Leishmaniasis: current situation in Brazil. BEPA. V.71, n.6, p.25-29, 2009.

ANDRADE, T.A.S. Leishmaniose Visceral em Pernambuco: Panorama Epidemiológico E A Influência Da Desigualdade Social Dissertação de Especialista em Saúde Pública. Monografia apresentada à Universidade Potiguar, UNP, Natal, 2009.

ANDRADE-FILHO, J.D.; GALATI, E.A.B.; FALCÃO, A.L. Biology of the first generation of a laboratory colony of *Nyssomyia intermedia*. Apud Lutz & Neiva, 1912 and *Nyssomyia neivai*. Apud Pinto, 1926. (Diptera: Psychodidae). Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v.99 n.6, p.597-601, 2004.

ASHFORD, R.W. The Leishmaniasis as Emerging and Re-emerging Zoonoses. International Journal of Parasitology, v.30, p.1269-1281, 2000.

BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista 2006. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/agencia/bepa48_lva.htm. Acesso em 30/01/2010.

BOROVSKY, P. Quoted in "Manson's Tropical Diseases", ed. P. H. Manson-Bahr, 13th ed., 1950, p. 177, 1898.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. SUS. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinan/leishvi/bases/leishvbr.def> Acesso em 03/07/2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Leishmaniose Visceral Grave – Normas e Condutas. Brasília 2006. Disponível em: portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_lv_grave_nc.pdf. Acesso em 29/01/2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Oficina de Prioridades. Edição Especial, p.1-5, 2008. Disponível em: www.saude.gov.br. Acesso em 29/01/2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Prioridades de Pesquisa em saúde – Doenças Negligenciadas. Disponível em: http://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/Pesquisa_Saude/tela4_2.html Acesso em 29/01/2010.

CABANILLAS, M.; BRAGA, J.; VIENA, M. Flebotomíneos da Floresta de terra firme da Amazônia Peruana (Diptera: Psychodidae). Acta Amazonica, v.31, n.2, p.275-284, 2001.



CABANILLAS, M.R.S; CASTELLÓN, E.G. Distribution of sandflies (Diptera: Psychodidae) on tree-trunks in a non-flooded area of the ducke foresta reserve, Manaus, AM, Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v.94, n.3, p.289-296, 1999.

CABRERA, M.A.A. Ciclo Enzoótico de Transmissão da *Leishmania (Leishmania chagasi)* (Cunha e Chagas, 1937) no Ecótopo Peridoméstico em Barra de Guaratiba, Rio de Janeiro-RJ: Estudo De Possíveis Variáveis Preditoras. Dissertação de Mestrado, Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, 1999, 90 pp.

CARVALHO, P.B.; FERREIRA, E.I. Leishmaniasis phytotherapy. Nature's leadership against an ancient disease. *Elsevier Science*, v.71, p.599-618, 2001.

CASELL, L. apud SAMUELSON, J. Doenças Infecciosas. In: COTRAN, Ramzi; Kumar, Vinay and Robbins, Stanley. *Robbins Patologia Estrutural e Funcional*. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 1989.

CHAPPUIS, F.; SUNDAR, S.; HAILU, A.; GHALIB, H.; RIJAL, S.; PEELING, R.W., ALVAR, J.; BOELAERT, M. Visceral Leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nature Reviews Microbiology*, 5, 873-882, 2007.

CHEMICAL ABSTRACT. CAS Databases CAS Media Library. Scifinder. Disponível em <https://scifinder.cas.org>. Acessado entre 05 e 07/2010.

CUPOLILLO, E. Avanços dos Estudos Moleculares de *Leishmania (Leishmania chagasi)* Aplicados ao Diagnóstico de LV no Brasil. In: Consulta de Expertos OPS/OMS Sobre Leishmaniasis Visceral en Las Américas, p.57-62, 2005.

DATASUS. Leishmaniose tegumentar americana no município do Rio de Janeiro entre 2001 e 2006. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinan/lta/bases/ltabr.def> Acesso em 03/07/2010.

DATASUS. Leishmaniose visceral município do Rio de Janeiro entre 2001 e 2006. Disponível em <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinan/lta/bases/ltabr.def> Acesso em 03/07/2010.

DNDi. Doenças Negligenciadas. Drugs for Neglected Diseases initiative. Disponível em: http://www.dndi.org.br/Portugues/doencas_negligenciadas.aspx. Acesso em 29/01/2010.

FINATEC. FUNDAÇÃO DE EMPREENDIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO. Avanços no tratamento da leishmaniose no Brasil. Disponível em: <http://www.finatec.org.br/>. Acesso em 29/01/2010.

LAINSON R.; SHAW, J.J. New World Leishmaniasis The Neotropical *Leishmania* species. In FEG Cox, JP Kreier, D Wakelin (eds), *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*, 9th ed., v.5 Parasitology, Arnold, London, 1998, p.242-266. Apud CARVALHO, P.B.; FERREIRA, E.I. Leishmaniasis phytotherapy. Nature's leadership against an ancient disease. *Elsevier Science*, v.71, p.599-618, 2001.

LEVY, B. Co-infecção por HIV e leishmaniose emerge como desafio à Saúde Pública. Disponível em <http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=315&sid=3208/01/2008> Acesso em 05/02/2010.

MALAFIA, G. A importância do encorajamento de estudos sobre as doenças tropicais negligenciadas / Importance of encouragement of studies about neglected tropical diseases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.42, n.5, p.609-610, 2009.

MARCONDES, C.B. *Entomologia Médica e Veterinária*. São Paulo. Editora Atheneu. 2001.

MARCONDES, C.B.; SANTOS-NETO, L.G.; LEUCH, A. Ecology of Phlebotomine sandflies (Diptera, Psychodidae) in Brazilian Atlantic Forest. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.34, n.3, p.255-260, 2001.

OPS/OMS. Ministerio de Salud de Brasil. Consulta De Expertos OPS/OMS Sobre Leishmaniasis Visceral En Las Américas. OMS. Leishmaniasis, p.1-130, 2005. Disponível em: <http://www.who.int/en/>. Acesso em: 29/01/2010.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE, PREVENÇÃO E CONTROLE DE DOENÇAS. Disponível em: <http://new.paho.org/bra/>. Acesso em 29/01/2010.





PONTES, F. Doenças negligenciadas ainda matam 1 milhão por ano no mundo. Inovação em pauta, p.69-73. Disponível em: www.finep.gov.br/imprensa/revista/edicao6/inovacao_em_pauta_6_doencas_negl.pdf Acesso em: 29/01/2010.

ZIMMERMANN, S.; MOLL, H.; SOLBACH, W.; LUDER, C.G. Meeting Report IFoLeish, 2008: Current Status and Future Challenges in Leishmania Research and Leishmaniasis. *Protist*, v.160, p.151-158, 2009.

