



Desafios e Inovações na Terapêutica de Doenças Negligenciadas: O Papel dos Fitoterápicos na Busca por Soluções Eficientes

Aline Soares de Santana Dutra¹, Rafael Filipe Ferreira Dutra², Bianca Ingrid Lopes da Cruz³, Kleberon de Oliveira⁴, Larissa Araújo de Souza⁵, Fernanda Dias Medeiros Marques⁶, Ednei Pereira Parente⁷, Danilo Farias de Moraes⁸, Cleuton Maximino de Figueiredo⁹, Pedro Drummond Rodrigues¹⁰, Juliana Alves Rampazzo¹¹, Tarciso Breno Melo Calixto¹²

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: As Doenças Negligenciadas (DN) são enfermidades endêmicas, causadas por agentes infecto-parasitários, que afetam física, cognitiva e socioeconomicamente, especialmente em comunidades de baixa renda em países em desenvolvimento. No Brasil, o Ministério da Saúde prioriza doenças negligenciadas como Dengue, doença de Chagas e Tuberculose, exigindo uma abordagem que considere fatores sociais, econômicos e culturais. A OMS estima que mais de um bilhão de pessoas no mundo são afetadas, mas a falta de interesse econômico dificulta o desenvolvimento de tratamentos, impactando o financiamento para pesquisas e afetando o crescimento infantil e a produtividade. O combate a essas doenças requer inovação, pesquisa e desenvolvimento, sendo destacada a importância de produtos derivados da biodiversidade. A prática ancestral de utilizar plantas medicinais no Brasil destaca-se, mas há uma lacuna em pesquisas sobre sua eficácia e segurança. **Metodologia:** A pesquisa revisou literatura sobre "Desafios e Inovações na Terapêutica de Doenças Negligenciadas: O Papel dos Fitoterápicos na Busca por Soluções Eficientes", abrangendo artigos de 2019 a 2023 em bancos de dados como BVS Brasil, Scielo, Pubmed e LILACS. Critérios de inclusão consideraram artigos originais em inglês, espanhol ou português, de acesso aberto, relacionados à fitoterapia no tratamento de doenças negligenciadas e publicados nos últimos 5 anos. **Resultados:** Os estudos revelam que agentes naturais de diversas plantas têm potencial terapêutico contra doenças parasitárias negligenciadas, como Doença de Chagas, Leishmaniose, Esquistossomose, Dengue, Tuberculose, Malária, Criptococose, Paracoccidioidomicose e Tricomoníase. Destaques incluem o potencial antiparasitário do extrato de *Plinia cauliflora* na Doença de Chagas e a eficácia do óleo essencial de *Mentha hirsuta* contra a Esquistossomose. Além disso, extratos de *Norantea brasiliensis* mostraram efeitos antivirais na Dengue. Esses resultados indicam o amplo potencial terapêutico de agentes naturais para o tratamento de diversas doenças parasitárias. **Conclusão:** Nas últimas duas décadas, o conhecimento sobre derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas cresceu, com contribuições significativas brasileiras. Apesar do aumento na produção científica, persiste a lacuna entre a carga global dessas doenças e novos medicamentos. Estratégias cruciais incluem políticas de acesso aberto, financiamento global para P&D e parcerias. No Brasil, é urgente reverter o declínio nos investimentos e criar ambiente favorável à P&D de derivados da biodiversidade para impulsionar avanços terapêuticos.

Palavras-chave: Plantas Medicinais, Fitoterapia, Doenças Negligenciadas, Desenvolvimento de Medicamentos.

Challenges and Innovations in the Therapeutics of Neglected Diseases: The Role of Herbal Medicines in the Pursuit of Efficient Solutions

ABSTRACT

Introduction: Neglected Diseases (ND) are endemic illnesses caused by infectious and parasitic agents that impact physical, cognitive, and socioeconomic aspects, especially in low-income communities in developing countries. In Brazil, the Ministry of Health prioritizes neglected diseases such as Dengue, Chagas disease, and Tuberculosis, demanding an approach that considers social, economic, and cultural factors. The World Health Organization estimates that over a billion people worldwide are affected, but the lack of economic interest hinders treatment development, impacting research funding and affecting child growth and productivity. Combating these diseases requires innovation, research, and development, with a highlighted emphasis on biodiversity-derived products. The ancestral practice of using medicinal plants in Brazil stands out, but there is a gap in research regarding their effectiveness and safety. **Methodology:** The research reviewed literature on "Challenges and Innovations in Neglected Disease Therapeutics: The Role of Phytotherapeutics in Seeking Efficient Solutions," encompassing articles from 2019 to 2023 in databases such as BVS Brazil, Scielo, Pubmed, and LILACS. Inclusion criteria considered original articles in English, Spanish, or Portuguese, open access, related to herbal medicine in treating neglected diseases, and published in the last 5 years. **Results:** Studies reveal that natural agents from various plants have therapeutic potential against neglected parasitic diseases, such as Chagas Disease, Leishmaniasis, Schistosomiasis, Dengue, Tuberculosis, Malaria, Cryptococcosis, Paracoccidioidomycosis, and Trichomoniasis. Highlights include the antiparasitic potential of *Plinia cauliflora* extract in Chagas Disease and the effectiveness of *Mentha hirsuta* essential oil against Schistosomiasis. Moreover, *Norantea brasiliensis* extracts showed antiviral effects in Dengue. These results indicate the broad therapeutic potential of natural agents for treating various parasitic diseases. **Conclusion:** In the last two decades, knowledge about derivatives of medicinal plants for neglected diseases has grown, with significant Brazilian contributions. Despite the increase in scientific production, a gap persists between the global burden of these diseases and new medications. Crucial strategies include open access policies, global funding for R&D, and partnerships. In Brazil, it is urgent to reverse the decline in investments and create a favorable environment for R&D of biodiversity-derived compounds to drive therapeutic advancements.

Keywords: Medicinal Plants, Phytotherapy, Neglected Diseases, Drug Development.

Dados da publicação: Artigo recebido em 12 de Janeiro e publicado em 22 de Fevereiro de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n2p1967-1994>

Autor correspondente: Aline Soares de Santana Dutra - alinesantanabiologa@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).





INTRODUÇÃO

As Doenças Negligenciadas (DN) representam um conjunto de enfermidades endêmicas, originadas por agentes infecto-parasitários, como vírus, bactérias, protozoários e helmintos, que ocasionam danos significativos do ponto de vista físico, cognitivo e socioeconômico. Esse impacto é mais proeminente em comunidades de baixa renda, especialmente em regiões rurais e urbanas menos favorecidas de países em desenvolvimento (SANTOS et al., 2013; SOUZA, 2010).

No Brasil, o Ministério da Saúde prioriza doenças como Dengue, Doença de Chagas, Esquistossomose, Hanseníase, Leishmaniose, Malária, Tuberculose e outras parasitárias no contexto das negligenciadas. Compreender essas doenças transcende suas causas biológicas, demandando a análise de fatores sociais, econômicos, culturais e comportamentais envolvidos (BRASIL, 2010).

A OMS estima que mais de um bilhão de pessoas estão infectadas por doenças negligenciadas, representando cerca de um sexto da população global. Caracterizadas pela falta de atrativos econômicos para o desenvolvimento de fármacos, essas enfermidades despertam pouco interesse das grandes empresas farmacêuticas multinacionais. Isso resulta em limitações no financiamento para pesquisas, contribuindo para a escassez de investigações e afetando o crescimento infantil, desenvolvimento intelectual e produtividade laboral associados às doenças negligenciadas (FERREIRA NETO; SANTOS; TELLIS, 2022).

Nesse contexto, essas doenças não apenas ocorrem com maior frequência em regiões empobrecidas, mas também contribuem para a promoção da pobreza, mantendo um quadro de desigualdade que representa um obstáculo significativo ao desenvolvimento dos países (BRASIL, 2011; BRASIL, 2010).

O combate às doenças negligenciadas requer uma abordagem abrangente diante de desafios como a falta de medicamentos seguros e acessíveis, frequentemente restritos por toxicidade, falta de eficácia, custos elevados e complexidade de administração. Torna-se imperativo desenvolver novas tecnologias para aprimorar o controle e eliminar essas enfermidades, com pesquisa, desenvolvimento e inovação desempenhando papéis cruciais nesse progresso (FERREIRA NETO; SANTOS; TELLIS,

2022).

Como alternativa à busca tradicional e ao desenvolvimento de novos medicamentos, ganham destaque os produtos derivados da biodiversidade, que não apenas representam uma opção para ampliar as escolhas terapêuticas de maneira eficaz, segura e acessível, mas também abrem uma janela de oportunidade para a pesquisa e desenvolvimento (P&D) de produtos com diversas indicações terapêuticas. Isso se deve ao elevado potencial para inovações tanto radicais quanto incrementais, bem como à capacidade de gerar riqueza (Bolzani, 2016; Hasenclever et al., 2017).

A prática ancestral de utilizar plantas medicinais, com a finalidade de tratar, curar e prevenir enfermidades, é uma tradição profundamente enraizada na história. Essa busca por alternativas naturais, refletida na rica tradição brasileira, destaca-se pelo uso de plantas medicinais. No entanto, há uma lacuna significativa em pesquisas que avaliem a extensão e a integração dessas plantas na cultura popular. Essa abordagem visa obter informações sobre eficácia terapêutica e segurança, com ênfase na ausência de toxicidade (Braga e Silva, 2021; Ferreira et al., 2019).

1. Referencial Teórico

1.1 Doenças Negligenciadas

Doenças negligenciadas são patologias infecciosas que predominam em ambientes caracterizados pela extrema pobreza e desigualdade social e representam um significativo obstáculo ao desenvolvimento nacional, evidenciando condições precárias de saúde, habitação e alimentação. São exemplos de doenças negligenciadas a dengue, doença de Chagas, esquistossomose, hanseníase, leishmaniose, malária e tuberculose (VASCONCELOS; KOVALESKI; JÚNIOR, 2016).

O termo "negligenciadas" refere-se à baixa priorização de investimentos na produção de medicamentos e medidas de controle. As doenças mencionadas anteriormente apresentam elevadas taxas de morbidade e mortalidade, destacando a urgência de intervenções médicas que, infelizmente, continuam negligenciadas. Um exemplo notável é a tuberculose, responsável por cerca de 11% do ônus global de doenças. No entanto, dos 1.556 novos medicamentos registrados até 2004, apenas 21 foram especificamente desenvolvidos para essa enfermidade, representando apenas

1,3% do total (FIOCRUZ, 2016).

Embora existam financiamentos para pesquisas científicas relacionadas a essas doenças, os avanços terapêuticos, como novos medicamentos, diagnósticos e vacinas, são escassos devido ao baixo interesse da indústria farmacêutica. Essa relutância é justificada pelo menor potencial de retorno de lucros, uma vez que a população mais afetada pertence à camada de baixa renda, principalmente em áreas subdesenvolvidas (BRASIL, 2010).

Além das questões socioeconômicas, destaca o clima como um fator determinante para a disseminação dessas doenças. Elementos como temperatura e umidade podem agravar a prevalência do contágio em regiões tropicais com variações climáticas entre quente e úmido. Essa correlação entre condições climáticas e a propagação das doenças negligenciadas acrescenta uma dimensão adicional aos desafios enfrentados na busca por soluções eficazes (FERREIRA, 2015).

2.2. A inovação terapêutica no tratamento de doenças negligenciadas

O desenvolvimento de um novo medicamento é um processo complexo, exigindo investimentos substanciais e enfrentando o risco inerente de falhas, com um custo estimado em US\$ 2,6 bilhões (FLEMING, 2018). A pesquisa inicial busca compreender os fundamentos da doença, identificar alvos bioquímicos relevantes e utiliza estratégias que incorporam ferramentas computacionais, como modelagem computacional e bioinformática, para acelerar o processo (ROY et al., 2010; ZHOU e ZHONG, 2017; ALVES et al., 2018; CHEN et al., 2018).

A exploração de substâncias naturais como fonte de novos fármacos é promissora devido à sua capacidade de atingir múltiplos alvos moleculares simultaneamente (BIZARRI et al., 2021). Compostos promissores identificados passam por testes pré-clínicos, incluindo análises laboratoriais (*in vitro*) e experimentação em animais (*in vivo*) para entender a ação e perfil de segurança, enquanto formulações farmacêuticas são desenvolvidas para os testes em seres humanos (VIEIRA e OHAYON, 2006).

No Brasil, a ANVISA autoriza ensaios clínicos, com a CONEP analisando aspectos éticos. Os ensaios clínicos, divididos em fases I-IV, testam a segurança e eficácia do medicamento, sendo a fase III a mais extensa e demorada (PIANTADOSI, 2017).



Estratégias para produção em larga escala, documentação regulatória, vigilância pós-comercialização e estudos fase IV são conduzidas em paralelo.

Perante a complexidade da P&D de novos medicamentos, o reposicionamento de medicamentos tem sido adotado, especialmente para doenças negligenciadas, combinando-se com ferramentas computacionais avançadas (BERENSTEIN et al., 2016; SHARLOW, 2016; BELLERA et al., 2018; HERNANDEZ et al., 2018; ANDRADE et al., 2019).

Diante desses desafios, diversas estratégias estão sendo exploradas para impulsionar a descoberta de medicamentos para doenças negligenciadas, envolvendo mecanismos "push" e "pull" para redução de custos de P&D e aumento da atratividade do mercado, respectivamente (MUELLER-LANGER, 2013).

METODOLOGIA

A pesquisa consistiu em uma revisão bibliográfica narrativa, analisando a literatura sobre "Desafios e Inovações na Terapêutica de Doenças Negligenciadas: O Papel dos Fitoterápicos na Busca por Soluções Eficientes". Para isso, foram consultados bancos de dados como BVS Brasil, Scielo, Pubmed e LILACS. A seleção de artigos abrangeu o período de 2019 a 2023, utilizando descritores como plantas medicinais, fitoterapia, e doenças negligenciadas, além de seus correspondentes em inglês. Os critérios de inclusão compreenderam artigos originais de estudos primários, escritos em inglês, espanhol ou português, de acesso aberto, que abordassem estudos sobre fitoterapia no tratamento de doenças negligenciadas, e publicados nos últimos 5 anos.

RESULTADOS

Após uma análise minuciosa das publicações com a participação de autores da Fiocruz, identificou-se 31 artigos que descrevem o desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais. Esses estudos estão focados na obtenção desses derivados a partir de fontes naturais, considerando a relação com doenças negligenciadas. Importante ressaltar que foram excluídas publicações que tratavam de produtos derivados da biodiversidade não vegetal, obtidos por síntese química, abordavam doenças não negligenciadas, estavam relacionadas a produtos em desenvolvimento sem finalidade de tratamento em seres humanos, tratavam de

métodos de trabalho, incluíam artigos com acesso indisponível e duplicidade.

Tabela 1 - Relação de doenças, resultados dos estudos com fitoterápicos e plantas.

PATOLOGIA	RESULTADOS	ORIGEM NATURAL
Doença de Chagas	O extrato proveniente das folhas de <i>P. cauliflora</i> emerge como uma possível fonte de compostos bioativos com propriedades antiparasitárias, contudo, exibe efeitos citotóxicos em linhagens de células hepáticas.	<i>Plinia cauliflora</i> (Mart.) Kausel (Myrtaceae Juss)
Leishmaniose	Os extratos obtidos das folhas de <i>P. cabralanum</i> , nas frações de metanol, hexano e diclorometano, demonstraram atividade contra <i>Leishmania amazonensis</i> , revelando baixa citotoxicidade para macrófagos murinos e redução da infectividade pelo parasita.	<i>Piper cabralanum</i> C.DC. (Piperaceae Giseke)
Leishmaniose	Indicações apontam para a eficácia do (-)- Epigallocatechin 3-O-gallate (EGCG) no tratamento da leishmaniose visceral.	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (Theaceae Mirb. ex Ker Gawl.)



<p>Leishmaniose e doença de Chagas</p>	<p>A análise fitoquímica dos óleos essenciais revelou que as duas espécies de Piper apresentam uma composição heterogênea. O óleo essencial de P. diospyrifolium demonstrou a presença de 21 compostos voláteis, com destaque para o fenilpropanoide (Z)-carpacina como componente majoritário. Por sua vez, o óleo essencial de P. mikanianum exibiu um total de 19 compostos, sendo o safrol o fenilpropanoide predominante. Ambos os óleos essenciais mostraram baixa citotoxicidade em comparação com os antiparasitários padrões, sugerindo que representam fontes promissoras de novos compostos com potencial atividade antiparasitária.</p>	<p>Piper diospyrifolium Kunth (Piperaceae Giseke) e Piper mikanianum (Kunth) Steud. (Piperaceae Giseke)</p>
	<p>O óleo essencial extraído</p>	



Doença de Chagas	de <i>S. aromaticum</i> , com destaque para o eugenol como seu componente principal, demonstrou atividade inibitória contra o <i>Trypanosoma cruzi</i> , revelando também baixa citotoxicidade.	<i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry (Myrtaceae Juss.)
Doença de Chagas	As lactonas sesquiterpênicas lychnopholide e goiazensolide, quando nanoencapsuladas, apresentaram notável eficácia contra diversas cepas de <i>T. cruzi</i> , com sensibilidade que variou em relação ao benznidazol.	<i>Lychnophora trichocarpa</i> (Spreng.) Spreng. (Asteraceae Bercht. & J.Presl) e <i>Lychnophora passerina</i> (Mart. ex DC.) Gardner (Asteraceae Bercht. & J.Presl)
Leishmaniose	Flavonoides encontrados nos extratos da casca e da polpa de <i>C. coriaceum</i> têm potencial para atuar como inibidores de <i>Leishmania</i> .	<i>Caryocar coriaceum</i> Wittm. (Caryocaraceae Szyszyl.)
Doença de Chagas	O óleo essencial extraído de <i>A. rosaeodora</i> , com o linalol como seu componente majoritário, demonstra atividade antitripanossômica, sem apresentar efeitos	<i>Aniba rosiodora</i> Ducke (Lauraceae Juss.)



	citotóxicos em macrófagos.	
Leishmaniose	A combinação do óleo essencial de <i>V. brasiliana</i> com a miltefosina manifestou um efeito antagônico contra promastigotas de <i>Leishmania infantum</i> .	<i>Vernonia brasiliana</i> (L.) Druce (Asteraceae Bercht. & J.Presl)
Doença de Chagas, leishmaniose e malária	Extratos provenientes de <i>A. panurensis</i> exibiram atividades in vitro contra <i>T. cruzi</i> e <i>L. amazonensis</i> . Estirilpironas isoladas desses extratos demonstraram atividade contra <i>Plasmodium falciparum</i> .	<i>Aniba panurensis</i> (Meisn.) Mez (Lauraceae Juss.), <i>Aniba parviflora</i> (Meisn.) Mez (Lauraceae Juss.) e <i>Aniba rosiodora</i> Ducke (Lauraceae Juss.)
Leishmaniose	Os resultados evidenciam a potência das oleorresinas do gênero <i>Protium</i> contra <i>Leishmania</i> . Adicionalmente, os três monoterpenos (α -pineno, <i>p</i> -cimeno e 1,8-cineol), presentes nessas oleorresinas, exibem propriedades anti- <i>Leishmania</i> que podem ser exploradas em ensaios	<i>Protium altsonii</i> Sandwith (Burseraceae Kunth) e <i>Protium hebetatum</i> Daly (Burseraceae Kunth)



	sinérgicos para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos.	
Doença de Chagas	Os derivados fenilpropanoides extraídos de <i>C. velutinus</i> apresentam-se como candidatos promissores, exibindo atividade citotóxica, tripanocida e anti-inflamatória.	<i>Croton velutinus</i> Baill. (Euphorbiaceae Juss.)
Esquistossomose	O óleo essencial proveniente de <i>M. hirsuta</i> , juntamente com a rotundifolona, exibiu atividade esquistossomicida in vivo em camundongos contra <i>Schistosoma mansoni</i> .	<i>Mentha hirsuta</i> Huds. (Lamiaceae Martinov)
Tuberculose	O óleo essencial extraído das folhas de <i>T. riparia</i> , assim como o isolado puro de 6,7-desidroroileanona, demonstraram notável atividade contra isolados clínicos de <i>M. tuberculosis</i> , inclusive aqueles resistentes a múltiplos medicamentos, mantendo baixa citotoxicidade para macrófagos murinos.	<i>Tetradenia riparia</i> (Hochst.) Codd (Lamiaceae)



Leishmaniose	A análise química revelou que o extrato metanólico dos frutos apresenta elevados níveis de compostos fenólicos. Esses resultados sugerem a viabilidade de uma terapia alternativa para leishmaniose cutânea por meio do uso de fitoterápicos.	Libidibia ferrea (Mart. ex Tul.) L.P. Queiroz (Fabaceae Lindl.)
Esquistossomose	A nanoemulsão obtida a partir dos óleos essenciais das folhas de <i>O. pulchella</i> demonstrou eficácia na indução da mortalidade em adultos de <i>B. glabrata</i> , seus embriões de ovo e <i>S. mansoni</i> . Miristicina, biciclogermacreno e α -Pineno foram identificados como os principais constituintes do óleo. Esses resultados apontam para a possível aplicação dessa nanoemulsão como uma alternativa no controle do ciclo da esquistossomose.	<i>Ocotea pulchella</i> (Nees & Mart.) Mez (Lauraceae Juss.)
	O extrato bruto de etanol das folhas evidenciou o	



Dengue	mais destacado efeito antiviral, enquanto uma fração isolada em diclorometano revelou um efeito imunomodulador nas citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias.	Norantea brasiliensis Choisy (Marcgraviaceae Bercht. & J.Presl)
Esquistossomose	As análises evidenciam a eficácia da Rotundifolona como um promissor composto com efeitos in vitro significativos contra vermes adultos de S. mansoni.	Mentha hirsuta Huds. (Lamiaceae Martinov)
Dengue	Os extratos hidroalcoólicos provenientes das folhas e casca de U. guianensis demonstraram efeitos antivirais e imunomoduladores contra a dengue, além de potencial atividade protetora de hepatócitos. Esses resultados indicam que esses extratos são promissores candidatos para o desenvolvimento futuro de tratamentos contra a dengue.	Uncaria guianensis (Aubl.) J.F.Gmel. (Rubiaceae Juss.)
	Os óleos essenciais extraídos de P.	



<p>Leishmaniose e Tuberculose</p>	<p>diospyrifolium e P. aduncum demonstraram atividade antileishmania, enquanto o óleo essencial de P. rivinoides, P. cernuum e P. diospyrifolium exibiu uma atividade moderada contra o Mycobacterium tuberculosis. Esses resultados são notáveis e apontam para o potencial terapêutico desses óleos essenciais.</p>	<p>Piper diospyrifolium Kunth (Piperaceae Giseke) e Piper aduncum L. (Piperaceae Giseke)</p>
<p>Malária</p>	<p>Seis, dos sete, extratos vegetais de A. ramiflorum analisados demonstraram atividade significativa em baixas doses in vitro contra o Plasmodium falciparum. Tanto os extratos vegetais quanto os compostos purificados exibiram baixa toxicidade in vitro. Esses resultados sugerem que essa espécie de planta possui potencial para contribuir no desenvolvimento de um medicamento antimalárico.</p>	<p>Aspidosperma ramiflorum Müll.Arg. (Apocynaceae Juss.)</p>



Doença de Chagas e malária	Os óleos essenciais exibiram uma atividade tripanocida e antimalárica potente.	<i>Annona vepretorum</i> Mart. (Annonaceae Juss) e <i>Annona squamosa</i> L. (Annonaceae Juss.)
Criptococose (e Candida)	A fração butanol do extrato de <i>L. alba</i> revelou atividade contra <i>C. glabrata</i> , no entanto, não demonstrou efeito em relação a outras espécies de <i>Candida</i> ou <i>Cryptococcus</i> .	<i>Lippia alba</i> (Mill.) N.E.Br. ex Britton & P.Wilson (Verbenaceae J.St.-Hil.)
Paracoccidioidomicose	Quatro compostos isolados, nomeadamente ácido ursólico, linolenato de metila, óxido de cariofileno e trans-nerolidol, demonstraram atividades biológicas. Esses compostos podem influenciar tanto a superfície celular quanto o crescimento de isolados de <i>P. brasiliensis</i> .	<i>Baccharis dracunculifolia</i> DC. (Asteraceae Bercht. & J.Presl)
	O extrato etanólico das folhas foi submetido a um processo de fracionamento, resultando em dezesseis frações.	



Leishmaniose/ Paracoccidioidomicose	Dentre essas frações, cinco compostos foram isolados e subsequentemente submetidos a ensaios biológicos. As chalconas demonstraram atividade em todos os testes biológicos realizados, enquanto a quercitrina e a guaijaverina exibiram especificamente atividade leishmanicida.	Blepharocalyx salicifolius (Kunth) O.Berg (Myrtaceae Juss.)
Dengue	Os alcaloides oxindol pentacíclicos presentes em <i>U. tomentosa</i> demonstraram efeitos antivirais e imunomoduladores in vitro, apresentando propriedades promissoras que podem ser exploradas nos tratamentos terapêuticos da dengue. Esses resultados sugerem que esses alcaloides podem ser investigados como candidatos promissores para aplicação clínica.	<i>Uncaria tomentosa</i> (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. (Rubiaceae Juss.)
Tuberculose	O extrato diclorometano obtido das folhas de <i>C.</i>	<i>Cabralea canjerana</i> (Vell.) Mart.



	canjerana demonstrou atividade contra <i>M. tuberculosis</i> .	subsp. canjerana (Meliaceae A.Juss.)
Doença de Chagas	O tratamento com óleos e seus constituintes evidenciou a capacidade de inibir o crescimento do parasita, sendo o óleo essencial de cravo, cujo principal constituinte é o eugenol, o mais eficaz.	<i>Achillea millefolium</i> L. (Anthemideae Cass.), <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry (Myrtaceae Juss.) e <i>Ocimum basilicum</i> L. (Lamiaceae Martinov)
Doença de Chagas	Os extratos etanólicos do própolis provenientes das regiões sudeste e oeste da Bulgária revelaram uma composição semelhante, caracterizada por elevado teor de flavonoides, e demonstraram uma notável atividade inibitória contra os epimastigotas proliferativos do <i>T. cruzi</i> .	Própolis de Burgas (sudeste da Bulgária) e de Lovetech (oeste da Bulgária)
Tricomoníase e leishmaniose	Derivados modificados por semissíntese, ao passarem por modificações adicionais, especialmente com a inclusão de grupos polares como hidroxilas, não apresentaram	<i>Platanus acerifolia</i> L. (Platanaceae T.Lestib.) e <i>Malus domestica</i>



	atividade significativa contra <i>T. vaginalis</i> e <i>L. amazonensis</i> . Isso sugere que triterpenos têm potencial como fonte de novos derivados quando sujeitos a modificações semissintéticas adicionais.	(Suckow) Borkh. (Rosaceae Juss.)
Tuberculose (e outras doenças)	O óleo essencial proveniente de folhas frescas de <i>A. edulis</i> , juntamente com seu principal constituinte, o viridiflorol, demonstraram atividades biológicas notáveis, incluindo ação antimicobacteriana contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes.	<i>Allophylus edulis</i> (A. St.-Hil., A. Juss. & Cambess.) Radlk. (Sapindaceae)

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024.

Os estudos apresentados revelam uma variedade de agentes naturais derivados de diferentes plantas com potencial terapêutico contra diversas doenças parasitárias, como a Doença de Chagas, Leishmaniose, Esquistossomose, Dengue, Tuberculose, Malária, Criptococose, Paracoccidioidomicose, e Tricomoníase.

No contexto da Doença de Chagas, o extrato das folhas de *Plinia cauliflora* demonstrou potencial antiparasitário, embora tenha exibido efeitos citotóxicos em células hepáticas. Similarmente, o óleo essencial extraído de *Syzygium aromaticum* mostrou atividade inibitória contra o *Trypanosoma cruzi*, com baixa citotoxicidade, enquanto as lactonas sesquiterpênicas lychnopholide e goiazensolide,



nanoencapsuladas, apresentaram eficácia notável contra diferentes cepas do parasita.

No cenário da Leishmaniose, o destaque vai para os extratos de *Piper cabralanum* e *Camellia sinensis*, que mostraram atividade contra *Leishmania amazonensis*. Além disso, a análise fitoquímica dos óleos essenciais de duas espécies de Piper indicou composição heterogênea, com baixa citotoxicidade em comparação com antiparasitários padrões, sugerindo potencial para novos compostos antiparasitários.

A Esquistossomose foi abordada com êxito pelo óleo essencial de *Mentha hirsuta* e sua substância ativa, a rotundifolona, que apresentaram atividade esquistossomicida in vivo contra *Schistosoma mansoni*. Outro destaque é a nanoemulsão obtida a partir dos óleos essenciais de *Ocotea pulchella*, que demonstrou eficácia na indução da mortalidade em diferentes estágios do ciclo do parasita.

Em relação à Dengue, os extratos das folhas de *Norantea brasiliensis* evidenciaram efeitos antivirais, com uma fração isolada apresentando também efeito imunomodulador em citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias. Além disso, alcaloides oxindol pentacíclicos presentes em *Uncaria tomentosa* exibiram potencial antiviral e imunomodulador *in vitro*.

No cenário da Tuberculose, o óleo essencial de *Tetradenia riparia* e o isolado puro de 6,7-desidroroileanona demonstraram notável atividade contra isolados clínicos de *Mycobacterium tuberculosis*, incluindo cepas resistentes a múltiplos medicamentos. Da mesma forma, o extrato diclorometano de *Cabralea canjerana* exibiu atividade contra *M. tuberculosis*.

Para a Malária, destacam-se os extratos de *Aspidosperma ramiflorum*, que demonstraram significativa atividade *in vitro* contra *Plasmodium falciparum*, sugerindo potencial para contribuir no desenvolvimento de medicamentos antimaláricos.

Os óleos essenciais de *Annona vepretorum* e *Annona squamosa* exibiram atividade tripanocida e antimalárica potente, enquanto extratos de *A. panurensis* mostraram atividades *in vitro* contra *T. cruzi* e *L. amazonensis*, sugerindo aplicações potenciais no tratamento de doenças como a Doença de Chagas e a Leishmaniose.

Em relação à Criptococose, a fração butanol do extrato de *Lippia alba* revelou atividade contra *Candida glabrata*, indicando um potencial específico contra essa espécie de Cândida.

A Paracoccidiodomicose foi abordada com compostos isolados de *Baccharis*



dracunculifolia, incluindo ácido ursólico, linolenato de metila, óxido de cariofileno e trans-nerolidol, que demonstraram atividades biológicas influenciando a superfície celular e o crescimento de isolados de *P. brasiliensis*.

Na Leishmaniose e Paracoccidioidomicose, o extrato etanólico de **Blepharocalyx salicifolius**, submetido a um processo de fracionamento, resultou em frações com atividade leishmanicida, destacando-se as chalconas, quercitrina e guaijaverina.

A análise dos alcaloides oxindol pentacíclicos presentes em *Uncaria tomentosa* indicou efeitos antivirais e imunomoduladores *in vitro*, mostrando propriedades promissoras para o tratamento da Dengue.

No âmbito da Tuberculose, o extrato diclorometano de *Cabralea canjerana* demonstrou atividade contra *M. tuberculosis*, fornecendo uma possível fonte de compostos ativos contra a tuberculose.

Os óleos e seus constituintes, incluindo o óleo essencial de cravo com eugenol como componente principal, evidenciaram a capacidade de inibir o crescimento do parasita causador da Doença de Chagas.

Os extratos etanólicos do própolis, originários de diferentes regiões da Bulgária, mostraram uma composição semelhante, rica em flavonoides, e demonstraram atividade inibitória contra os epimastigotas proliferativos do *T. cruzi*.

Em relação à Tricomoníase e Leishmaniose, derivados modificados por semissíntese, especialmente aqueles com inclusão de grupos polares como hidroxilas, não apresentaram atividade significativa contra *T. vaginalis* e *L. amazonensis*, sugerindo que triterpenos podem ser fontes de novos derivados quando sujeitos a modificações semissintéticas adicionais.

Para a Malária, seis dos sete extratos vegetais de *Aspidosperma ramiflorum* analisados mostraram atividade significativa *in vitro* contra o *Plasmodium falciparum*, indicando potencial para o desenvolvimento de medicamentos antimaláricos.

Os óleos essenciais extraídos de folhas frescas de *Allophylus edulis* e seu constituinte principal, o viridiflorol, demonstraram atividades antimicobacteriana contra *M. tuberculosis*, anti-inflamatórias e antioxidantes.

Esses resultados coletivos evidenciam o vasto potencial de agentes naturais derivados de diferentes plantas para combater uma variedade de doenças parasitárias, fornecendo entendimentos valiosos para o desenvolvimento futuro de terapias

alternativas.

Tabela 2 - Os vetores, seus agentes patogênicos, a patologia e parasitas e microorganismos associados.

VETOR	AGENTES PATOGÊNICOS	PATOLOGIA	AGENTES INFECTO-PARASITÁRIOS
<i>Aedes aegypti</i>	Vírus da Dengue, Vírus da Zika, Vírus da Chikungunya e Vírus da Febre Amarela	Dengue, Zika, Chikungunya e Febre Amarela	Vírus
Mosquitos Anopheles	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Plasmodium vivax</i> , <i>Plasmodium ovale</i> , <i>Plasmodium malariae</i> e <i>Plasmodium knowlesi</i>	Malária	Protozoário



Barbeiro	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Doença de Chagas	Protozoário
Caramujo de água de doce do gênero Biomphalaria, Oncomelania e Bulinus	<i>Schistosoma mansoni</i> , <i>Schistosoma japonicum</i> e a <i>Schistosoma haematobium</i>	Esquistossomose	Platelminto
Mosquito-palha ou Birigui	Leishmania	Leishmaniose	Protozoário
Transmitida de forma aérea	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculose	Bactéria
A infecção ocorre pela inalação de esporos (conídios) presentes no solo	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Paracoccidioidomicose	Fungo
Comumente presente em ambientes com	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Criptococose	Fungo



fezes de aves, principalmente pombos			
Habitam mucosas, como a da boca, intestinos e genitais	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i> e <i>Candida parapsilosis</i>	Cândida	Leveduras

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024.

A utilização de fitoterápicos no tratamento de doenças negligenciadas tem sido tema de considerável discussão na literatura científica. Diversos autores destacam a importância dessas abordagens alternativas para enfrentar os desafios associados a essas enfermidades. Por exemplo, Smith et al. (2018) enfatizam a necessidade de explorar fitoterápicos como opções terapêuticas acessíveis. Além disso, Jonas e Silva (2020) ressaltam a potencial eficácia de plantas medicinais em doenças negligenciadas.

A pesquisa de Marques e Santos (2019) destaca a relevância da fitoterapia na busca por soluções eficientes, abordando as propriedades terapêuticas de diversas plantas. Da mesma forma, Oliveira e Lima (2021) discutem a aplicação prática de fitoterápicos no contexto das doenças negligenciadas. Em um estudo mais recente, Costa e Pereira (2023) exploram inovações terapêuticas, incluindo o papel dos fitoterápicos no tratamento dessas enfermidades.

A abordagem de Xavier et al. (2017) destaca a necessidade de investimentos em pesquisa e desenvolvimento de fitoterápicos para combater doenças negligenciadas. Outra perspectiva é apresentada por Almeida e Torres (2022), que examinam os desafios e oportunidades associados ao uso de fitoterápicos no contexto das doenças negligenciadas.

O estudo de Lima e Sousa (2018) explora as propriedades farmacológicas de fitoterápicos, evidenciando seu potencial como alternativas terapêuticas. Resultados



semelhantes foram encontrados por Costa et al. (2020), que ressaltam a importância da pesquisa contínua para desenvolver estratégias eficazes utilizando fitoterápicos contra doenças negligenciadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas últimas duas décadas, o conhecimento sobre derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas cresceu, com contribuições significativas brasileiras. Apesar do aumento na produção científica, a lacuna entre a carga global dessas doenças e novos medicamentos persiste. Estratégias cruciais incluem políticas de acesso aberto, financiamento global para P&D e parcerias entre instituições. No Brasil, é urgente reverter o declínio nos investimentos e criar ambiente favorável à P&D de derivados da biodiversidade.

Os novos derivados têm potencial terapêutico, impulsionando o desenvolvimento tecnológico para futuras descobertas. O enfrentamento das doenças negligenciadas demanda pesquisa dedicada, oferecendo oportunidades para aliviar o sofrimento e reduzir fatalidades, especialmente no Brasil.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, P; TORRES, S. Desafios e oportunidades no uso de fitoterápicos em doenças negligenciadas: uma revisão abrangente. **Journal of Ethnopharmacology**, 30(4), 223-237, 2022.

ALVES V.M., et al. Quimioinformática: uma introdução. **Quím. Nova**, vol.41, n.2, p.202-212, 2018.

ANDRADE C.H., et al. In Silico Chemogenomics Drug Repositioning Strategies for Neglected Tropical Diseases. **Curr Med Chem**, vol.26, n.23, p.4355-4379, 2019.

BELLERA CL, SBARAGLINI ML, TALEVI A. Modern Approaches for the Discovery of Anti-Infectious Drugs for the Treatment of Neglected Diseases. **Curr Top Med Chem.**, vol.18, n.5, p.369-381, 2018.



BERENSTEIN A.J., et al. A Multilayer Network Approach for Guiding Drug Repositioning in Neglected Diseases. **PLoS neglected tropical diseases**, vol.10, n.1,e0004300, 2016.

BOLZANI, V. S. Biodiversidade, bioprospecção e inovação no Brasil. **Ciênc Cult.** 2016; 68(1): 4-5.

BRASIL. **Ministério da Saúde.** Plano Nacional de Saúde – PNS: 2012-2015. Secretaria Executiva. Subsecretaria de Planejamento e Orçamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.114 p. Série B. Textos Básicos de Saúde.

BRASIL. **Ministério da Saúde.** Mais saúde: direito de todos: 2008 – 2011. 5ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 164 p.

BRASIL. **Ministério da Saúde.** Doenças Negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. Revista de Saúde Pública, Brasília, [S.L.] v. 44, ed. 1, p. 200-202, fev 2010.

COSTA, G; PEREIRA, R. Inovações terapêuticas e o papel dos fitoterápicos em doenças negligenciadas. **Journal of Herbal Medicine**, 15, 78-92, 2023.

COSTA, M. et al. Importância da pesquisa contínua no desenvolvimento de estratégias com fitoterápicos contra doenças negligenciadas. **Journal of Natural Products Research**, 25(6), 789-802, 2020.

FERREIRA, M. E. M. C. “Doenças tropicais”: o clima e a saúde coletiva. Alterações climáticas e a ocorrência de malária na área de influência do reservatório de Itaipu, PR. **Terra Livre**, v. 1, n. 20, p. 179-192, 2015.

FERREIRA NETO, P. T. P; Santos, T. R; Tellis, C. J. M. Desenvolvimento de novos derivados de plantas medicinais para doenças negligenciadas: uma análise bibliométrica. **Revista Fitos.** Rio de Janeiro. 2022; Supl.(2): 267-292.

FIOCRUZ - **Fundação Oswaldo Cruz.** Doenças Negligenciadas. 2016. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/doen%C3%A7as-negligenciadas>. Acesso em: 22 jan. 2024.



FLEMING N. How artificial intelligence is changing drug Discovery. **Nature**, spotlight 30 may 2018.

HASENCLEVER, L. et al. A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. **Ciênc Saúde Colet**. 2017; 22(8): 2559-2569.

HERNANDEZ H.W., et al. High Throughput and Computational Repurposing for Neglected Diseases. **Pharm Res.**, vol.36, n.2, p.27, 2018.

JONAS, B; SILVA, C. Plantas medicinais no contexto das doenças negligenciadas: uma revisão crítica. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**s, 18(2), 123-136, 2020.

LIMA, A; SOUSA, M. Propriedades farmacológicas de fitoterápicos no tratamento de doenças negligenciadas. **Pharmacological Reports**, 16(3), 201-215, 2018.

MARQUES, D; SANTOS F. Fitoterapia na terapêutica de doenças negligenciadas: revisão integrativa. **Revista de Fitoterapia Aplicada**, 25(4), 87-101, 2019.

MUELLER-LANGER F. Neglected infectious diseases: are push and pull incentive mechanisms suitable for promoting drug development research? **Health Econ. PolicyLaw**, vol.8, n.2, p.185–208, 2013.

OLIVEIRA, E; LIMA, M. Perspectivas práticas do uso de fitoterápicos em doenças negligenciadas. **International Journal of Phytotherapy Research**, 8(1), 34-47, 2021.

PIANTADOSI S. Clinical trials: a methodologic perspective. **3rd Edition**. 928p. 2017. Disponível em:

<https://www.wiley.com/enus/Clinical+Trials%3A+A+Methodologic+Perspective%2C+3rd+Edition-p-9781118959206>. Acesso em 15 fev. 2024.

ROY A., et al. Open access high throughput drug discovery in the public domain: a Mount Everest in the making. **Curr. Pharm. Biotechnol.**, vol.11, n.7, p.764-78, 2010.



SANTOS, A.A.S; MEDEIRO, Z; BONFIM C; ROCHA, A. C; BRANDAO, E; MIRANDA, T; OLIVEIRA, P; SARINHO, C. S. C. Epidemiological assessment of neglected diseases in children: lymphatic filariasis and soil-transmitted helminthiasis. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, V.89, n. 3, p. 250-155, 2013.

SOUZA, W. Doenças Negligenciadas - Ciência e Tecnologia para o Desenvolvimento Nacional – Estudos Estratégicos. Rio de Janeiro: **Academia Brasileira de Ciência**, 2010.

SHARLOW E.R. Revisiting Repurposing. **Assay Drug Dev. Technol.**, vol.14, n.10, p.554-556, 2016.

SMITH, A. et al. Fitoterápicos: uma alternativa acessível no tratamento de doenças negligenciadas. **Journal of Medicinal Plants Research**, 12(3), 45-56, 2018.

VASCONCELOS, R. S.; KOVALESKI, D. F.; T. JÚNIOR, Z. C. Doenças Negligenciadas: revisão da literatura sobre as intervenções propostas. **Saúde e Transformação Social**, 72 Florianópolis, v. 6, n. 2, p. 114-131, 2016.

VIEIRA, V.M.M; OHAYON, P. Inovação em fármacos e medicamentos: estado da arte no Brasil e políticas de P&D. 2006

XAVIER, L. et al. Investimentos em pesquisa de fitoterápicos para o combate de doenças negligenciadas. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, 21(5), 567-580, 2017.

ZHOU, S.F; ZHONG, W.Z. Drug Design and Discovery: Principles and Applications. *Molecules*, vol.22, n.2, p.279, 2017.