

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE-UNESC**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS - PPGCA**

**MARÍLIA SCHUTZ BORGES**

**DISSEMINAÇÃO DA LEISHMANIOSE EM AMBIENTES URBANOS E SÍNTESE  
DE ANÁLOGOS DE CROMANONAS COM POTENCIAL PARA A ATIVIDADE  
LEISHMANICIDA**

**CRICIÚMA, AGOSTO DE 2022**

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE-UNESC**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS - PPGCA**

**MARÍLIA SCHUTZ BORGES**

**DISSEMINAÇÃO DA LEISHMANIOSE EM AMBIENTES URBANOS E SÍNTESE  
DE ANÁLOGOS DE CROMANONAS COM POTENCIAL PARA A ATIVIDADE  
LEISHMANICIDA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Ambientais da Universidade do Extremo Sul  
Catarinense para obtenção do título de Doutora em  
Ciências Ambientais.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patrícia de Aguiar Amaral  
Coorientador: Prof. Dr. Nicolas Gouault

**CRICIÚMA, AGOSTO DE 2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

B732d Borges, Marília Schutz.

Disseminação da leishmaniose em ambientes urbanos e síntese de análogos de cromononas com potencial para a atividade leishmanicida / Marília Schutz Borges. - 2022.

103 p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais, Criciúma, 2022.

Orientação: Patrícia de Aguiar Amaral.

Coorientação: Nicolas Gouault.

1. Leishmaniose - Transmissão. 2. Leishmaniose cutânea. 3. Leishmaniose visceral. 4. Área urbana.  
I. Título.

CDD 23. ed. 616.9364

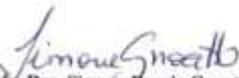
Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101  
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC

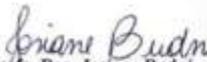


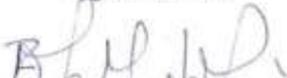
## PARECER

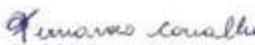
Os membros da Comissão Examinadora homologada pelo Colegiado de Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais reuniram-se para realizar a arguição da Tese de Doutorado apresentada pela candidata **MARÍLIA SCHUTZ BORGES**, sob o título: **"DISSEMINAÇÃO DA LEISHMANIOSE EM AMBIENTES URBANOS E SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE CROMANONAS COM POTENCIAL PARA A ATIVIDADE LEISHMANICIDA"**, para obtenção do grau de **DOUTORA EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS** no Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC. Após haver analisado o referido trabalho e arguida a candidata, os membros são de parecer pela **"APROVAÇÃO"** da Tese.

Criciúma/SC, 29 de agosto de 2022.

  
**Prof. Dra. Simone Baggio Gnoatto**  
Primeiro Examinador

  
**Prof. Dra. Josiane Budni**  
Segundo Examinador

  
**Prof. Dr. Ricardo Antez Machado de Ávila**  
Terceiro Examinador

  
**Prof. Dr. Fernando Carvalho**  
Quarto Examinador

  
**Prof. Dra. Patrícia de Aguiar Amaral**  
Presidente e Orientadora

## DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, Ari Borges e Maria Schutz Borges, por todo amor e valores ensinados, por sempre acreditarem e investirem na minha formação acadêmica.*

*Ao meu esposo, Bruno Biff Tomasi, por todo cuidado, amor, compreensão e paciência nestes últimos anos de estudos.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus, meu Pai celestial, minha maior fonte de amor e força espiritual.

Aos meus pais, Ari Borges e Maria Schutz Borges que nunca mediram esforços para realizar os meus sonhos. Vocês são meus maiores exemplos.

Ao meu esposo, Bruno Biff Tomasi, por me acompanhar e me escutar ao longo desses quatro anos e meio. Obrigada por todo amor e companheirismo, por sempre me impulsionar a seguir em frente. Obrigada por ter me dado o nosso maior presente, nossa filha Laura, que em breve vai nascer.

Aos meus irmãos e cunhadas por estarem comigo sempre.

À minha sogra, Zulma Biff Tomasi, por todo cuidado e carinho.

À minha orientadora, Profa. Dra. Patrícia de Aguiar Amaral, minha maior incentivadora. Poucas pessoas têm a felicidade de encontrar na orientadora uma amiga, e eu tive essa oportunidade! Patrícia sempre acreditou em mim mais do que eu mesma. Nunca vou esquecer que você não me deixou desistir no ano de 2018. Agradeço por ter cruzado meu caminho e ter sido minha orientadora do TCC, mestrado e doutorado. Você me inspira a ser melhor!

Ao prof. Dr. Nicolas Gouault, meu co-orientador e grande pesquisador. Não tenho palavras para agradecer o aprendizado vivenciado durante os quatro meses que estivemos trabalhando no laboratório. Sua didática e atenção são dignos de admiração. Agradeço também a Université de Rennes1 (França) que possibilitou a colaboração nessa pesquisa através do prof. Dr. Nicolas Gouault.

À Luana Budny Niero, farmacêutica e pesquisadora que admiro muito, que teve papel fundamental na realização dos experimentos desta tese. Muito obrigada por toda dedicação e colaboração.

Ao Laboratório de Plantas Mediciniais (LaPlaM), que me acolheu desde a iniciação científica até este momento. No laboratório vivenciei momentos maravilhosos e fiz amigos que tenho até hoje. Agradeço em especial as acadêmicas que hoje estão conosco no laboratório, Laíse Dimer e Kauany Cardoso.

Ao prof. Dr. Eduardo Antonio Ferraz Coelho da Universidade Federal de Minas Gerais pela colaboração nos testes leishmanicidas preliminares, realizados.

Ao prof. Dr. Ricardo Andrez pelas discussões e auxílio nos encaminhamentos e estabelecimento de colaboração com a Universidade Federal de Minas Gerais.

À profa. Dra. Simone Gnoatto pelas análises instrumentais realizadas no laboratório de fitoquímica e síntese (Lafis) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Ao Dr. Guilherme Alves Elias pela ajuda e colaboração na análise sistemática e bibliométrica.

À Dra. Paula da Silva Cardoso, minha amiga e colega do LaPlaM. Obrigada por ter iniciado a pesquisa com as cromononas e ter aberto portas para que eu pudesse dar continuidade. Obrigada por todo auxílio e dicas importantes nessa fase final.

À Dra. Flávia Karine Rigo, amiga querida que a UNESC me apresentou. Obrigada por ter me incentivado a realizar o doutorado, compartilhar momentos da vida e ter acompanhado esta trajetória.

À Dra. Silvia Dal Bó, amiga que divide diariamente comigo os desafios do trabalho e da vida. Obrigada pelo apoio e pela compreensão nos momentos que precisei me ausentar para finalizar a escrita desta tese.

À Dra. Angela Erna Rossato, que sempre acreditou no meu potencial e que eu poderia contribuir como docente! Obrigada por todo carinho e vivências até hoje.

À Ma. Thoy Mondardo Damiani, amiga que o PPGCA me apresentou e que compartilha tantos momentos maravilhosos comigo. Obrigada por me incentivar a viver os sonhos do Pai para minha vida.

À Ma. Maria Madalena Santiago, amiga que sempre ora por mim e fornece apoio com aquele sorriso maravilhoso no rosto.

Aos professores que aceitaram avaliar o meu trabalho e irão contribuir para o aperfeiçoamento da tese. Obrigada Dr. Fernando Carvalho, Dra. Simone Gnoatto, Dr. Ricardo Andrez e Dra. Josiane Budni.

Ao curso de farmácia da UNESC, lugar que escolhi para fazer minha formação acadêmica e que hoje é o meu local de trabalho que tanto amo. Agradeço em especial à coordenadora à época que iniciei o doutorado, Prof. Ma. Juliana Lora. Obrigada por todo apoio.

Ao PPGCA da UNESC, programa de pós-graduação que nos permite olhar além das questões técnicas. Um programa que proporciona visão ampliada do mundo e da ciência. Agradeço a todos os professores que fizeram parte da minha formação, em especial agradeço a profa. Dra Vanilde Citadini-Zanette, pessoa maravilhosa e inspiradora que admiro muito.

À UNESC, local que me encantou desde o primeiro dia de matrícula no curso de farmácia. Local de excelência que escolhi para fazer toda a minha formação acadêmica. Lugar

que me permitiu conhecer o mundo do ensino, pesquisa e extensão. Agradeço à gestão da UNESC pelo apoio e incentivo na formação de professores.

À todos os meus alunos do curso de farmácia da UNESC, que me instigam a buscar cada vez mais conhecimento.

Ao Programa de Bolsas Universitárias de Santa Catarina (UNIEDU/FUMDES) pelo apoio financeiro.

*“Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os seus planos serão bem-sucedidos.”*

*Provérbios 16:3*

## RESUMO

A leishmaniose é uma doença negligenciada comum em regiões tropicais e subtropicais do mundo, sendo causada por protozoários do gênero *Leishmania*. É transmitida para seres humanos e outros mamíferos através da picada de insetos vetores. Apresenta diferentes formas clínicas (visceral ou kala-azar, cutânea e mucocutânea) que dependem da espécie do parasita causador da doença e da resposta imune do hospedeiro. A doença vem sendo descrita em vários municípios brasileiros, apresentando mudanças no padrão de disseminação, inicialmente predominando em ambientes silvestres e rurais, e mais recentemente em centros urbanos de médio e grande porte. A leishmaniose possui tratamento, no entanto, a maioria dos medicamentos apresenta limitações, como: toxicidade, efeitos adversos, difícil administração e podem causar resistência ao parasita. Considerando estes fatores que perpassam por questões ambientais e saúde, o presente trabalho buscou analisar os fatores associados à disseminação da leishmaniose em ambientes urbanos e sintetizar compostos do tipo *Calea* spp. com potencial para a atividade leishmanicida. A primeira etapa da pesquisa contou com análise sistemática e bibliométrica executadas no software *StArt*, contemplando todos os artigos originais e de revisão entre 1959 a 2021. Na busca dos artigos, foram utilizados três descritores: “*leishmaniasis*” AND “*urban*” AND “*rural*”. Foram avaliados 304 estudos, os quais indicam que os fatores associados à disseminação da leishmaniose em áreas urbanas estão inter-relacionados, envolvendo as diferentes formas clínicas da doença, desmatamento, presença de vetores, participação de diferentes reservatórios da doença, ocupação desordenada do espaço geográfico, condições sanitárias precárias e questões econômicas que favorecem as tendências migratórias humanas. A análise bibliométrica mostrou que a maioria dos estudos foram desenvolvidos no Brasil. O número de publicações, em geral, tem crescido ao longo dos anos, principalmente em 2021, sendo a maioria direcionada à área epidemiológica. A segunda etapa do trabalho buscou obter por síntese total o composto uniflorol-B e análogos, apontados na literatura com potencial atividade leishmanicida. A rota sintética contou com sete etapas: I) acetilação; II) rearranjo de Fries; III) ciclização; IV) redução; V) esterificação; VI) Morita-Bailys-Hilman e VII) Isomerização (via bromação). A estratégia utilizada para a concretizar a síntese do uniflorol-B foi a realização das duas últimas etapas. Os compostos foram avaliados *in silico*. A rota sintética proposta se mostrou eficiente, onde foi possível sintetizar o composto uniflorol-B de modo inédito e seus análogos. A avaliação *in silico* das propriedades físico-químicas sugere que todos os compostos sintetizados apresentam boa predição de perfil de biodisponibilidade oral. A avaliação *in vitro* preliminar de atividade leishmanicida tem apontado resultados promissores para dois compostos sintetizados (**41** e **57**), que motivam para a continuidade da investigação da atividade biológica dessas moléculas.

**Palavras-chave:** Leishmaniose cutânea. Leishmaniose visceral. Urbano. Rural. Uniflorol-B. Síntese total.

## ABSTRACT

Leishmaniasis is a neglected disease common in tropical and subtropical regions of the world and is caused by protozoa of the genus *Leishmania*. It is transmitted to humans and other mammals through the bite of insect vectors. It presents different clinical forms (visceral or kala-azar, cutaneous and mucocutaneous) that depend on the species of the parasite that causes the disease and on the host's immune response. The disease has been described in several Brazilian municipalities, presenting changes in the dissemination pattern, initially predominating in wild and rural environments, and more recently in medium and large urban centers. Some medications are available to treat Leishmaniasis, however, most of them have limitations including toxicity, many side effects, difficult administration, and they can cause resistance to the parasite. Considering the factors affecting environment and health issues, the present work aimed to analyze those associated with the spread of leishmaniasis in urban environments and to design and synthesize compounds of the *Calea* spp. with potential leishmanicidal activity. The first stage of the study included a systematic and bibliometric analysis of all original and review articles between 1959 and 2021, using the StArt software. In the search for articles, three descriptors were used: "leishmaniasis" AND "urban" AND "rural". Analysis of a total of 304 answers allowed to conclude that the factors associated with the expansion of leishmaniasis in urban areas are correlated, involving the different clinical forms of the disease, deforestation, presence of vectors, participation of different reservoirs of the disease, disorderly occupation of the geographic space, poor sanitary conditions, and economic issues that favor human migratory trends. The bibliometric data showed that most of the studies on this subject were carried out in Brazil. The number of publications, in general, has grown over the years, especially 2021, and most of them are dedicated to the epidemiological area. The second step of this work aimed to synthesize uniflorol-B – a chromanone natural product associated with potential leishmanicidal properties- and some analogues. The synthetic route included seven steps: I) acetylation of 4'-hydroxyacetophenone; II) Fries rearrangement; III) cyclization to acetyl-chromanone; IV) reduction of the acetyl group; V) acryloyl ester formation; VI) Morita-Bailys-Hillman reaction and VII) isomerization (via bromination) into uniflorol-B. The proposed strategy proved to be efficient, since it was possible to synthesize the novel compound uniflorol-B and some analogues. The *in silico* evaluation of their physico-chemical properties suggests that all synthesized compounds have a good prediction of oral bioavailability profile. The preliminary *in vitro* evaluation of leishmanicidal activity has pointed promising results for two synthesized compounds (**41** and **57**), which prompts us to continue to investigate the biological activity of these molecules.

**Keywords:** Cutaneous Leishmaniasis; Visceral Leishmaniasis; Urban; Rural; Uniflorol-B; Total Synthesis.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ALH	Aceptores de ligações de hidrogênio
ASPT	Área e superfície polar topológica
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DBCO	1,4-diazabicyclo [2.2.2.] octano
DCC	<i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DLH	Doadores de ligações de hidrogênio
DMAP	<i>N</i> -(dimetilamino) piridina
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
EMAR	Espectrometria de massa de alta resolução
ESI	Ionização por Eletrospray
GPCR	Receptor acoplado à proteína G
LaPlaM	Laboratório de Plantas Medicinais
logP	Coefficiente de partição água/octanol
MeOH	Metanol
Me <sub>2</sub> S	Dimetilsulfeto
MM	Massa molecular
N átomos	Número de átomos
NBS	<i>N</i> -Bromossuccinimida
Nrotb	Número de ligações rotativas
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan Americana da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PPGCA	Programa de Pós-graduação em Ciências Ambientais
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SciELO	<i>Scientific Electronic Library</i>
SINAN	Sistema de Agravos de notificação
StArt	<i>State of the Art through Systematic Review</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
t.a	Temperatura ambiente
UNESC	Universidade do Extremo Sul Catarinense

UNIEDU Programa de Bolsas Universitárias de Santa Catarina  
WHO *World Health Organization*

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Identificação das etapas de seleção dos artigos. ....	28
Figura 2 - Fêmea do flebotomíneo (foto ampliada).....	37
Figura 3 - Ciclo de transmissão da leishmaniose. ....	39
Figura 4 - Esplenomegalia acentuada em um paciente do Nepal. ....	41
Figura 5 - Distribuição de leishmaniose cutânea no mundo em 2016.....	43
Figura 6 - Lesão cutânea ulcerativa localizada com borda externa elevada em um paciente da Guatemala.....	44
Figura 7 - Lesão de mucosa nasal com ulceração das asas do nariz e diversas lesões nódulo infiltrativas.....	45
Figura 8 - Fórmulas estruturais dos principais fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose. ....	48
Figura 9 - Moléculas com atividade leishmanicida descrita na literatura. ....	52
Figura 10 - <i>Calea uniflora</i> em seu habitat natural (foto realizada no Bairro Pedreira, Balneário Rincão, SC).....	54
Figura 11 - Compostos sintetizados com potencial atividade leishmanicida. ....	55
Figura 12 - Cromanona sintetizada com atividade leishmanicida.....	56
Figura 13 - Tipos de benzopiranos .....	56
Figura 14 - Estruturas de benzopiranos .....	57
Figura 15 - Composto uniflorol-B sintetizado.....	60
Figura 16 - Ciclização de Kabbe com líquido iônico .....	63
Figura 17 - Mecanismo da Reação de Morita-Baylis-Hillman.....	66
Figura 18 — Estrutura química dos ácidos utilizados.....	67
Figura 19 - Compostos sintetizados por esterificação de Steglich.....	68
Figura 20 - Composto obtido por redução da cetona cíclica. ....	68
Figura 21 - Diversidade química proposta através da esterificação de Steglich na posição cíclica.....	69
Figura 22 - Composto obtido por esterificação de Steglich. ....	69
Figura 23 - Uniflorol-B e seus análogos obtidos por síntese total.....	71

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Países com a maioria de estudos sobre leishmaniose. ....	32
Gráfico 2 - Produção científica a partir de 1959. ....	34
Gráfico 3 - Casos confirmados de leishmaniose visceral por região de notificação .....	411
Gráfico 4 - Casos confirmados de leishmaniose cutânea por região de notificação .....	44

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Agrupamento das publicações de acordo com as categorias de estudos.....	33
Tabela 2 - Casos confirmados de leishmaniose visceral no Sistema de Agravos de Notificação (SINAN) por região do país.....	40
Tabela 3 - Casos confirmados de leishmaniose cutânea de acordo com o SINAN por região do país.....	43
Tabela 4 - Propriedades físico-químicas e bioatividade estimadas pelo <i>software molinspiration</i> .(continua) .....	73
Tabela 5 - Predição de toxicidade dos compostos sintetizados com destaque em cor verde os que representam risco baixo, em cor vermelha referem alto risco para os parâmetros avaliados. ....	74

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Etapas e suas descrições durante o processo de revisão sistemática sobre os fatores associados a disseminação de Leishmaniose em ambientes urbanos no <i>software</i> StArt.....	27
Quadro 2 - Critérios adotados para a inclusão e exclusão dos artigos: .....	27
Quadro 3 - Manifestações clínicas e tratamentos dos diferentes tipos de leishmaniose. ....	49

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese de 4-cromanonas via condensação aldólica de 2-hidroxiacetofenonas com aldeídos.....	58
Esquema 2 - Rota sintética para a síntese de 4-cromanona através da adição de Michael. ....	58
Esquema 3 - Síntese de 4-cromanonas a partir de derivados de 3-fenoxipropanoato de etila .	59
Esquema 4 - Rota sintética realizada para a síntese do uniflorol-B. ....	61
Esquema 5 - Diversidade química proposta através da esterificação de Steglich. ....	67
Esquema 6 - Mecanismo da reação de Steglich. ....	70

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>18</b>
1.1 TEMA.....	21
1.2 PROBLEMATIZAÇÃO.....	21
1.3 HIPÓTESES .....	22
1.4 OBJETIVOS.....	22
<b>1.4.1 Objetivo geral.....</b>	<b>22</b>
<b>1.4.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>22</b>
1.5 ESTRUTURA DA TESE.....	23
<b>2 FATORES ASSOCIADOS A DISSEMINAÇÃO DA LEISHMANIOSE EM AMBIENTES URBANOS.....</b>	<b>25</b>
2.1 MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	28
2.4 CONCLUSÃO PARCIAL.....	35
<b>3 ASPECTOS GERAIS SOBRE A LEISHMANIOSE: UMA DOENÇA NEGLIGENCIADA .....</b>	<b>36</b>
3.1 DOENÇAS NEGLIGENCIADAS .....	36
3.2 LEISHMANIOSE.....	37
3.3 LEISHMANIOSE VISCERAL .....	40
3.4 LEISHMANIOSE CUTÂNEA E MUCOCUTÂNEA .....	42
3.5 DIAGNÓSTICO .....	45
3.6 TRATAMENTO.....	47
<b>3.6.1 Compostos evidenciados na literatura com potencial atividade leishmanicida.....</b>	<b>50</b>
<b>4 CROMANONAS DO TIPO <i>Calea</i> spp. COMO INSPIRAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS COM POTENCIAL PARA A ATIVIDADE LEISHMANICIDA.....</b>	<b>54</b>
4.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA SÍNTESE TOTAL DO UNIFLOROL-B E SEUS ANÁLOGOS .....	59
<b>4.1.1 Diversidade química obtida por esterificação de Steglich. ....</b>	<b>67</b>
4.2 AVALIAÇÃO <i>IN SÍLICO</i> DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS .....	71
<b>4.2.1 Propriedades físico-químicas e predição de bioatividade.....</b>	<b>71</b>
<b>4.2.2 Predição de toxicidade .....</b>	<b>74</b>

4.3 DADOS EXPERIMENTAIS DA SÍNTESE DO UNIFLOROL-B E SEUS ANÁLOGOS .....	75
<b>4.3.1 Materiais e equipamentos .....</b>	<b>75</b>
<b>4.3.2 Dados da síntese .....</b>	<b>75</b>
4.4 CONCLUSÃO PARCIAL.....	82
<b>5 CONCLUSÃO GERAL .....</b>	<b>83</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>84</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>99</b>
<b>ANEXO A - MEMORIAL DESCRITIVO .....</b>	<b>100</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma antropozoonose comum em regiões tropicais e subtropicais do mundo, causada por protozoários de pelo menos 20 espécies do Gênero *Leishmania* (WHO, 2019a). O parasita é transmitido aos hospedeiros por meio de vetores flebotômíneos infectados e possui diversas características clínicas, variando de acordo com a espécie de *Leishmania* envolvida (WHO, 2017). A doença é classificada como negligenciada, na qual, se incluem as enfermidades caracterizadas por causas infecciosas ou parasitárias e são consideradas endêmicas em populações de baixa renda (WHO, 2019b).

Segundo Souza (2010), a leishmaniose tem representado preocupação sanitária tanto pela sua expansão geográfica, quanto pela urbanização. De acordo com Bevilacqua *et al.* (2001) a urbanização de enfermidades habitualmente caracterizadas como endemias rurais, como a leishmaniose, que sempre foi caracterizada como uma doença tipicamente rural, decorre tanto das condições precárias existentes nas periferias das cidades, quanto da articulação dessas áreas com o ambiente rural. De acordo com Waitz *et al.* (2019), qualquer mudança ambiental que altera a estrutura da paisagem habitada por hospedeiros e vetores, pode modificar doenças que ocorrem em humanos, positiva ou negativamente. Juntamente com as mudanças climáticas, ações antrópicas na paisagem estão ocorrendo simultaneamente ao crescimento da população, potencialmente alterando a disponibilidade de habitats para hospedeiros e vetores (WAITZ *et al.*, 2019).

A co-autoria de cães na disseminação de leishmaniose em áreas urbanas é um tema consolidado e discutido em muitos estudos (LE RUTTE *et al.*, 2018; HERNÁNDEZ *et al.*, 2016; SOUSA *et al.*, 2011; RAJASEKARIAH *et al.*, 2008; NAVEDA *et al.*, 2015; VARJÃO *et al.*, 2021; BATISTA-SANTOS *et al.*, 2021). Segundo Menn *et al.* (2010) a leishmaniose canina é uma doença emergente em diversas partes do mundo devido ao número crescente de cães que se deslocam com seus donos para diferentes regiões, incluindo áreas não endêmicas. Ainda, o estudo de Deane (1956) sobre leishmaniose visceral realizado no Brasil, afirma que os surtos entre os cães aparentemente precedem as epidemias humanas, reforçando a importância do cão na transmissão da leishmaniose.

Ademais, segundo Lopes *et al.* (2014), além das características e comportamentos dos cães, a relação destes com as condições ambientais e ocupações desordenadas são relevantes para a alta prevalência de leishmaniose. Um estudo realizado na Argentina observou que a pobreza constitui um fator social determinante de risco, resultando no

aumento da probabilidade de contato entre humanos e os animais infectados (LÓPEZ *et al.*, 2016).

O fato da doença estar ao longo dos anos apresentando interface urbano-rural, emerge como um importante problema de saúde pública (OLIVEIRA *et al.*, 2004). Segundo Werneck *et al.* (2002) este fato está associado às características das áreas urbanas, onde as relações sociais, a densidade populacional e relações de moradia com o ambiente natural são mais variadas e complexas, em comparação aos cenários rurais; além da redução dos investimentos em saúde e educação, descontinuidade das ações de controle sanitário e deslocamento de grande contingente populacional para centros urbanos (GONTIJO, 2004).

As condições ambientais são fatores relevantes, a Organização Mundial da Saúde (OMS) ressalta que o suprimento de água potável, saneamento e higiene são intervenções chave na prevenção e na provisão de cuidados para todas as doenças tropicais negligenciadas (WHO, 2019b). Aliada às condições ambientais que se modificaram dinamicamente nos últimos anos, o tratamento da leishmaniose é feito, desde à década de 90 até hoje, à base de antimoniais pentavalentes, anfotericina B e pentamidinas (OPAS, 2015). No entanto, estes medicamentos são tóxicos, apresentam muitos efeitos adversos (PELLISSARI *et al.*, 2011), alguns são de difícil administração (endovenoso e intramuscular) e podem causar resistência ao parasita (RATH *et al.*, 2003; ULIANA *et al.*, 2018).

Frente ao tratamento medicamentoso com efeitos adversos importantes e, dependendo do estágio da doença, não muito eficaz; a busca por alternativas de origem natural e/ou novas moléculas bioativas apontaram evidências científicas de algumas espécies de plantas medicinais que apresentaram atividade leishmanicida; entre elas, *Calea uniflora* Less. (NASCIMENTO *et al.*, 2004; NASCIMENTO *et al.*, 2007). No estudo de Nascimento e colaboradores (2007) foram isolados do xilopódio de *C. uniflora* dois compostos, denominados uniflorol-A e uniflorol-B, que mostraram atividade quando testados *in vitro* de maneira combinada.

*Calea uniflora* é nativa do Brasil e estudada pelo Laboratório de Plantas Medicinais (LaPlaM/UNESC) desde 2016 (NICOLAU-TORRES *et al.*, 2016; RAMOS *et al.*, 2016; AMARAL *et al.*, 2017; CARDOSO *et al.*, 2019). O estudo de Cardoso (2019) buscou sintetizar e avaliar o potencial terapêutico de cromononas análogas de *C. uniflora*, e entre seus achados, algumas das moléculas testadas *in vitro* demonstraram atividade leishmanicida.

Além da avaliação do potencial terapêutico na descoberta de novas alternativas de tratamento da doença, dirigir-se ao estudo da leishmaniose requer esforços colaborativos e

intersetoriais de sistemas de saúde, além de abordagem inter e multidisciplinar que considere as complexidades ambientais onde os seres humanos e os animais coexistem (WHO, 2019b).

## 1.1 TEMA

- Disseminação da doença leishmaniose em ambientes urbanos e síntese do uniflorol-B e análogos com potencial para a atividade leishmanicida.

## 1.2 PROBLEMATIZAÇÃO

A leishmaniose é uma doença negligenciada e que por muito tempo foi considerada endemia característica de ambientes rurais. Todavia, nos últimos tempos há evidências que indicam tendência de transição geográfica e epidemiológica para áreas urbanas. A busca de mais informações sobre os fatores associados à disseminação da leishmaniose nesse novo ambiente torna-se imprescindível, uma vez que conhecer o cenário onde a doença se estabelece poderá contribuir para o desenvolvimento de ações de intervenção com vistas à promoção e prevenção da saúde da população. Além da análise desses fatores em literatura científica, a caracterização do perfil dos estudos nesta área por meio de análise bibliométrica contribuirá para avaliar a evolução das publicações ao longo dos anos e identificar lacunas a serem preenchidas nessa área de pesquisa. Deste modo, algumas questões são levantadas:

- I. Quais fatores contribuem para o aumento da disseminação da leishmaniose nas áreas urbanas?
- II. As ações antrópicas, como deslocamento populacional (migração) interferem nesse processo?
- III. A ocupação desordenada do espaço geográfico, a pobreza e o saneamento precário são fatores condicionantes?
- IV. Quais as espécies consideradas reservatórios da doença são relacionadas a essa disseminação?
- V. Quais os países que mais se dedicam às publicações nessa temática?
- VI. Quais as áreas de investigação ainda precisam ser mais exploradas?

Para além da questão ambiental relacionada à doença, existe a necessidade emergencial da busca de novos compostos bioativos em virtude da ineficiência dos tratamentos disponíveis, sua alta toxicidade ao hospedeiro e o aparecimento cada vez mais comum de cepas resistentes às terapias convencionais.

Portanto, as cromanonas são estruturas heterocíclicas com grande potencial químico medicinal, e importante intermediário na obtenção de diversidade química com vistas ao desenvolvimento de novos protótipos para a obtenção de moléculas com atividade biológica. O uniflorol-B, que pertence à essa classe química, foi isolado de *C. uniflora* e testado frente à atividade leishmanicida (NASCIMENTO *et al.*, 2007), mas até o momento nenhum estudo concretizou a síntese total deste composto. Neste sentido, esta tese também se propôs a responder os seguintes questionamentos:

- VII. É possível traçar uma rota sintética eficiente para obtenção do uniflorol-B e de outros análogos de cromanonas do tipo *Calea* spp.?
- VIII. Esses compostos podem ser promissores frente à atividade leishmanicida e apresentar segurança na avaliação *in vitro*?
- IX. Será que as moléculas sintetizadas apresentarão algum tipo de toxicidade em modelo *in silico*?

### 1.3 HIPÓTESES

- I. A leishmaniose é uma doença que vem demonstrando aumento da disseminação em ambientes urbanos em virtude da complexidade na interface meio ambiente e saúde.
- II. Compostos sintetizados da classe de cromanonas do tipo *Calea* spp. são fáceis de serem obtidos e com bons rendimentos.

### 1.4 OBJETIVOS

#### 1.4.1 Objetivo geral

Analisar os fatores associados à disseminação da leishmaniose em ambientes urbanos e sintetizar o uniflorol-B e análogos com potencial para a atividade leishmanicida.

#### 1.4.2 Objetivos específicos

Identificar na literatura os fatores ambientais que contribuem para o aumento de casos de leishmaniose em ambientes urbanos.

Investigar a participação de animais reservatórios da doença no aumento de casos em ambientes urbanos.

Analisar o perfil das produções científicas ao longo dos anos relacionando o aumento de ocorrência da doença com a sua distribuição geográfica.

Caracterizar a doença leishmaniose em relação às diferentes características clínicas, diagnósticos e tratamentos.

Sintetizar o composto uniflorol-B e análogos de cromanonas do tipo *Calea* spp.

Analisar *in silico* as propriedades físico-químicas, bioatividade e toxicidade dos compostos sintetizados.

## 1.5 ESTRUTURA DA TESE

Esta tese está em conformidade com normas gerais para elaboração de dissertações e teses do Programa de Pós-graduação em Ciências Ambientais (PPGCA) da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Portanto, a estruturação do trabalho segue a NBR 14724/2011, NBR 6024/2012 e NBR 6027/2012. Os elementos textuais foram divididos em seções, iniciado pela seção 1 (introdução), seguido do desenvolvimento e conclusão, sendo o desenvolvimento dividido em 3 seções, a saber:

**Seção 2:** nomeada de “Fatores associados a disseminação da leishmaniose em ambientes urbanos”, que conta com uma revisão sistemática e bibliométrica sobre a temática, abordando os estudos de 1959 a 2021. O conteúdo deste capítulo foi publicado no periódico *Journal of Public Health Research* (DOI: 10.1177/22799036221115775), classificado como A4 no qualis Capes.

**Seção 3:** nomeada de “Aspectos gerais sobre a leishmaniose: uma doença negligenciada”, que conta com um referencial teórico sobre as características da doença, principais manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento e sobre a atividade leishmanicida de compostos descritos na literatura.

**Seção 4:** nomeada de “Cromanonas do tipo *Calea* spp. como inspiração para a obtenção de compostos bioativos com potencial para a atividade leishmanicida”. Esta seção se propôs a realizar um referencial teórico sobre as cromanonas, em especial, as cromanonas presentes em *C. uniflora* e a relação com a atividade leishmanicida. Ainda, esta seção traz os

resultados e discussão da via sintética realizada, dados experimentais e avaliação *in silico* dos compostos obtidos.

## 2 FATORES ASSOCIADOS A DISSEMINAÇÃO DA LEISHMANIOSE EM AMBIENTES URBANOS

A leishmaniose, há alguns anos, tem sido considerada um problema de saúde, tanto pela sua expansão geográfica quanto pelo aumento da disseminação em ambientes urbanos (SOUZA, 2010). Segundo Bevilacqua *et al.* (2001) a urbanização de doenças usualmente caracterizadas como endemias rurais, como a leishmaniose, decorre tanto das condições precárias nas periferias das cidades quanto da articulação dessas áreas com o meio rural. Qualquer mudança ambiental que altere a estrutura da paisagem habitada por hospedeiros e vetores pode modificar doenças que ocorrem em humanos, seja de forma positiva ou negativa (WAITZ *et al.*, 2019). Junto com as mudanças climáticas, as ações do homem na paisagem estão ocorrendo simultaneamente com o crescimento populacional, potencialmente alterando a disponibilidade de habitats para hospedeiros e vetores da doença (WAITZ *et al.*, 2019).

No Brasil, a leishmaniose vem aumentando a sua ocorrência para as áreas urbanas de médio e grande porte. Dados epidemiológicos dos últimos 10 anos revelam a periurbanização e a urbanização da doença, destacando-se os surtos ocorridos no Rio de Janeiro (RJ), Belo Horizonte (MG), Araçatuba (SP), Santarém (PA), Corumbá (MS), Teresina (PI), Natal (RN), São Luís (MA), Fortaleza (CE), Camaçari (BA) e epidemias ocorridas nos municípios de Três Lagoas (MS), Campo Grande (MS) e Palmas (TO) (BRASIL, 2014).

A região sul do país apresenta menos casos notificados de leishmaniose visceral e cutânea (DATASUS, 2022b, 2022a). Entretanto, em Santa Catarina, Florianópolis vem sendo considerada área de transmissão de leishmaniose visceral canina desde 2010, além disso, em agosto de 2017, foi confirmado dois casos de leishmaniose visceral humana nessa região (SMS/DVS/GVE, 2017). Frente a essa situação, a Secretaria Municipal de Saúde, juntamente com a Diretoria de Vigilância em Saúde e Gerência de Vigilância Epidemiológica, lançou nota técnica com orientações e recomendações de conduta em relação aos casos suspeitos (SMS/DVS/GVE, 2017).

O estudo de Dias *et al.* (2022) realizou análise crítica sobre a evolução da leishmaniose visceral no sul do Brasil. Destacou-se que uma espécie do vetor transmissor da doença é comum entre os municípios no Rio Grande do Sul, embora seja encontrada também no estado do Paraná. Os municípios de Florianópolis e Porto Alegre apresentam maior diversidade de flebotomíneos identificados.

Se faz necessária a vigilância e o monitoramento em áreas consideradas endêmicas, bem como, o conhecimento amplo das suas características ambientais, sociais e econômicas.

A interação reservatório-parasito é considerada um sistema complexo, na medida em que é multifatorial, imprevisível e dinâmica, formando uma unidade biológica que pode estar em constante mudança em função das alterações do meio ambiente (BRASIL, 2017a).

Diante desse cenário, torna-se necessário identificar os fatores que vêm alterando o espaço ecológico da doença e conseqüentemente ampliando a ocorrência de suas áreas endêmicas. Para elucidar isso, algumas questões são levantadas: quais fatores contribuem para o aumento da disseminação da leishmaniose em áreas urbanas? As ações antrópicas, como o deslocamento populacional (migração), interferem nesse processo? A ocupação desordenada do espaço geográfico, a pobreza e o saneamento precário são fatores condicionantes? Quais as espécies consideradas reservatórios da doença são relacionadas a essa disseminação?

Neste contexto, esta seção apresenta uma revisão sistemática dos estudos publicados entre 1959 a 2021, com o objetivo de identificar os fatores relacionados ao aumento da disseminação da leishmaniose em ambientes urbanos. Também buscou-se traçar o perfil dos estudos científicos por meio de indicadores bibliométricos junto às bases de dados, analisando a evolução das publicações ao longo dos anos, as áreas temáticas e os países que mais se dedicaram à investigação sobre leishmaniose. A análise bibliométrica, de forma geral, tem como princípio avaliar a atividade científica por meio da análise quantitativa das publicações, apoiada nas características temáticas da literatura analisada (SANTOS, 2003), sendo utilizada em estudo recente para obtenção de indicadores de avaliação de produção científica (NADEEM *et al.*, 2021).

## 2.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Inicialmente, realizou-se revisão sistemática em três bases de dados *on line* internacionais: *Scientific Electronic Library (SciELO)*, *Scopus* e *Web of Science*, contemplando todos os artigos originais e de revisão, entre 1959 (ano da primeira publicação) a dezembro de 2021. Para tanto, na busca dos artigos, foram utilizados três descritores, em inglês, combinadas com operadores booleanos: “*leishmaniasis*” AND “*urban*” AND “*rural*” no resumo, título e palavras-chave.

O planejamento, execução e sumarização desta pesquisa, incluindo a filtragem e seleção das publicações, foram executadas no software StArt (*State of the Art through Systematic Review*) versão 3.4 (Quadro 1).

Quadro 1 - Etapas e suas descrições durante o processo de revisão sistemática sobre os fatores associados a disseminação de Leishmaniose em ambientes urbanos no *software* StArt.

<b>Etapas</b>	<b>Descrição</b>
Planejamento	Preenchimento do protocolo de pesquisa: objetivo, questão norteadora, bases de dados investigadas, critérios de exclusão e inclusão, e as palavras-chave em inglês que representam fatores associados à expansão de leishmaniose ( <i>deforestation, migration, poverty e sanitation</i> ) (LAINSON; RANGEL, 2005; FERNÁNDEZ <i>et al.</i> , 2010; ARAÚJO <i>et al.</i> , 2013; MARCONDES; DAY 2019).
Execução	-Seleção dos artigos das bases de dados (em formato BibTeX) e inserção no <i>software</i> (identificados pelo título, autores e ano de publicação) -As publicações foram classificadas em uma pontuação de zero a 100, onde 100 representou a maior ocorrência das palavras-chave nos artigos, e zero, a menor. -Os artigos foram classificados em prioridade de leitura (baixa, alta ou muito alta). -Avaliação utilizando a ferramenta de seleção, sendo os artigos classificados como: aceitos, rejeitados ou duplicados.
Sumarização	Visualização dos dados, organização por ano de publicação e transferência para o programa Microsoft Excel.

Fonte: Da Autora, 2022.

Em relação aos artigos duplicados (etapa de execução), somente um foi mantido para análise. Em alguns casos, foi necessário ler os artigos na íntegra, para distinguir claramente a importância dos dados na contribuição deste trabalho e, desta forma, aplicar os critérios de inclusão e exclusão (Quadro 2). Esta etapa de execução foi realizada pela primeira autora da pesquisa (Marília Schutz Borges).

Quadro 2 - Critérios adotados para a inclusão e exclusão dos artigos:

<b>Critérios de inclusão</b>	<b>Critérios de exclusão</b>
Artigos publicados em inglês, português e espanhol	Estudos com foco em inseticidas/pesticidas para controle dos vetores de transmissão da leishmaniose
Artigos que tratassem exclusivamente de leishmaniose.	Artigos relacionados a alternativas terapêuticas para o tratamento e prevenção da leishmaniose
Artigos publicados entre 1959 a 2021	

Fonte: Da Autora, 2022.

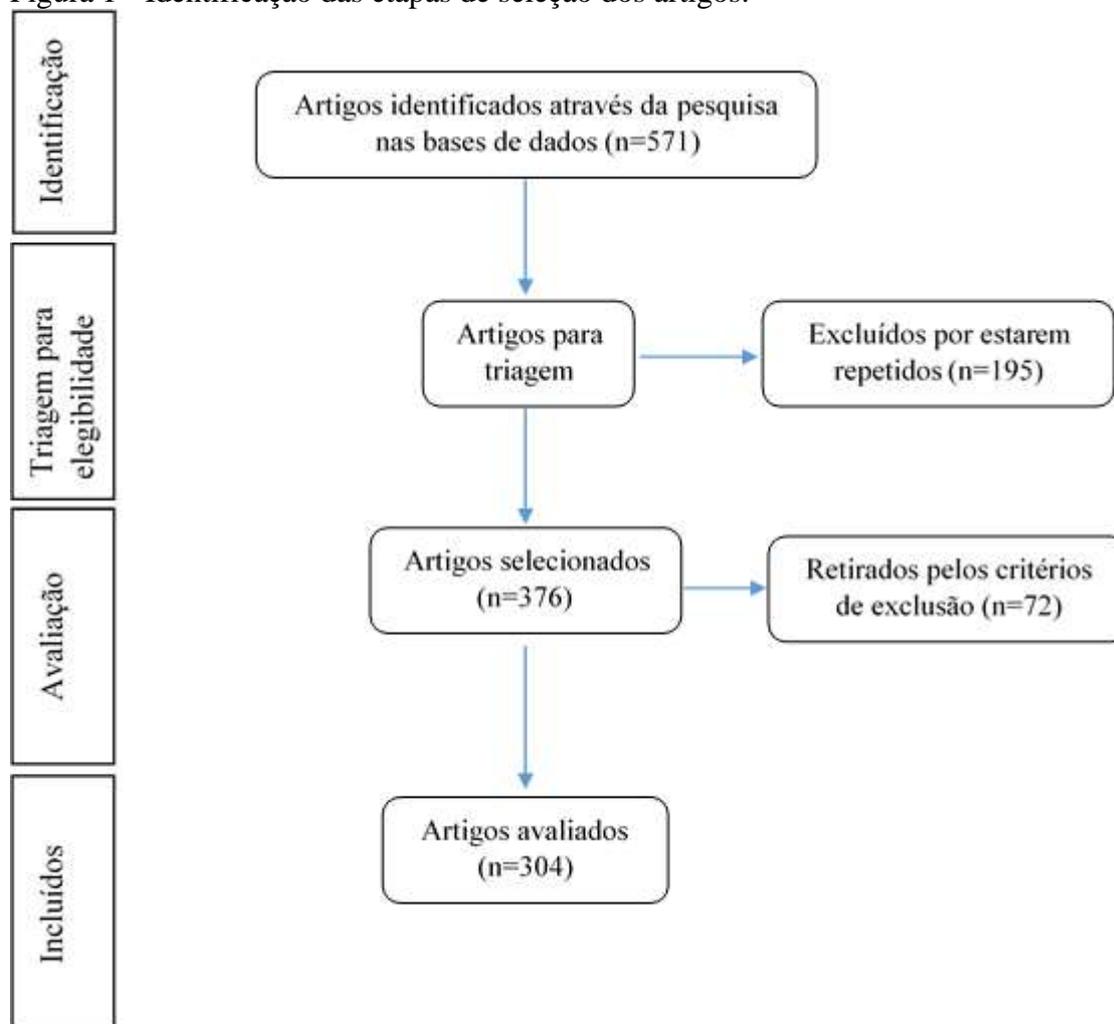
As publicações encontradas nas bases de dados utilizadas nesta pesquisa também foram analisadas com a finalidade de realizar análise bibliométrica, onde foi possível traçar o perfil das produções científicas, verificar suas tendências e áreas temáticas ao longo dos anos

1959 a dezembro de 2021 (ELIAS *et al.*, 2015; GUEDES; BORSCHIVER, 2005). Todos os artigos foram organizados de modo sistemático, agrupados por região, ano de publicação e categorias de estudos.

## 2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados desta pesquisa foram sistematizados em quatro etapas principais. Na etapa inicial, de identificação, foram encontradas 571 publicações, e a partir da análise, algumas foram eliminadas, segundo critérios estabelecidos no Quadro 1. Sendo assim, foram obtidos o total de 304 artigos relacionados à temática (Figura 1).

Figura 1 - Identificação das etapas de seleção dos artigos.



Fonte: Da Autora (2022).

Foram analisados os fatores relacionados à disseminação da leishmaniose e verificado número expressivo de estudos destinados aos animais reservatórios da doença. Ao total, foram encontrados 69 estudos referentes aos possíveis reservatórios. Os cães apresentaram relevância na pesquisa realizada, com o total de 60 estudos, seguido de roedores (n=4), gatos (n=2), morcegos (n=2) e cavalo (1). Um estudo recente investigou a presença de DNA e anticorpos anti-*Leishmania* spp. no soro de 112 cavalos saudáveis, sugerindo que esses animais podem ser considerados bioindicadores ambientais da presença de *Leishmania* spp. no Brasil (LOPES *et al.*, 2021). No sentido de conhecer o cenário epidemiológico de leishmaniose canina, muitos estudos se dedicaram à investigação sorológica, onde constataram a presença dos anticorpos de *Leishmania* nas amostras analisadas (MELO *et al.*, 2017; GUIMARÃES *et al.*, 2017; PEREZ *et al.*, 2016; OLIVEIRA, *et al.*, 2016; ÇANAKÇI *et al.*, 2016; ARAUJO *et al.*, 2016; PIMENTEL *et al.*, 2015; LUGO *et al.*, 2015). Há estudos que mostram que o aumento da ocorrência de leishmaniose em áreas urbanas possui relação com a presença da população canina (LEAL *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2021), bem como sugerem que a doença está se expandindo nas áreas urbanas com aumento exponencial de positividade em cães (CAMPOS *et al.*, 2017).

Segundo Gontijo e Melo (2004), existe dificuldade no diagnóstico da leishmaniose canina, pois muitos exames não apresentam 100% de confiabilidade e especificidade. Associado ao amplo espectro de sinais clínicos, o diagnóstico é um desafio para o médico veterinário; na leishmaniose canina há casos de animais que permanecem assintomáticos por longos períodos de tempo, e também há animais que passam por estágios oligossintomáticos, mesmo aqueles que apresentam a doença em estágio grave (GONTIJO; MELO, 2004).

Os insetos vetores transmissores de *Leishmania*, por apresentarem importância nos estudos de vigilância entomológica, também são foco de investigações (BARRIOS *et al.*, 2019; THOMAZ-SOCCOL *et al.*, 2018). Além disso, a distribuição geográfica dos vetores flebotomíneos infectados foi analisada em alguns estudos (KONE *et al.*, 2016; OLIVEIRA, *et al.*, 2016), o que possibilita detectar as áreas onde estes se concentram, fornecendo informações importantes para ações de vigilância em saúde.

Ramos *et al.* (2014) afirmam que algumas espécies de flebotomíneos, devido ao aumento da disponibilidade de alimentos e de locais para descanso e oviposição, apresentam tendência à sinantropização. Em regiões assentadas, a presença de animais domésticos e silvestres fornecem fonte de alimento ao vetor, que favorece a sua adaptação a novos ambientes. Ademais, esta característica também foi observada por Ximenes *et al.* (2000), que verificou a distribuição dos insetos em áreas peridomiciliares no nordeste do Brasil. O estudo

sobre leishmaniose cutânea de Oliveira *et al.* (2004), afirma que a presença de flebotomíneos potencialmente transmissores de *Leishmania*, e a sua adaptação a lares humanos é preocupante, pois coloca milhares de pessoas em risco.

Os fatores relacionados ao aumento da disseminação de leishmaniose em ambientes urbanos envolvem a presença de diversas espécies de animais, tanto vetores como reservatórios. No entanto, a questão não pode ser abordada de modo isolado, pois envolve complexidade multifatorial, que de acordo com Conti *et al.* (2016), são variáveis inter-relacionadas. Semelhantemente, um estudo de revisão sobre parasitologia urbana, verificou os principais fatores relacionados ao aumento da disseminação da doença no Brasil, onde elencou três causas principais: a grande população dos reservatórios caninos urbanos, a presença de vetores e o deslocamento da população humana (HARHAY *et al.*, 2011).

Embora, haja evidências favoráveis à tendência de transição geográfica e epidemiológica de leishmaniose para áreas urbanas, outros autores mostram resultados controversos. Um estudo sobre urbanização de leishmaniose visceral no Marrocos, observou que a doença está se estabelecendo em áreas urbanas, entretanto, o resultado da distribuição geográfica dos casos se mostrou predominante em áreas rurais (KAHIME *et al.*, 2017). O mesmo foi observado no estudo realizado no Irã, sobre leishmaniose visceral, onde os autores constataram maior risco de infecção em áreas rurais (RAKHSANPOUR *et al.*, 2014). Corroborado no estudo de Almeida *et al.* (2012), os cães de áreas rurais apresentaram risco duas vezes maior de adquirir a infecção em relação aos presentes em ambientes urbanos.

Considerando esses achados, é necessário refletir sobre as disparidades de diagnóstico e subnotificação nas diferentes regiões. Segundo Gontijo e Melo (2004), embora a leishmaniose seja uma doença de notificação compulsória, os dados disponíveis são baseados na detecção passiva de casos. O número de pessoas expostas à infecção ou assintomáticas em algumas áreas é muito maior do que o número de casos detectados.

Dentre outras variáveis, é possível destacar a importância das questões socioeconômicas, observado por Lima *et al.* (2017), Gutierrez *et al.* (2017) e Rodrigues *et al.* (2019). Outrossim, um estudo epidemiológico realizado com residentes de áreas urbanas encontrou forte associação da doença com as condições socioeconômicas, destacando que os mais pobres estão mais expostos ao risco (URANW *et al.*, 2013) em virtude da má manutenção de casas (GUIMARÃES *et al.* 2017) e ausência de banheiros e saneamento básico (RIBEIRO *et al.*, 2017). Achados semelhantes sobre saneamento precário foram também apontados em outros estudos (TEMPONI *et al.*, 2018; ALMEIDA *et al.*, 2012).

Estudos associaram a ocorrência de leishmaniose com determinantes ambientais (GUTIERREZ *et al.*, 2017), como a ocupação humana desordenada do espaço, a forma de utilização de paisagens (ROSARIO *et al.*, 2017), habitação precária, más condições de saneamento (DESJEUX, 2001), mudanças climáticas, degradação do ambiente (MORRONE *et al.*, 2011), desmatamento (BEVILACQUA, 2000), cobertura do solo, fatores climáticos e de temperatura (GHATEE *et al.*, 2013).

A análise socioambiental em uma cidade com mais de 37.000 habitantes revelou que a grande quantidade de animais e o material orgânico das árvores estão possivelmente contribuindo para a continuação do ciclo de transmissão (URSINE *et al.*, 2016). Além disso, locais com a presença das espécies de *Adhatoda schimperiana* (Hochst.) Hochst. ex Neese e *Acacia* spp. podem ser considerados importantes para o abrigo dos vetores durante o dia (NEGERA *et al.*, 2008), e fonte de nutrição para estes insetos (COSTA, 2008).

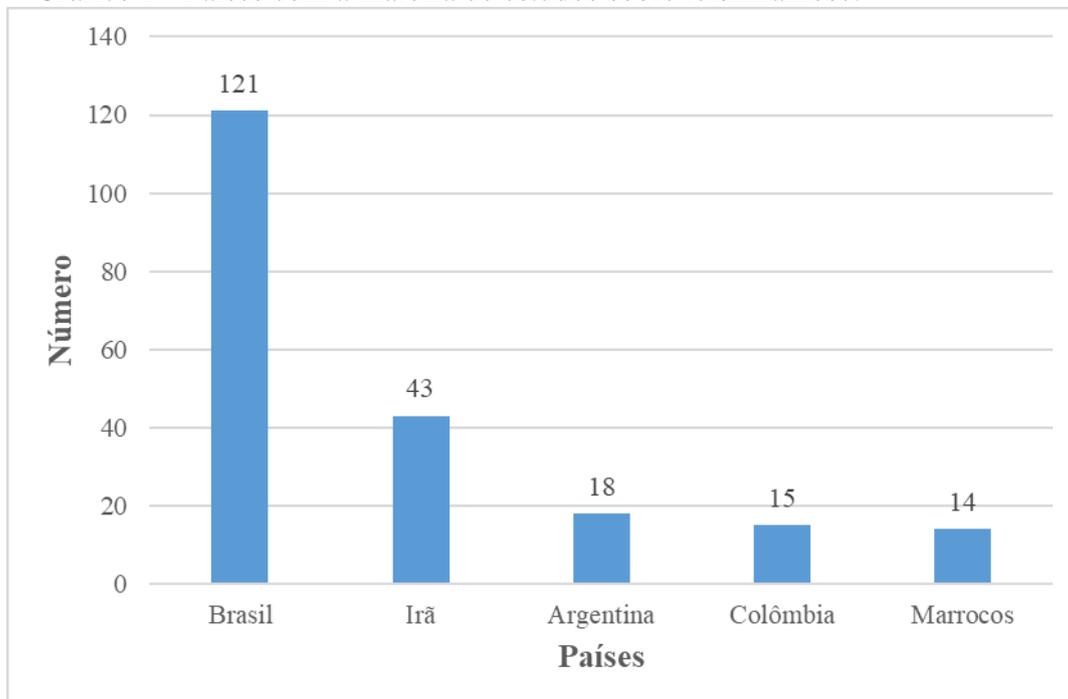
Sobre a vegetação, Vilela *et al.* (2011) apontam que o desmatamento pode facilitar a propagação de leishmaniose. Esta característica também foi observada no estudo de Ramos *et al.* (2014), que destaca as principais causas deste fenômeno, incluindo a construção de usinas hidrelétricas, estradas e ferrovias, exploração seletiva, agricultura, pecuária e, principalmente, o estabelecimento de novos assentamentos.

A busca de novas oportunidades de emprego em ambientes urbanos, consequente de fenômenos socioeconômicos, favorecem com que as pessoas se desloquem para diferentes lugares (MOTT *et al.*, 1990). O estudo de Costa *et al.* (1990) sugere que os deslocamentos desencadearam a epidemia de leishmaniose visceral no Piauí, Brasil, onde foi observado que a distribuição geográfica do processo epidêmico ocorreu concomitantemente à seca prolongada, acompanhada do deslocamento de pessoas e animais domésticos procedentes de regiões endêmicas. Ademais, a participação do deslocamento populacional também é discutida por outros autores (HARHAY *et al.*, 2011; VILELA *et al.*, 2011; CONTI *et al.*, 2016; KHADEM VATAN *et al.*, 2017).

A contribuição do deslocamento populacional, bem como outros fatores já mencionados neste trabalho, são características que proporcionam ambiente favorável para a transmissão de doenças infecciosas e parasitárias em países em desenvolvimento (DESJEUX, 2001), como é o exemplo do Brasil, um país tropical (CAMARGO, 2008). Além disso, o Brasil está entre os países com mais de 90% dos novos casos de leishmaniose visceral e cutânea registrados pela OMS em 2020 (WHO, 2022). Este fato, possivelmente justifica a maior quantidade de estudos encontrados na área de leishmaniose, conforme mostraram os resultados com fins de análise bibliométrica, que permitiu identificar e quantificar os países

onde foram realizadas as pesquisas. Dos 304 artigos analisados, foram destacados os países com mais de 10 estudos e foi verificado que o Brasil apresenta a maioria das pesquisas desenvolvidas (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Países com a maioria de estudos sobre leishmaniose.



Fonte: Da Autora, 2022.

O Irã, o segundo país com a maior quantidade de estudos elencados nesta pesquisa, é um dos sete países elencados pela OMS com novos casos de leishmaniose cutânea registrados em 2017 (WHO, 2019c). Juntamente com outras regiões do oriente médio e norte da África (Argélia, Líbia, Marrocos, Síria, Egito e Yemen), o Irã apresenta altas taxas de doenças tropicais negligenciadas (HOTEZ *et al.*, 2012), o que pode despertar o interesse dos pesquisadores à dedicarem suas pesquisas nesta área.

Posteriormente à análise dos países, os artigos foram organizados por áreas de estudo, onde foram separados por categorias e identificadas por nove diferentes classes, conforme pode ser visualizado na Tabela 1.

Tabela 1 - Agrupamento das publicações de acordo com as categorias de estudos.

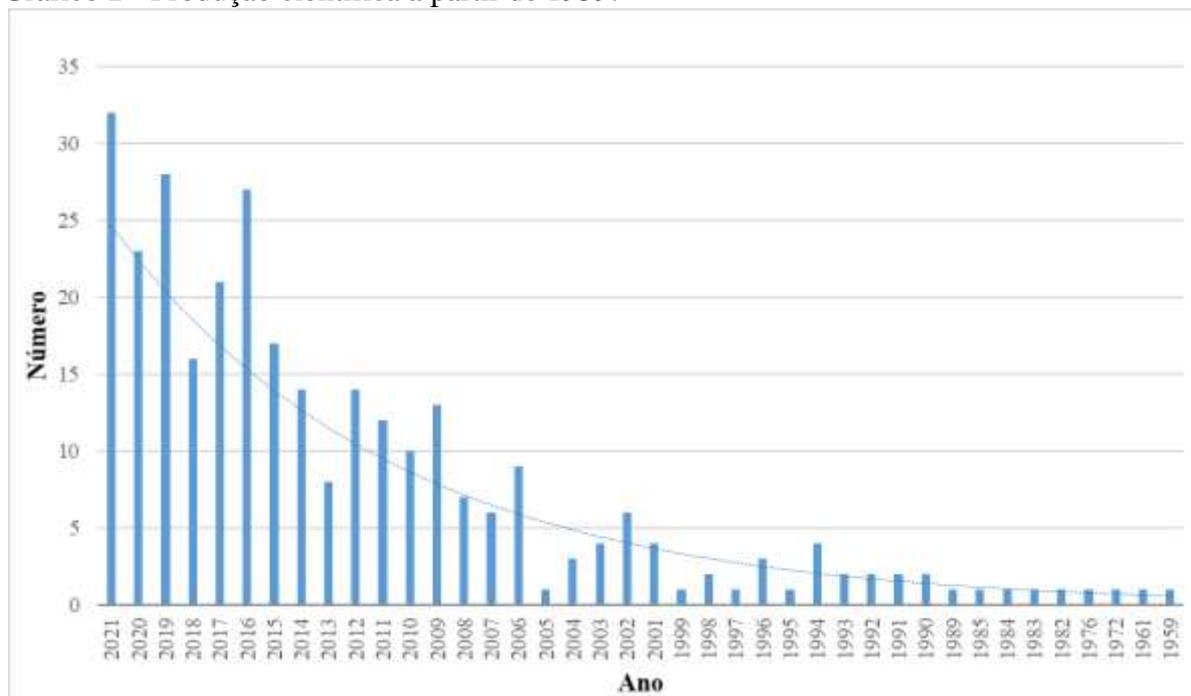
<b>Categoria de estudo</b>	<b>Descrição</b>	<b>Número de estudos</b>
Comparação metodológica	Comparação de métodos para amostragem do vetor, comparação de métodos sorológicos de detecção	2
Distribuição geográfica, epidemiologia e análise socioambiental	Identificação das áreas de infecção, abordagem ecológica, uso da terra, riscos ambientais, condições de saneamento de áreas endêmicas.	21
Distribuição geográfica, epidemiologia e entomologia	Análise espaço-temporal da presença de insetos nos locais com casos registrados de leishmaniose. Identificação das espécies de vetores.	38
Entomologia	Captura, identificação das espécies de vetores em áreas endêmicas, análise da presença dos parasitas nos insetos.	47
Entrevistas	Aplicação de questionários com a população e veterinários	7
Epidemiologia	Estudos de caso, aspectos clínicos, histopatológicos, análise de prevalência e soroprevalência em humanos, cães, gatos, morcegos e roedores.	158
Imunologia	Eosinófilos analisados em amostras de sangue de pacientes infectados	2
Relatos, boletins, revisões	Caracterização da doença, abordagens sobre obstáculos enfrentados no controle da doença, prevenção, urbanização, <i>status</i> da doença, ecoepidemiologia	28
Taxonomia	Identificação das espécies dos parasitas de <i>Leishmania</i>	1
<b>Total</b>		<b>304</b>

Fonte: Da Autora (2022).

Em relação às categorias de estudos, as de investigação epidemiológica foram identificadas majoritariamente (158) no presente estudo. É evidente que pesquisas nessa área são necessárias para descrever, analisar e entender os processos epidêmicos de forma quantitativa. Além disso, possibilita a investigação dos fatores ligados à identificação do agente etiológico, dos vetores e dos reservatórios para que se conheça o problema, e assim propor medidas efetivas de controle (WHO, 2010). Entretanto, os números quando analisados de forma isolada podem ser limitados ou limitantes ao pesquisador que busca inferir explicações mais abrangentes dos eventos em saúde (BEVILACQUA, 2000). Portanto, considera-se que exista número relevante de estudos na área da epidemiologia, sendo necessário o avanço também para outras áreas, principalmente com foco em abordagens interdisciplinares, bem como conhecimentos sobre determinantes sociais, antropológicos e culturais (GRAEFF-TEIXEIRA, 2013).

Em relação à análise da produção científica ao longo dos anos, de modo geral, existe crescimento, com destaque nos anos de 2016, 2019 e 2021 (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Produção científica a partir de 1959.



Fonte: Da Autora, 2022.

O aumento da produção do conhecimento pode ter contribuído para o acesso à informação e para planejamento de medidas de controle, pois a incidência de leishmaniose visceral diminuiu substancialmente desde 2012 em algumas regiões; em 2015, a incidência de novos casos diminuiu cerca de 67% em Bangladesh, 61% na Índia e 46% no Nepal (WHO,

2019d). Nesse último país, os medicamentos com atividade antileishmania (Anfotericina B lipossomal), os testes de diagnóstico com fácil manuseio, e métodos eficientes de controle de vetores foram primordiais para a reduzir a incidência à um nível histórico (WHO, 2019e).

Esta pesquisa apresentou pontos fortes como o uso de revisão sistemática em três bases de dados, associada a uma análise bibliométrica. Além disso, não foram realizadas restrições referentes ao ano das publicações, sendo incluídas a totalidade evidenciada nas bases. A limitação deste trabalho está relacionada à ausência de metanálise, embora este não seja objeto deste estudo.

## 2.4 CONCLUSÃO PARCIAL

Nesta revisão foram analisados 304 estudos, nos quais foi possível explorar como os fatores associados à expansão da leishmaniose em áreas urbanas estão inter-relacionados. A falta de diagnóstico e a subnotificação de casos em algumas regiões contribui para os achados desta pesquisa.

A análise da produção científica mostrou que a maioria dos estudos sobre o tema foi realizada no Brasil, seguido pelo Irã, que representam áreas endêmicas de leishmaniose. O número de publicações, em geral, tem crescido ao longo dos anos, principalmente em 2021. A maioria dos estudos foi direcionada à área epidemiológica, e muitos também se dedicaram a investigações na área de entomologia e distribuição espaço-temporal.

Por outro lado, questões como a subnotificação e o correto diagnóstico contribuem ainda para uma lacuna de informações sobre o real panorama sociogeográfico da leishmaniose. Os dados levantados neste trabalho mostram ainda o descaso com a doença e a falta de iniciativa pública de governos em países em desenvolvimento que não investem o suficiente ainda em pesquisas resolutivas e políticas públicas para as doenças ditas negligenciadas. Isso mostra a necessidade da continuidade e insistência neste tema pela sociedade civil organizada, assim como órgãos de fomentos em pesquisa.

### 3 ASPECTOS GERAIS SOBRE A LEISHMANIOSE: UMA DOENÇA NEGLIGENCIADA

#### 3.1 DOENÇAS NEGLIGENCIADAS

O uso do termo “doenças negligenciadas” foi proposto na década de 1970, e desde então, este termo vem sendo utilizado para se referir a um conjunto de doenças causadas por agentes infecciosos e parasitários como vírus, bactérias, protozoários e helmintos (SOUZA, 2010). O adjetivo “negligenciada” está relacionado ao fato de elas não despertarem o interesse das grandes indústrias farmacêuticas, que não vêm nessas doenças compradores potenciais de novos medicamentos (SOUZA, 2010).

As doenças negligenciadas são fortemente associadas com a qualidade de vida das pessoas e contribuem para a manutenção do quadro de desigualdade (BRASIL, 2010). Ocorrem principalmente em ambientes tropicais e subtropicais, em locais com acesso limitado aos serviços de saúde (MOLYNEUX *et al.*, 2017). Aproximadamente 149 países e mais de um bilhão de pessoas são afetadas por estes tipos de doenças, além de matar e/ou prejudicar seus portadores, o tratamento custa bilhões de dólares todos os anos às economias em desenvolvimento (WHO, 2019b).

Além da leishmaniose existem outras doenças negligenciadas que merecem atenção, incluindo: dengue, doença de Chagas, esquistossomose, hanseníase, tuberculose (BRASIL, 2010), equinococose, teníase/cisticercose, trematodíases transmitidas por alimentos e tripanossomíase humana africana (WHO, 2019b).

O controle destas doenças é realizado por meio de estratégias em nível internacional, como por exemplo, a quimioterapia preventiva, tratamento intensificado de doenças, controle de vetores, medidas veterinárias de saúde pública e melhoria da água e saneamento (UNITING TO COMBAT NEGLECTED TROPICAL DISEASES, 2020). Além disso, a OMS considera como uma de suas missões reduzir o ônus das doenças zoonóticas negligenciadas nas populações pobres e marginalizadas em ambientes com poucos recursos, defendendo o fortalecimento de sua prevenção e controle por meio de uma colaboração eficaz com parceiros de diferentes setores relevantes nos países, principalmente estreitando as relações entre a agricultura, educação e saúde no âmbito interdisciplinar (OPAS, 2017;WHO, 2019b).

### 3.2 LEISHMANIOSE

A leishmaniose é uma antropozoonose comum em regiões tropicais e subtropicais transmitida por vetores fêmeas de flebotomíneos infectados por protozoários do Gênero *Leishmania*. Os vetores (Figura 2) são pequenos insetos da Ordem Diptera, Família Psychodidae, Subfamília Phlebotominae e Gênero *Lutzomyia*, os quais apresentam tamanho de dois a três milímetros, sempre apresentando coloração amarelada (BRASIL, 2017a; WHO, 2019a). A infecção é causada por mais de 20 espécies de parasitas de *Leishmania*, que são transmitidos por cerca de 30 espécies de flebotomíneos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020a).

Figura 2 - Fêmea do flebotomíneo (foto ampliada).



Fonte: BRASIL (2017a)

O ciclo biológico do vetor ocorre no ambiente terrestre e passa por quatro fases: ovo, larva, pupa e adulto. Desenvolvem-se em locais úmidos, sombreados e ricos em matéria orgânica. O desenvolvimento do ovo até a fase adulta ocorre em cerca de 30 dias (BRASIL, 2020). As formas adultas abrigam-se nos mesmos locais dos criadouros e em anexos peridomiciliares, principalmente em abrigos de animais domésticos (BRASIL, 2020). Estes animais geralmente são mais ativos durante o crepúsculo e no período noturno (do anoitecer ao amanhecer) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020a).

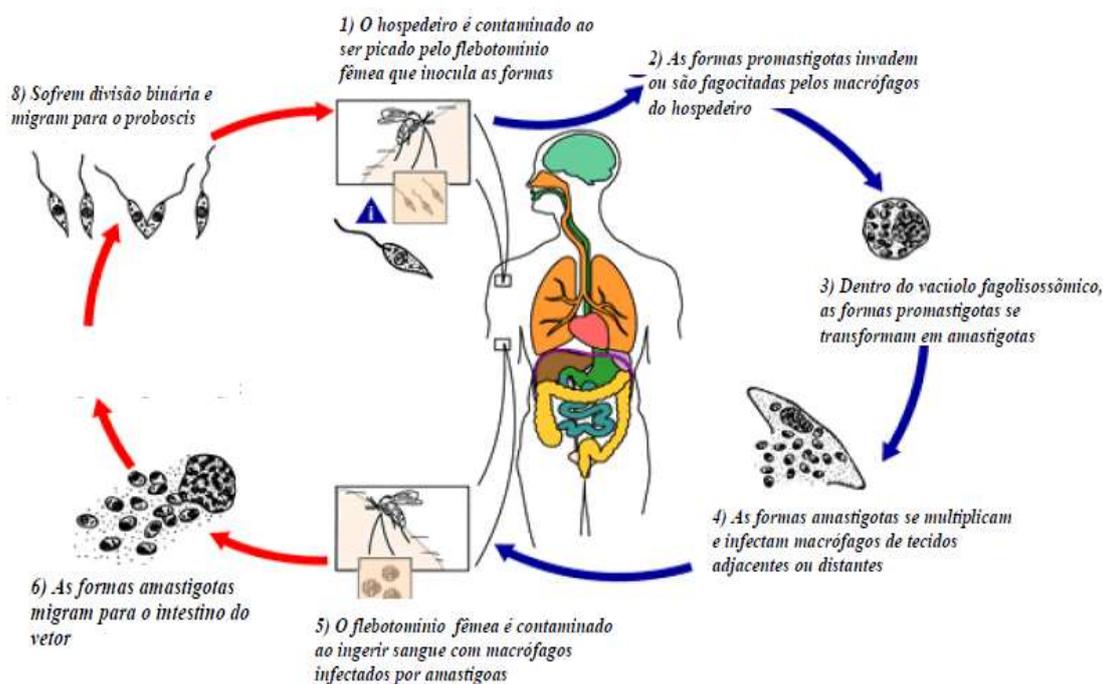
Os protozoários do Gênero *Leishmania* mantêm sua vida na natureza pela permanência entre o vetor flebotomíneo e um mamífero infectado, onde este último torna-se o hospedeiro, também conhecido como reservatório da doença (BRASIL, 2017a). As formas móveis e flageladas de *Leishmania* spp. são chamadas promastigotas, que são encontradas no

tubo digestivo do vetor e são transmitidas aos hospedeiros por meio da picada do vetor. As formas amastigotas não possuem flagelo exteriorado e vivem como parasitas intracelulares em uma variedade de células fagocitárias de mamíferos, como nos macrófagos (KAYE; SCOTT, 2011).

Os parasitas de *Leishmania* podem ter efeitos sobre o sistema imunológico do hospedeiro, onde se aproveita de diferentes mecanismos para sobreviver (TASLIMI, ZAHEDIFARD, RAFATI, 2018). Alguns desses mecanismos são elencados por Gupta *et al.* (2013), que destaca: o bloqueio da maturação do sistema complemento, alteração da via de sinalização TLR2/TLR4 para desligar a cascata de citocinas, impedimento da fusão entre o fagossomo e o lisossomo no interior dos macrófagos, controle do pH dentro do fagossomo interrompendo a bomba V-ATPase e alteração dos níveis de expressão de citocinas e quimiocinas.

A propagação do ciclo da doença é favorecida quando o vetor infecta o hospedeiro com a forma promastigota do parasita (OPAS/OMS, 2019a), conforme demonstrado pela imagem adaptada do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (Figura 3). Contudo, cabe destacar que há alguns registros na literatura sobre a possibilidade de transmissão por outras vias, como por exemplo: placenta, sêmem, agulhas, transplante de órgãos e transfusão de sangue (ELTOUM *et al.*, 1992; AMELA *et al.*, 1996; MANSUETO *et al.*, 2014). A maioria das pessoas infectadas não desenvolve nenhum sintoma em sua vida. Portanto, o termo leishmaniose refere-se ao fato de adoecer devido a uma infecção por *Leishmania* e não ao fato de estar infectado com o parasita (WHO, 2019a).

Figura 3 - Ciclo de transmissão da leishmaniose.



Fonte: CDC (adaptado) (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020a).

Existem três formas principais da doença: visceral ou kala-azar, cutânea e mucocutânea (WHO, 2022). É importante ressaltar que a apresentação clínica da leishmaniose depende tanto da espécie parasitária quanto da resposta imune do hospedeiro. As espécies de *Leishmania major*, *Leishmania mexicana* e *Leishmania brasiliensis* causam principalmente lesões cutâneas; enquanto *Leishmania dovani* e *Leishmania infantum* (conhecida como *Leishmania chagasi* na América do Sul) causam leishmaniose visceral (KAYE; SCOTT, 2011). Além destas espécies, outras são citadas como as principais causadoras de leishmaniose em diversas formas clínicas: *Leishmania tropica*, *Leishmania aethiopica*, *Leishmania amazonenses* e *Leishmania guyanensis* (BURZA *et al.*, 2018).

Geralmente, há um reservatório principal para cada espécie de *Leishmania* em determinadas áreas, no entanto, outros mamíferos da mesma zona podem ser infectados, sendo transformados em hospedeiros secundários ou acidentais (OPAS/OMS, 2019a). Cerca de 70 espécies de animais, incluindo seres humanos, são reportados como hospedeiros naturais de parasitas de *Leishmania* (WHO, 2022). Gatos e cães são considerados hospedeiros em ambientes domésticos (BRASIL, 2016; BRASIL, 2017a), sendo que os cães são apontados como os principais reservatórios em áreas urbanas (BRASIL, 2006; HARHAY *et al.*, 2011; OPAS/OMS, 2019a).

Segundo Laurenti *et al.*, (2013) os cães assintomáticos infectados por *L. infantum* possuem elevado potencial infectante para vetores naturais, sendo de grande importância para o controle epidemiológico da doença em seres humanos. Esse período pode durar até quatro anos, mas ainda assim, os cães podem continuar disseminando a doença pois permanecem com a infecção (BANETH *et al.*, 2008).

A enzoootia canina tem precedido a ocorrência de casos humanos e a infecção em cães tem sido mais prevalente do que no homem. No ambiente natural, diversos grupos de mamíferos silvestres podem ser reservatórios, como por exemplo, canídeos, marsupiais e quirópteros (BRASIL, 2014; BRASIL, 2017a). No Brasil, as raposas foram encontradas infectadas nas regiões Nordeste, Sudeste e Amazônica. Já marsupiais do Gênero *Didelphis* foram registrados infectados no Brasil e na Colômbia (BRASIL, 2014).

### 3.3 LEISHMANIOSE VISCERAL

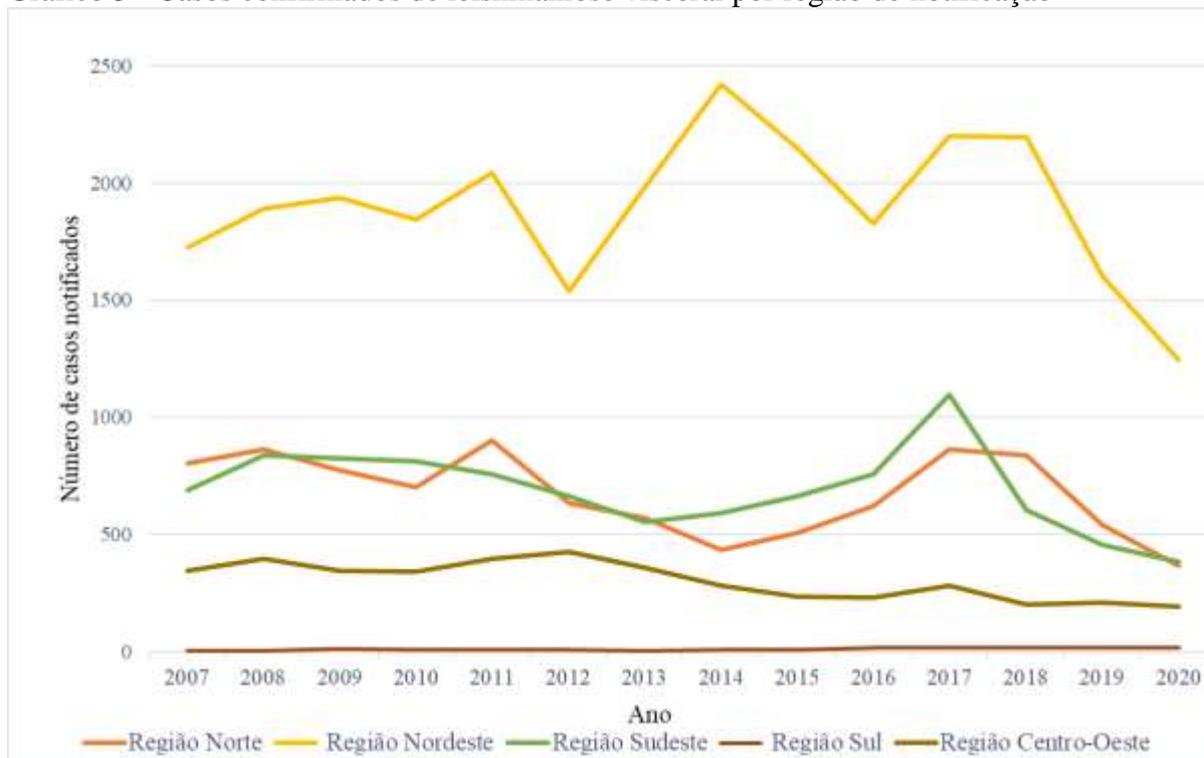
A leishmaniose visceral, também chamada calazar, esplenomegalia tropical ou febre dundun, é a forma mais grave da doença, de evolução crônica, com acometimento sistêmico e quase sempre fatal, se não tratada (BRASIL, 2016). A maior frequência de ocorrência é observada no Brasil, África Oriental e Índia (WHO, 2022). Em 2020, mais de 95% dos novos casos ocorreram no Brasil, China, Etiópia, Eritreia, Índia, Quênia, Somália, Sudão do Sul, Sudã e Iêmen (WHO, 2022). Estima-se que 50.000 a 90.000 novos casos de leishmaniose visceral ocorram em todo o mundo a cada ano, dos quais apenas 25 a 45% são reportados à OMS (WHO, 2022). No continente americano, a doença é reportada em pelo menos 12 países. Dos casos registrados na América Latina, 90% ocorrem no Brasil. Em média, cerca de 3.500 casos são registrados anualmente e o coeficiente de incidência é de 2 casos/100.000 habitantes (BRASIL, 2020). Em relação à leishmaniose visceral no Brasil, a região Nordeste apresentou o maior número de casos no último ano de registro (2020) (Tabela 2) e ao longo dos anos 2007 a 2020 (Gráfico 3).

Tabela 2 - Casos confirmados de leishmaniose visceral no Sistema de Agravos de Notificação (SINAN) por região do país.

<b>Região de notificação</b>	<b>Casos confirmados</b>	<b>Projeção da população</b>
Norte	366	19.133.894
Nordeste	1.246	57.951.331
Sudeste	383	90.231.492
Sul	15	30.606.047
Centro-Oeste	192	16.905.776
<b>Total</b>	<b>2.202</b>	<b>214.828.540</b>

Fonte: Adaptado de DATASUS (2022a) e IBGE (2022)

Gráfico 3 - Casos confirmados de leishmaniose visceral por região de notificação



Fonte: Adaptado de DATASUS (2022b).

A doença vem sendo descrita em vários municípios brasileiros, apresentando mudanças importantes no padrão de transmissão, inicialmente predominando em ambientes silvestres e rurais e mais recentemente em centros urbanos de médio e grande porte (BRASIL, 2020). Os sintomas mais comuns são crises irregulares de febre, perda de peso, astenia, adinamia, hepatoesplenomegalia (Figura 4), anemia, dentre outras (BRASIL, 2016).

Figura 4 - Esplenomegalia acentuada em um paciente do Nepal.

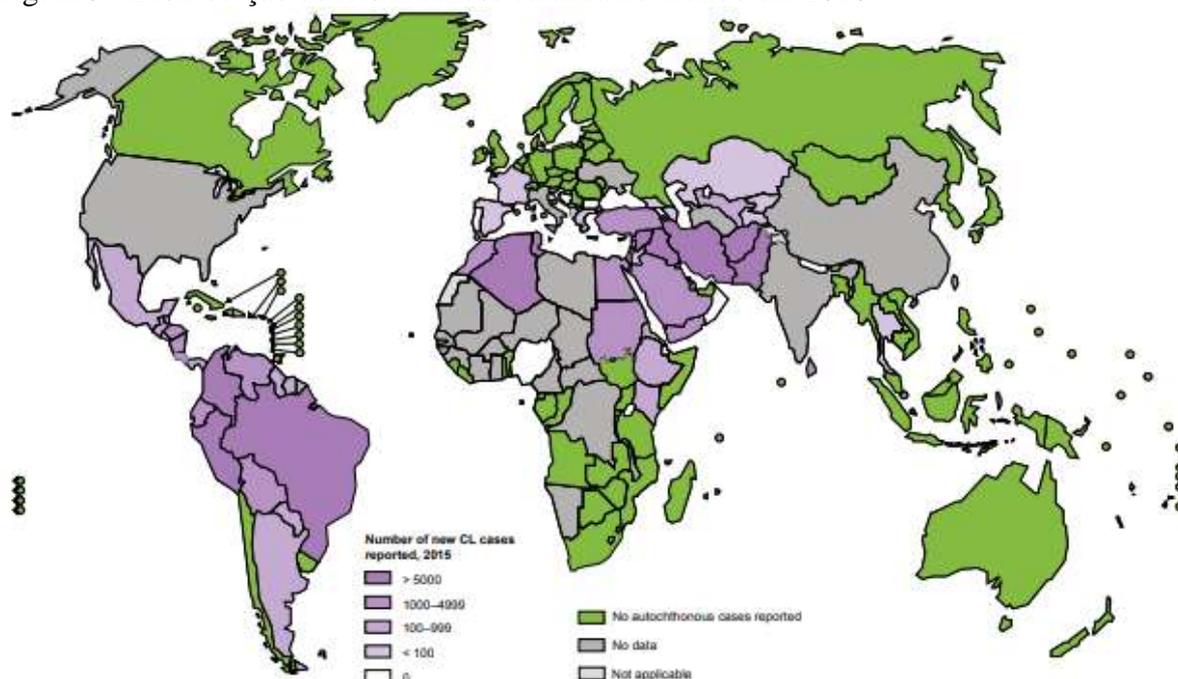


Fonte: CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (2020b).

### 3.4 LEISHMANIOSE CUTÂNEA E MUCOCUTÂNEA

A forma mais comum de leishmaniose é a cutânea, também conhecida como úlcera de bauru, nariz de tapir, botão do oriente; manifesta-se principalmente por úlceras no corpo (BRASIL, 2017b). Em 2020, cerca de 85% dos novos casos de leishmaniose cutânea ocorreram no Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Iraque, Líbia, Paquistão, Peru, Tunísia e República Árabe da Síria (WHO, 2022). Os casos verificados no mundo em 2016 foram ilustrados pela OMS (Figura 5).

Figura 5 - Distribuição de leishmaniose cutânea no mundo em 2016.



Fonte: OMS (WHO, 2018).

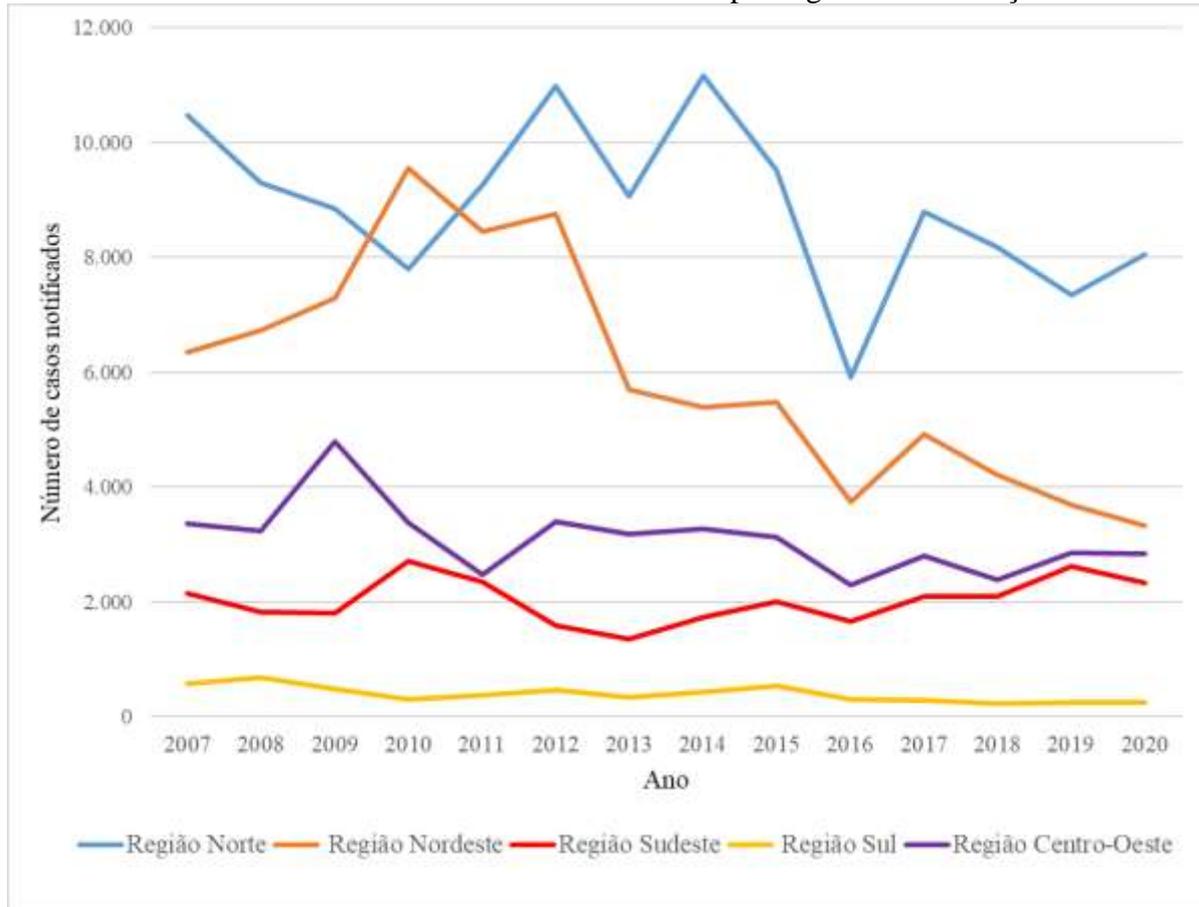
No Brasil, foram registrados média anual de 25.763 casos no período de 1995 a 2014, e um coeficiente de detecção médio de 14,7 casos/100 mil habitantes (BRASIL, 2017a). A doença ocorre em ambos os sexos e em todas as faixas etárias, entretanto, na média do país, predomina o sexo masculino e pessoas maiores de 10 anos (92,5% do total de casos) (BRASIL, 2017a). A região norte do país apresentou o maior número de casos em 2020 (Tabela 3) e ao longo dos últimos anos registrados (Gráfico 4).

Tabela 3 - Casos confirmados de leishmaniose cutânea de acordo com o SINAN por região do país.

Região de notificação	Casos confirmados	Projeção da população
Norte	8.060	19.133.894
Nordeste	3.332	57.951.331
Sudeste	2.328	90.231.492
Sul	249	30.606.047
Centro-Oeste	2.844	16.905.776
<b>Total</b>	<b>16.813</b>	<b>214.828.540</b>

Fonte: DATASUS (2022a) e IBGE (2022)

Gráfico 4 - Casos confirmados de leishmaniose cutânea por região de notificação



Fonte: Adaptado de DATASUS (2022a)

As úlceras (Figura 6) causadas pela doença podem evoluir para cura espontânea entre 3 a 18 meses, mas também podem culminar em cicatrizes, desfiguração, estigmatização, e também no envolvimento psicológico, com reflexos no campo social (REVEIZ *et al.*, 2013; BURZA *et al.*, 2018).

Figura 6 - Lesão cutânea ulcerativa localizada com borda externa elevada em um paciente da Guatemala.



Fonte: CDC (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020b).

Dependendo da espécie parasita, até 10% dos casos de leishmaniose cutânea progridem para manifestações mais graves. Essas manifestações são conhecidas como leishmaniose mucocutânea, leishmaniose cutânea difusa, leishmaniose disseminada e leishmaniose atípica (BURZA *et al.*, 2018; OPAS, 2019a).

A leishmaniose mucocutânea leva à destruição parcial ou total das membranas mucosas do nariz, boca e garganta; cerca de 90% dos casos de leishmaniose mucocutânea ocorrem na Bolívia, Brasil, Etiópia e Peru (WHO, 2022). No Brasil, dentre os casos notificados de leishmaniose cutânea, 3% a 6% são referentes à forma mucocutânea, no entanto, em alguns municípios endêmicos, essa proporção pode ser superior a 25% (BRASIL, 2017a).

O início dos sintomas é insidioso com pouca sintomatologia. A lesão geralmente é indolor e inicia-se no septo nasal anterior, próxima ao introito nasal, sendo de fácil visualização (Figura 7). A mucosa nasal é a mais acometida, mas podem haver lesões em orofaringe, palato, lábios, língua, laringe e, excepcionalmente, traqueia e árvore respiratória superior. Raramente, pode haver comprometimento de conjuntivas oculares e mucosas de órgãos genitais e ânus (REVEIZ *et al.*, 2013; BRASIL, 2017a).

Figura 7 - Lesão de mucosa nasal com ulceração das asas do nariz e diversas lesões nódulo infiltrativas.



Fonte: Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar (BRASIL, 2017a).

### 3.5 DIAGNÓSTICO

Para limitar os casos crescentes de leishmaniose, o diagnóstico adequado da infecção é fundamental no manejo adequado da doença. Os métodos diagnósticos para leishmaniose devem ser eficazes na análise da forma clínica da doença, inclusive para diferenciar indivíduos infectados com outras doenças parasitárias (BRITO *et al.*, 2020). Falhas

recorrentes no diagnóstico da leishmaniose são a principal causa do atraso no tratamento, consequentemente causando a morte nas principais áreas endêmicas. Desta forma, o diagnóstico correto da doença desempenha papel crucial na identificação de pacientes assintomáticos, co-infectados e na diferenciação entre indivíduos saudáveis e curados (KUMARI *et al.*, 2021).

Na leishmaniose visceral, o diagnóstico pode ser realizado no âmbito ambulatorial, através da análise dos sinais clínicos aliado a testes parasitológicos e imunológicos (WHO, 2020a). Segundo o Ministério da Saúde, os testes imunológicos buscam a detecção de anticorpos anti *Leishmania*, e baseia-se no Ensaio Imunoenzimático (ELISA), reação de imunofluorescência indireta e teste rápido imunocromatográfico, sendo estes dois últimos distribuídos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2016; BRASIL, 2020). Já o diagnóstico parasitológico é realizado pela busca de formas amastigotas do parasita em material biológico, obtido preferencialmente da medula óssea, do linfonodo ou do baço (BRASIL, 2016).

Na leishmaniose cutânea e mucocutânea, a manifestação clínica associada a testes parasitológicos confirma o diagnóstico (WHO, 2020a). Em todos os casos, é desejável que o diagnóstico de leishmaniose seja confirmado pelo achado do agente etiológico ou seu antígeno, ou ainda da amostra obtida da lesão. Quando essas abordagens falham, testes imunológicos são usados para fornecer parâmetros indiretos para o diagnóstico (GOTO; ANGELO, 2014). No Brasil, o diagnóstico laboratorial é realizado por exames parasitológicos, imunológicos e moleculares. O parasitológico é feito por meio de pesquisa de formas amastigotas em esfregaço da lesão ou *imprint* de fragmentos de tecido do paciente; o imunológico, por Intradermorreação de Montenegro, sorologia por imunofluorescência ou ELISA; e o molecular, por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).

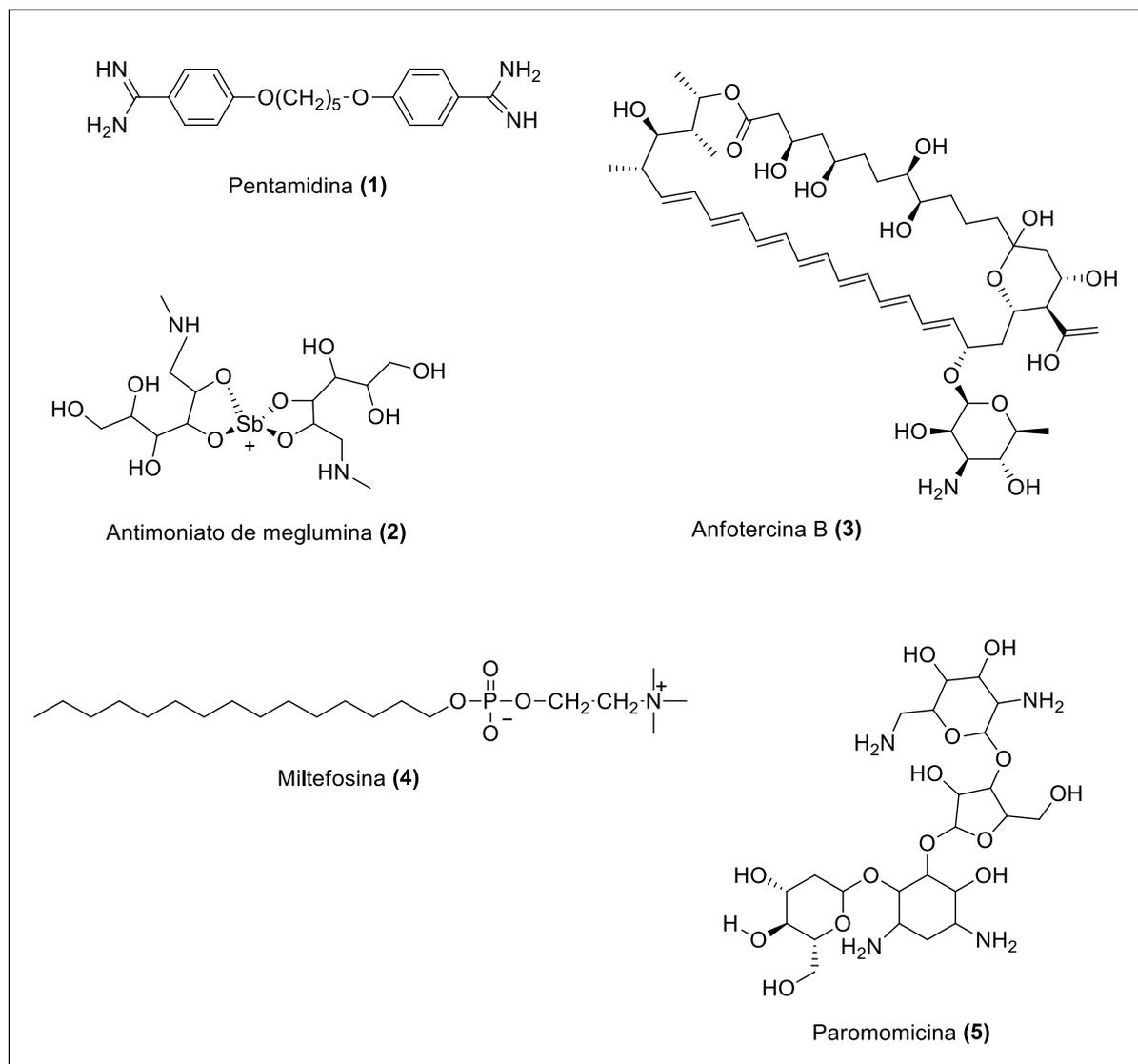
É recomendada a confirmação do diagnóstico por método parasitológico antes do início do tratamento, especialmente naqueles casos com evolução clínica fora do habitual e/ou má resposta a tratamento anterior (BRASIL, 2017b). O diagnóstico pelo método parasitológico demonstra a presença do parasita através da visualização das formas amastigotas em material de biópsia ou a ampliação do DNA do parasita por PCR; bem como pode ser realizado o cultivo em meios de cultura ou inoculação das biópsias em animais de laboratório (GOTO e ANGELO 2014). Os resultados podem ser obtidos após algumas horas, dias até semanas, dependendo da metodologia utilizada e estrutura laboratorial (BRITO *et al.*, 2020).

Na pesquisa de Kumari *et al.*, (2021) é abordado sobre os avanços recentes nos métodos moleculares de diagnóstico para leishmaniose, como por exemplo: a citometria de fluxo, proteômica e nanodiagnóstico. A citometria de fluxo é um método sorológico benéfico por sua aplicabilidade clínica em centros de saúde e laboratórios de pesquisa por serem rápidos, precisos e reprodutíveis (KER *et al.*, 2013); é um método conveniente para avaliar expressão de proteínas, viabilidade celular, morte celular apoptótica, interações célula-célula e aprimoramento celular (ABRAHAM e AUBERT, 2016). A proteômica trata-se da análise de todos os complexos proteicos expressos em um organismo, tecido ou célula em um determinado estado de condições (YU, STEWART, VEENSTRA, 2010). Esses complementos proteicos complexos são geralmente analisados por tecnologia baseada em espectrometria de massa, que permite a análise da abundância de proteínas, modificações pós-traducionais, interações de proteínas, estrutura e distribuição de proteínas dentro da célula (YU, STEWART, VEENSTRA, 2010). Já o nanodiagnóstico é uma ferramenta de biologia molecular que pode oferecer vantagem sobre diagnósticos convencionais para a rápida detecção e quantificação dos parasitas; são ferramentas geralmente empregadas devido à biocompatibilidade com vários biomarcadores conhecidos, sequências de nucleotídeos e componentes celulares existentes em dimensões de nanoescala (GEDDA *et al.*, 2021).

### 3.6 TRATAMENTO

As decisões para a escolha do tratamento devem ser individualizadas, considerando a forma de leishmaniose, a espécie de *Leishmania* que causou a doença, a gravidade do caso e a saúde subjacente do paciente (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2020c). Além disso, a OMS preconiza o regime de tratamento por ordem de preferência, considerando os países, os tipos de leishmaniose e a espécie do parasita. De modo geral, a leishmaniose é tratada com anfotericina B lipossomal, desoxicolato de anfotericina B, miltefosina, paromomicina, isotionato de pentamidina, antimoniais pentavalentes e uma combinação destes fármacos (Figura 8) (ULIANA *et al.*, 2018; WHO, 2020b). A terapia combinada consiste no uso de dois ou mais medicamentos com o objetivo de aumentar o espectro de atividade e eficácia terapêutica (ULIANA *et al.*, 2018).

Figura 8 - Fórmulas estruturais dos principais fármacos utilizados no tratamento da leishmaniose.



Fonte: Adaptado de Balanã-Fouce *et al.* (1998), Berman (2008) e Frézard *et al.* (2008)

Nas Américas, o tratamento é preconizado com base no documento da Organização Pan Americana da Saúde (OPAS), que envolve diferentes esquemas terapêuticos, isolados ou em combinação (OPAS, 2015; OPAS, 2019a). No Brasil, o fármaco de primeira escolha para o tratamento de leishmaniose cutânea é o antimonial pentavalente, com exceção dos pacientes coinfectados com HIV e gestantes; se não houver resposta satisfatória com este tratamento, os fármacos de segunda escolha são a anfotericina B e o isotionato de pentamidina (BRASIL, 2017b). Para leishmaniose visceral, recomenda-se o antimoniato de *N*-metil glucamina como fármaco de primeira escolha, exceto em algumas situações, nas quais se recomenda o uso da anfotericina B, prioritariamente em sua formulação lipossomal. A anfotericina B é a única opção no tratamento de gestantes e de pacientes que tenham contraindicações ou que

manifestem toxicidade ou refratariedade relacionada ao uso dos antimoniais pentavalentes (BRASIL, 2016). As principais formas da manifestação clínica de leishmaniose e os tratamentos recomendados são descritos no Manual de procedimentos para vigilância e controle das leishmanioses nas Américas (Quadro 3).

Quadro 3 - Manifestações clínicas e tratamentos dos diferentes tipos de leishmaniose.

<b>Tipo de leishmaniose</b>	<b>Local de acometimento e manifestações clínicas</b>	<b>Tratamento</b>
Visceral	Sistêmico. Febre, perda de peso, astenia, hepatoesplenomegalia, anemia.	Anfotericina B lipossomal, antimoniais pentavalentes e anfotericina B desoxicolato.
Cutânea (localizada)	Úlceras na pele com fundo limpo, cor de rosa, arredondadas, bordas regulares e elevadas, indolor, com base endurecida.	Termoderapia, antimoniais pentavalentes, miltefosina, isotionato de pentamidina, cetoconazol, anfotericina B e anfotericina B lipossomal.
Cutânea disseminada	Afeta diferentes segmentos da pele, com múltiplas lesões papulares com aparência de acne.	Antimoniais pentavalentes, anfotericina B e anfotericina B lipossomal.
Cutânea difusa	Aparecem pápulas em segmentos do corpo, que podem se estender a outras partes, com lesões nodulares.	Antimoniais pentavalentes, anfotericina B lipossomal, isotionato de pentamidina e anfotericina B desoxicolato.
Cutânea atípica	Lesões crônicas na pele circunscritas e não ulceradas.	Seguir as orientações de tratamento de leishmaniose cutânea de cada país.
Mucocutânea	Afeta a mucosa do septo nasal, boca e garganta. A lesão pode perfurar o septo nasal.	Antimoniais pentavalentes + pentoxifilina, antimoniais pentavalentes, anfotericina B lipossomal, isotionato de pentamidina e anfotericina B desoxicolato.

Fonte: Adaptado de OPAS (2019)

A maioria desses medicamentos apresenta limitações (ULIANA *et al.*, 2018), como o tratamento a longo prazo, alto custo, administração parenteral dolorosa, baixo índice terapêutico, efeitos indesejados (cardiotoxicidade, pancreatite, hepatite, nefrotoxicidade, náusea, vômito) e resistência (FIELD *et al.*, 2017). Sobretudo, os antimoniais pentavalentes não são medicamentos seguros e são reduzidos a formas trivalentes mais tóxicas, o que pode resultar nos efeitos colaterais observados nos pacientes (BALANÃ-FOUCE *et al.*, 1998). A resistência aos antimoniais é um problema crescente, principalmente nas espécies antroponóticas de *Leishmania*, e está associada ao uso de tratamentos incompletos (OPAS, 2015).

Além dos tratamentos convencionais, avanços recentes têm sido verificados como novas estratégias na terapêutica da leishmaniose (KUMARI *et al.*, 2021): terapia combinada (ANDRADE-NETO *et al.*, 2021), reaproveitamento de fármacos (novos usos clínicos de medicamentos aprovados) (BUSTAMANTE *et al.*, 2019), nanoterapia (BAHRAMINEGAD, *et al.*, 2021), terapia modulada pelo hospedeiro (pode amplificar o sistema imunológico do corpo do hospedeiro ou modular a resposta inflamatória) (DE BARROS *et al.*, 2018) e peptídeos antimicrobianos (causam despolarização, ruptura da permeabilidade da membrana plasmática e a morte celular programada) (ASADI *et al.*, 2020).

Apesar de anos de esforços com pesquisas na área de produção de vacinas, nenhuma está atualmente disponível contra a leishmaniose humana; em um cenário de vacina profilática, questões importantes sobre o papel na formação da imunidade protetora permanece em investigação (VOLPEDO *et al.*, 2021). O estudo de Le Rutte *et al.*, (2020) utilizou um modelo matemático de transmissão para prever o impacto de diferentes candidatos a vacinas na transmissão e incidência humana de leishmaniose visceral no subcontinente indiano. Neste estudo foi constatado que o desenvolvimento de imunidade protetora leva à redução mais rápida na incidência de leishmaniose visceral, e que embora as vacinas ainda não estejam disponíveis para implementação, os resultados apoiam fortemente o seu desenvolvimento contínuo, dado o impacto potencialmente substantivo sobre a transmissão, diminuindo a incidência em nível populacional (LE RUTTE *et al.*, 2020).

Diferentes vacinas foram desenvolvidas ao longo dos anos como possíveis candidatas em ensaios clínicos, incluindo estudos com parasitas mortos ou vivos atenuados, proteínas recombinantes e vacinas de DNA (SRIVASTAVA *et al.*, 2016). Nesta pesquisa, os autores compilaram 25 estudos sobre os diferentes tipos de vacinas testadas para leishmaniose, abrangendo o antígeno, tipos da doença, tipo de vacina, modelo utilizado e o resultado das pesquisas. Além disso, são ressaltados os possíveis motivos pelo qual ainda não há vacina disponível: pouco interesse por parte das indústrias, falha da vacina em conferir a imunidade, adequação do adjuvante a ser utilizado na formulação (segurança e estabilidade) e as diferenças na dinâmica de virulência das espécies de *Leishmania* (diversas manifestações clínicas) (SRIVASTAVA *et al.*, 2016).

### **3.6.1 Compostos evidenciados na literatura com potencial atividade leishmanicida**

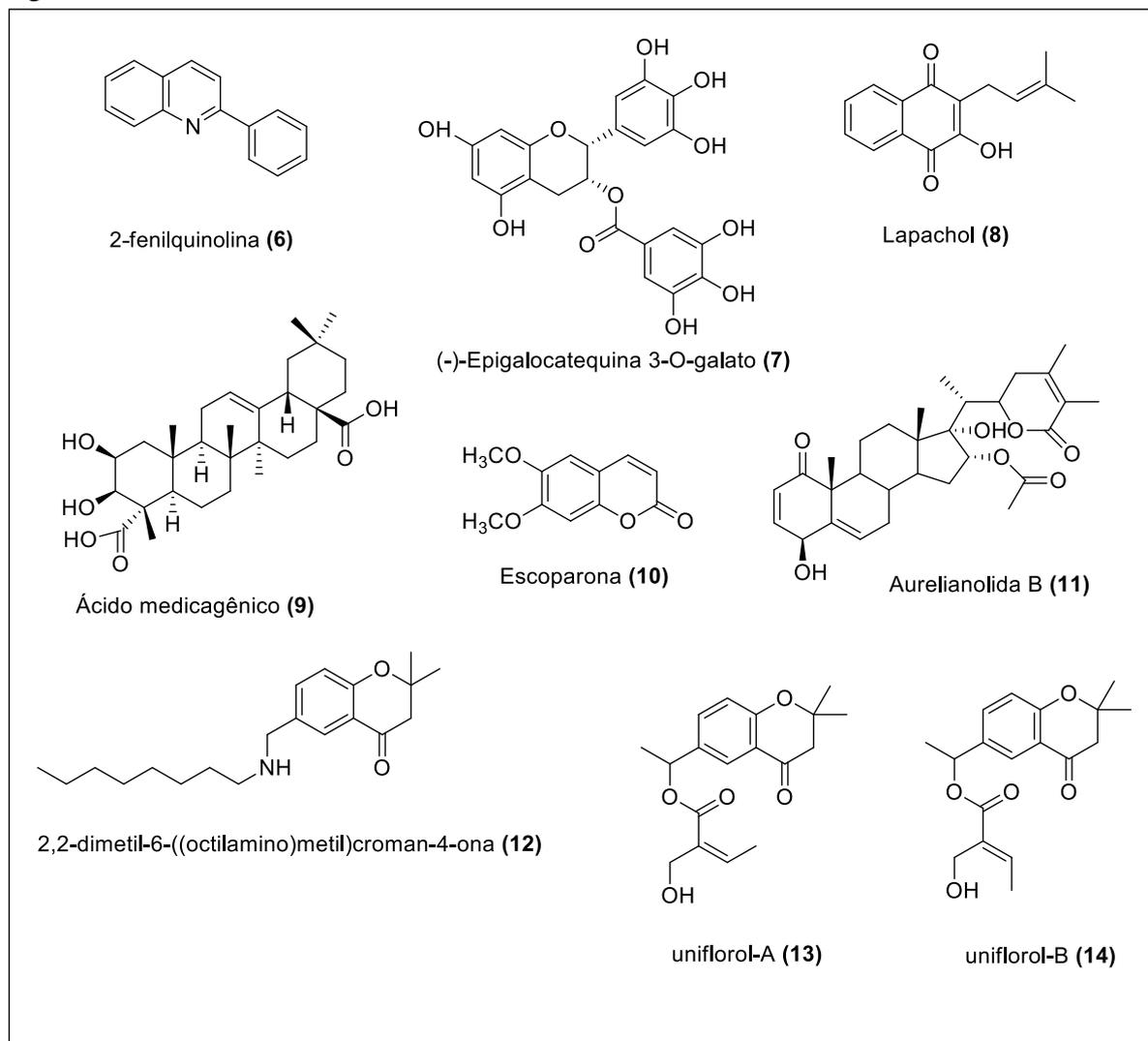
A química medicinal, aliada às abordagens computacionais, tem sido empregada na descoberta de compostos promissores para o tratamento da leishmaniose, sendo, na maioria

compostos sintéticos, como também outros oriundos de fontes naturais e semi-sintéticos (SANTOS *et al.*, 2020).

No estudo de Gupta *et al.* (2021) os autores resumiram várias estratégias sintéticas relatadas nos últimos anos reportando agentes heterocíclicos com atividade anti-leishmania (triazóis, chalconas, cromona/cromanonas, tiazóis, tiossemicarbazonas, indol, quinolinas, entre outros); foram descritos os potenciais farmacológicos dos compostos sintetizados juntamente com aspectos de relação estrutura-atividade. Os autores concluíram que a maioria dos compostos tende a induzir a produção de espécies reativas de oxigênio, causando danos aos parasitas; os agentes anti-leishmania destacados atuam interagindo com diferentes alvos, incluindo pteridina redutase 1, diidrofolato reductase, metionina aminopeptidase 1, proteína quinase ativada por mitógeno, entre outros (GUPTA *et al.*, 2021).

Vários metabólitos secundários (Figura 9) foram investigados e demonstraram potencial atividade leishmanicida, como por exemplo, os alcaloides (6), flavonoides (7), quinonas (8), terpenoides (9), cumarinas (10), esteroides (11) e cromanonas (12, 13 e 14) (CALLA-MAGARINOS *et al.*, 2009; NASCIMENTO *et al.*, (2007; FERREIRA *et al.*, 2010; LIMA, *et al.*, 2018; INACIO *et al.*, 2019; APARECIDA *et al.*, 2019; PHAKEOVILAY *et al.*, 2019; CASTRO *et al.*, 2020).

Figura 9 - Moléculas com atividade leishmanicida descrita na literatura.



Fonte: Adaptado de (CALLA-MAGARINOS *et al.*, 2009; NASCIMENTO *et al.* (2007); FERREIRA *et al.*, 2010; LIMA, *et al.*, 2018; INACIO *et al.*, 2019; APARECIDA *et al.*, 2019; PHAKEOVILAY *et al.*, 2019; CASTRO *et al.*, 2020).

Na literatura são encontrados vários exemplos de metabólitos isolados de espécies de plantas utilizadas pelos povos indígenas na etnomedicina, havendo interesse em compostos heterocíclicos oxigenados (CASTRO *et al.*, 2020). Além disso, o trabalho realizado por Sandjo *et al.* (2016) testou *in vitro* seis produtos naturais isolados e combinados, onde descobriram que a presença do sistema heterocíclico oxigenado melhorava a atividade leishmanicida quando comparada à sistemas alifáticos oxigenados.

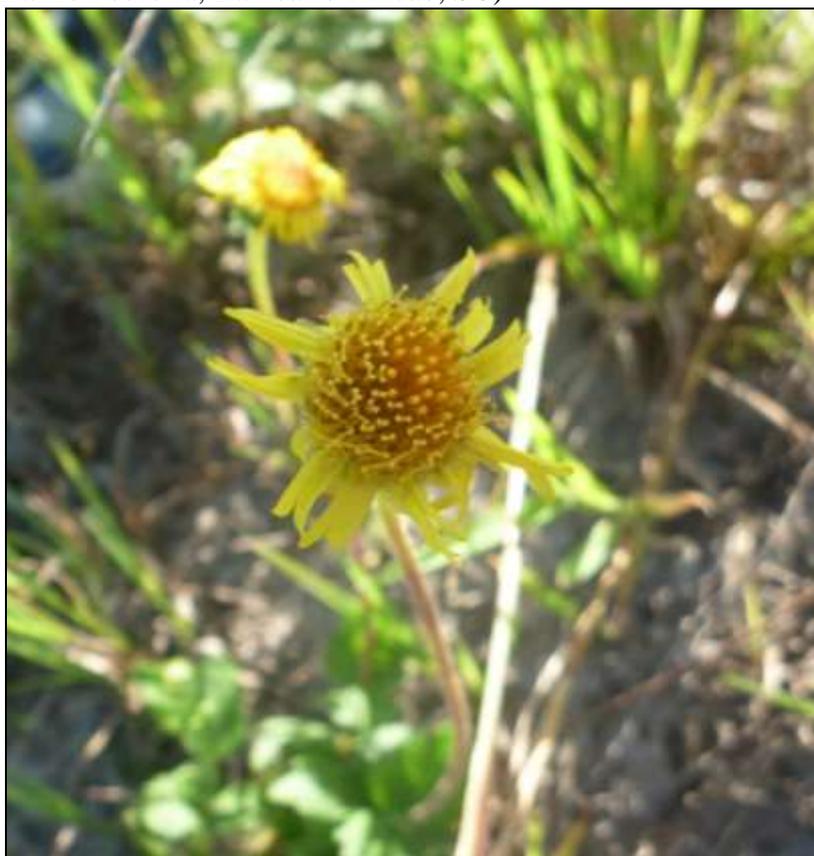
O estudo de Da Silva *et al.* (2018) mostrou o potencial dos produtos naturais utilizados na medicina tradicional na região amazônica brasileira como agentes leishmanicidas, incluindo espécies pertencentes às famílias Annonaceae, Bignoniaceae, Caesalpinaceae, Clusiaceae, Euphorbiaceae, Malpighiaceae e Piperaceae; vários compostos

produzidos por plantas apresentaram alta seletividade e induziram a morte do parasita em baixas doses sem citotoxicidade para as células hospedeiras. Desta forma, a investigação com foco em compostos bioativos oriundos de plantas medicinais se mostra um caminho promissor.

#### 4 CROMANONAS DO TIPO *Calea* spp. COMO INSPIRAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS COM POTENCIAL PARA A ATIVIDADE LEISHMANICIDA.

Compostos com atividade leishmanicida podem ser encontrados no gênero *Calea*, e em espécies como *C. uniflora* (AMARAL *et al.*, 2017). Esta espécie (Figura 10) é uma angiosperma nativa do Brasil pertencente à Família Asteraceae, de ocorrência no Centro Sul, Sudeste e Sul do Brasil (FLORA DO BRASIL EM CONSTRUÇÃO, 2020; RAMOS *et al.*, 2016). É uma erva terrícola, conhecida popularmente como arnica da praia. É amplamente utilizada com fins medicinais pela população do sul de Santa Catarina, principalmente para cicatrização, hematomas, dor muscular e resfriado (RAMOS *et al.*, 2016).

Figura 10 - *Calea uniflora* em seu habitat natural (foto realizada em dunas no Bairro Pedreira, Balneário Rincão, SC).



Fonte: CARDOSO, 2019.

Na literatura encontram-se evidências científicas de algumas atividades biológicas da espécie *C. uniflora*, dentre elas destacam-se: citotóxica e antinociceptiva (extrato bruto e

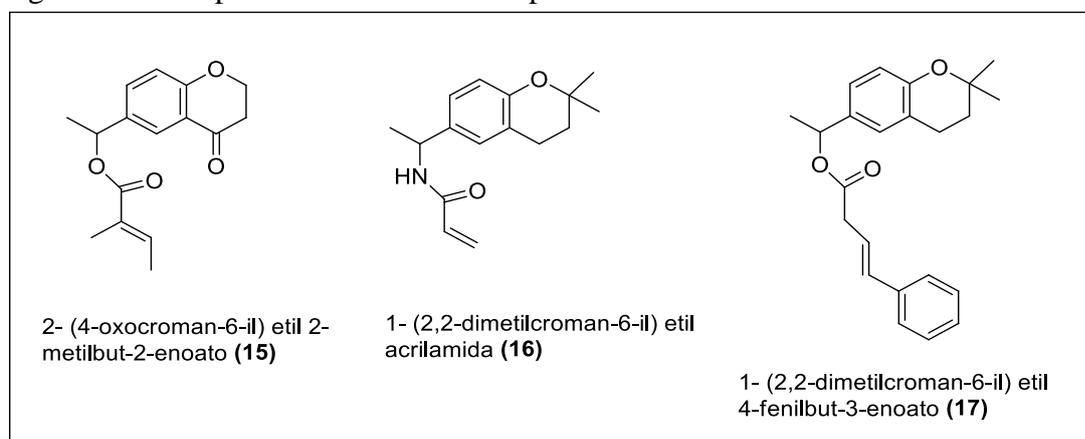
frações) (NICOLAU-TORRES *et al.*, 2016), tripanocida e antifúngica (NASCIMENTO *et al.*, 2004; LIMA *et al.*, 2015) e leishmanicida (NASCIMENTO *et al.*, 2007).

Lima *et al.* (2015) identificou nove compostos fenólicos em *C. uniflora*: neurogenina, cafeína de etila, buteína, orobol,  $\alpha$ -hidroxi-buteína, ácido cafeico, buteína 4'-*O*-glucopiranosil, quercetina 3-*O*-glucopiranosil e ácido 3,5-di-*O*-cafeoilquínico. Estes compostos foram isolados das frações de diclorometano e acetato de etila a partir das folhas, no intuito de investigar a atividade leishmanicida e tripanocida. Dentre os resultados, foi verificado a atividade tripanocida para três compostos (LIMA *et al.*, 2015).

O estudo de Nascimento *et al.* (2007) demonstrou atividade leishmanicida de cromononas isoladas do xilopódio de *C. uniflora*. Os compostos substituídos na posição 6 foram denominados uniflorol-A (**13**) e uniflorol-B (**14**) (Figura 9). Estes compostos foram testados de maneira combinada, e inibiram o crescimento de *L. major* em concentrações de 100, 50 e 25  $\mu\text{g/mL}$  (NASCIMENTO *et al.*, 2007).

Além disso, o estudo realizado por Cardoso (2019), sintetizou uma série de compostos com base na estrutura do uniflorol-A e uniflorol-B, onde foram realizadas modificações estruturais com o propósito de potencializar a atividade leishmanicida *in vitro*. Dentre os compostos sintetizados, três demonstraram resultados promissores (Figura 11). Cabe ressaltar que foram realizadas análises *in silico* frente à toxicidade, onde o composto **15** mostrou risco médio como irritante, e baixo risco em relação aos parâmetros mutagênicos, tumorigênicos e efeito reprodutivo; já o **16** apresentou alto risco mutagênico e médio risco em relação aos demais parâmetros avaliados. O melhor resultado foi encontrado com o composto **17**, com  $\text{IC}_{50}$  de 7,3  $\mu\text{g/mL}$ , e baixo risco de toxicidade. Estes resultados evidenciam a necessidade da continuidade de estudos com vistas a otimizar a ação destas moléculas.

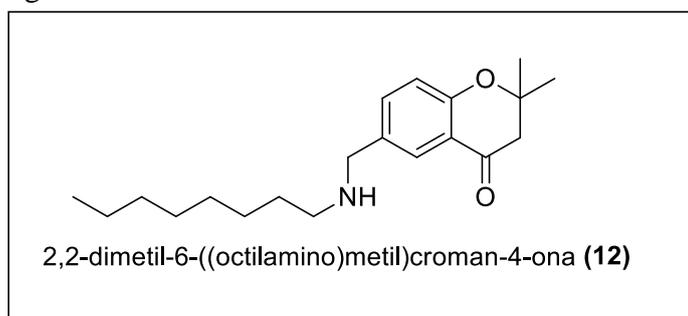
Figura 11 - Compostos sintetizados com potencial atividade leishmanicida.



Fonte: Adaptado de Cardoso (2019).

Além disso, outro estudo também buscou melhorar a atividade dos uniflorois A e B, e evidenciaram que o composto **(12)** (Figura 12) apresentou atividade frente às formas amastigotas axênicas e amastigotas intracelulares (CASTRO *et al.*, 2020).

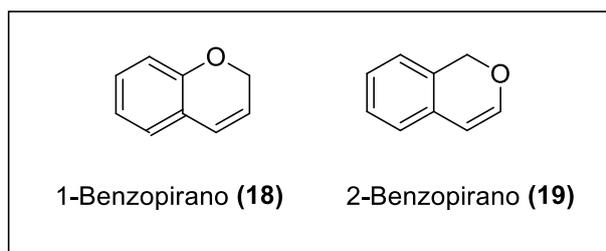
Figura 12 - Cromanona sintetizada com atividade leishmanicida.



Fonte: Castro *et al.* (2020).

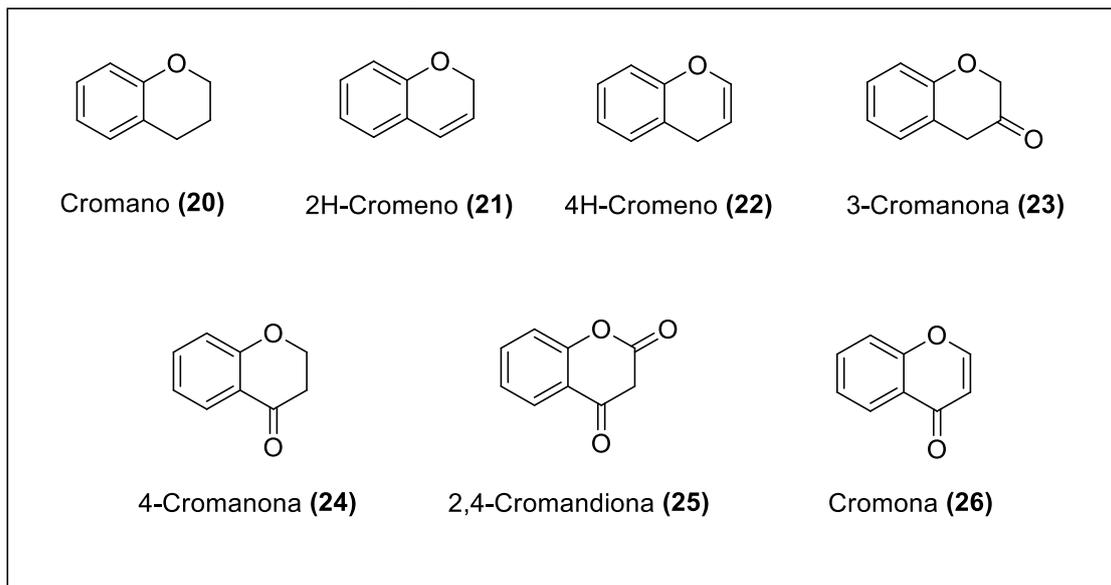
As cromanonas possuem diversidade química e são importantes intermediários na obtenção de novos protótipos na busca de moléculas bioativas para o desenvolvimento de novos fármacos (EMAMI; GHANBARIMASIR, 2015). São compostos heterocíclicos oxigenados que possuem a estrutura básica dos benzopiranos; sendo estes formados por benzeno fundido a um anel furano (Figura 13) (ELLIS, 1977). Dependendo do nível de saturação e oxidação, os benzopiranos podem ser classificados em diferentes tipos (Figura 14) (ELLIS, 1977).

Figura 13 - Tipos de benzopiranos.



Fonte: Adaptado de Ellis (1977).

Figura 14 - Estruturas de benzopiranos

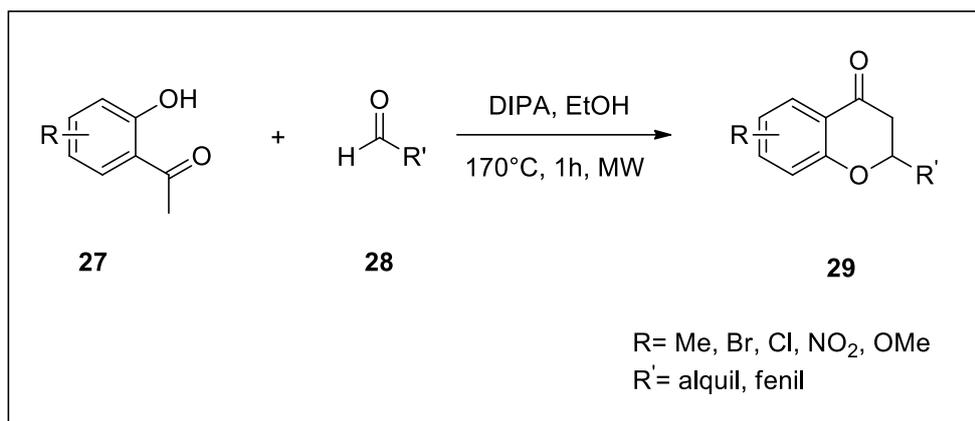


Fonte: Adaptado de Ellis (1977).

As pesquisas com derivados de 4-cromanona (**24**) são importantes na área de química medicinal, uma vez que desempenham papel importante como estruturas básicas na síntese de novos compostos com bons rendimentos (NIBBS; SCHEIDT, 2012; DIANA *et al.*, 2021). Apresentam variedades estruturais e estão presentes em diferentes tipos de compostos, tais como: flavanonas (KHAN *et al.*, 2014), isoflavonas (KŘÍŽOVÁ *et al.*, 2019), espirocromanonas (GHATPANDE *et al.*, 2020), entre outros.

Estruturas de 4-cromanonas podem ser obtidas através de diferentes estratégias (EMAMI e GHANBARIMASIR, 2015). A condensação aldólica de 2-hidroxiacetofenonas com aldeídos pode ser realizada para a obtenção 4-cromanonas; esta reação foi realizada por Fridén-Saxin *et al.* (2012) usando irradiação por micro-ondas (Esquema 1).

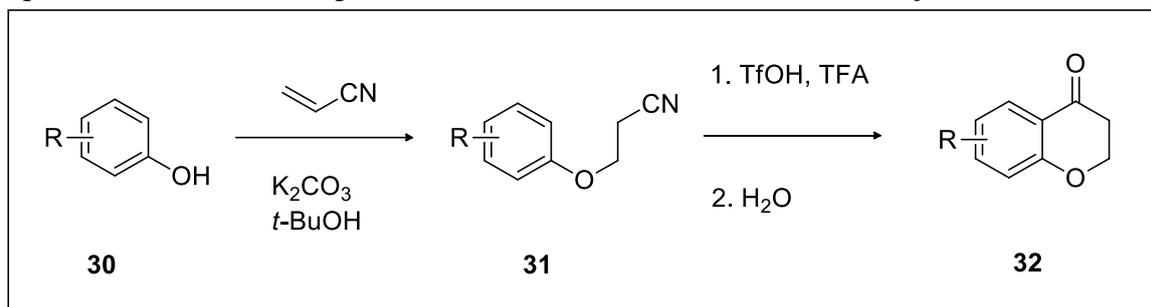
Esquema 1 - Síntese de 4-cromanonas via condensação aldólica de 2-hidroxiacetofenonas com aldeídos.



Fonte: Adaptado de Fridén-Saxin *et al.* (2012).

Zhong *et al.* (2011) realizaram a síntese de 4-cromanona por meio da adição de Michael em duas etapas; a rota sintética foi iniciada a partir de fenóis com acrilonitrila e *tert*-butanol na presença de potássio (Esquema 2).

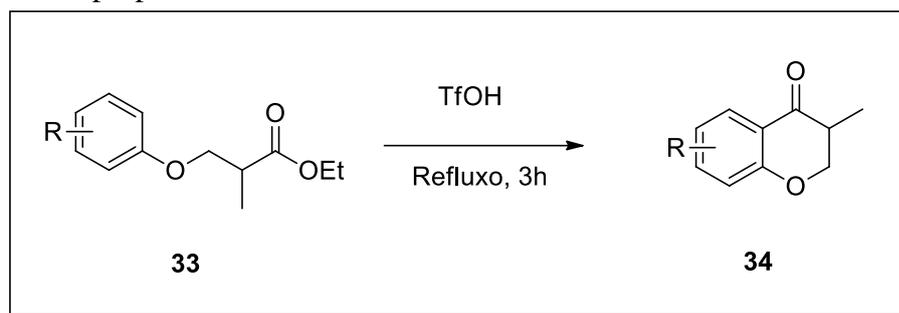
Esquema 2 - Rota sintética para a síntese de 4-cromanona através da adição de Michael.



Fonte: Adaptado de Zhong *et al.* (2011).

Outra estratégia é a síntese a partir de derivados de 3-fenoxipropanoato de etila, onde a formação de 4-cromanonas ocorre pela ciclização eletrofílica de derivados de 3-fenoxipropanoato de etila usando ácido trifílico (TfOH) sob condição de refluxo (Esquema 3) (ROY *et al.*, 2003).

Esquema 3 - Síntese de 4-cromanonas a partir de derivados de 3-fenoxipropanoato de etila



Fonte: Adaptado de Roy *et al.* (2003).

Além da investigação de cromanonas na área de química medicinal, há estudos que se dedicaram à verificação da atividade biológica destes compostos e seus análogos (EMAMI e GHANBARIMASIR, 2015; GHATPANDE *et al.*, 2020; ZAMAN *et al.*, 2021). A revisão de Kamboj e Singh (2021) mostrou a literatura disponível até 2020 sobre os derivados de 4-cromanonas e suas atividades farmacológicas, dentre as quais são destacadas: anticancerígena, inibidores do fator de necrose tumoral, antidiabética, antioxidante, antimicrobiana, antifúngica, antiviral, inseticida, espasmolítica, analgésica, anti-inflamatória, anti-leishmania, entre outras.

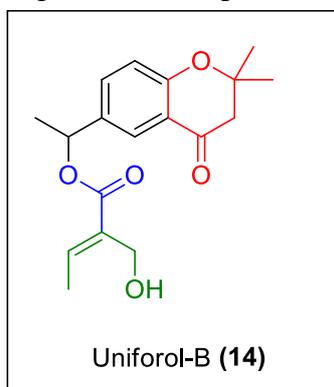
Considerando o potencial das cromanonas na investigação de novos compostos com atividade leishmanicida, o composto uniflorol-B (**14**) e seus análogos do tipo *Calea* spp. são foco de investigações pelo LaPlaM/UNESC, especialmente na área de síntese moléculas bioativas, sendo esta linha de pesquisa bem consolidada pelo laboratório. A escolha pelo uniflorol-B se justifica por este composto apresentar estrutura *trans*, sendo este mais estável que seu isômero *cis* (uniflorol-A). Neste sentido, no intuito de continuar a pesquisa iniciada com as cromanonas por Cardoso (2019) no LaPlaM/UNESC, os avanços na área de síntese total do composto uniflorol-B e seus análogos são mostrados a seguir.

#### 4.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA SÍNTESE TOTAL DO UNIFLOROL-B E SEUS ANÁLOGOS

Um dos objetivos deste trabalho foi obter o composto uniflorol-B (**14**) (Figura 15), sendo primeiramente isolado e identificado por Nascimento *et al.*, (2007) a partir de *C. uniflora*. Com a proposta de obter esse mesmo composto através de síntese total, Cardoso (2019) propôs uma rota sintética, no entanto, esta não foi possível ser concretizada pelos métodos empregados. Portanto, o presente trabalho propôs modificações para que a síntese do

composto uniflorol-B fosse concretizada, sendo este objetivo concluído com êxito e de modo inédito.

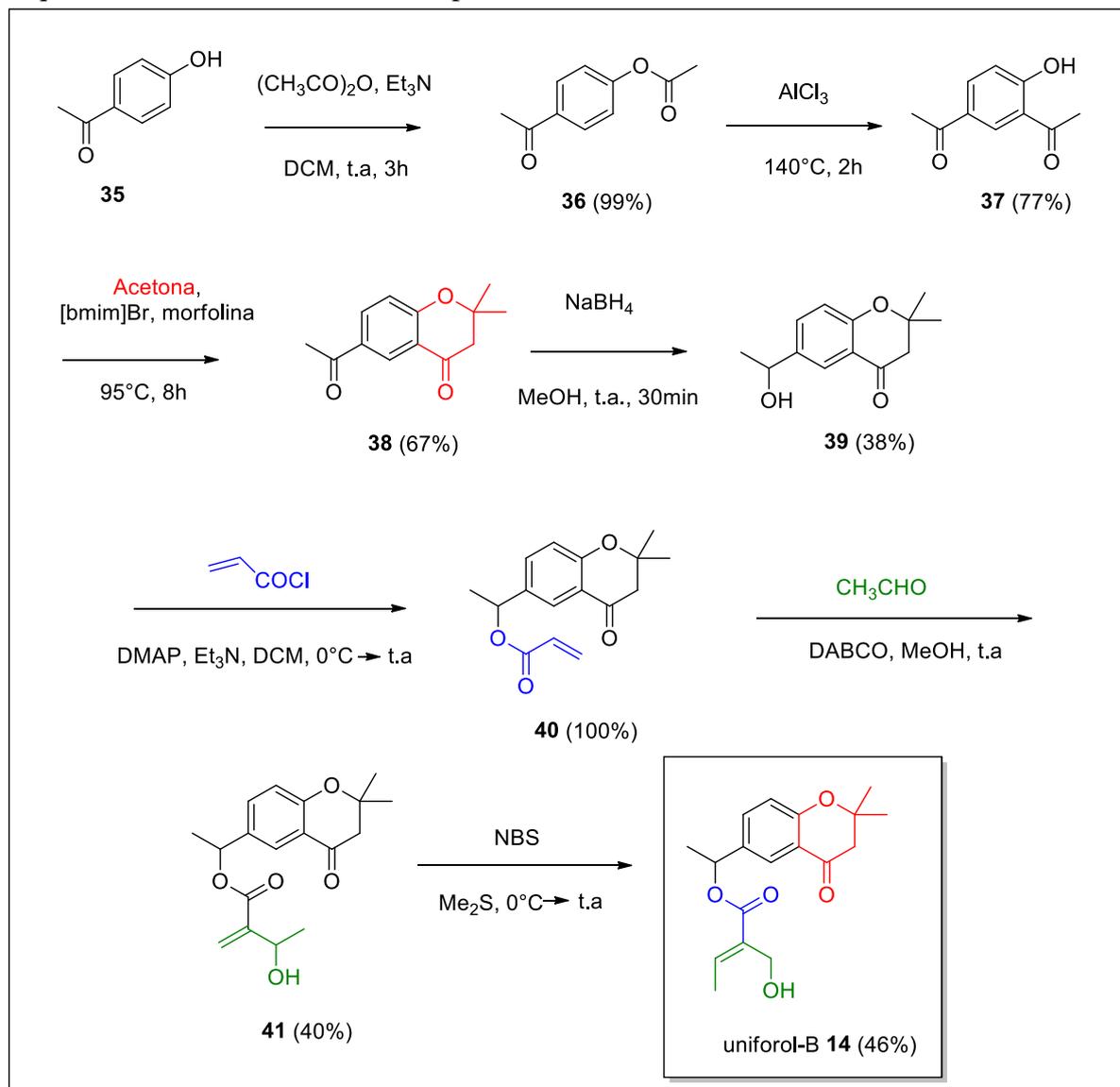
Figura 15 - Composto uniflorol-B sintetizado



Fonte: Da Autora (2022).

Para sintetizar o composto uniflorol-B e seus análogos utilizou-se métodos clássicos, como o rearranjo de Fries seguido de condensação para a formação do núcleo básico da cromanona. A rota sintética completa (Esquema 4) foi constituída de sete etapas, partindo da molécula 4-hidroxiacetofenona (**35**). As primeiras cinco etapas foram desenvolvidas com êxito no LaPlaM/UNESC por Cardoso (2019), portanto, a partir desse resultado, estas etapas foram reproduzidas no presente trabalho, sendo elas: I) acetilação; II) rearranjo de Fries; **III) ciclização**; IV) redução e **V) esterificação**. A estratégia utilizada para a concretizar a síntese do uniflorol-B foi a realização das duas etapas seguintes: VI) **Morita-Baylis-Hilman** e VII) isomerização, via bromação, seguido de transformação do Bromo intermediário em álcool primário, sendo estas etapas desenvolvidas em colaboração com a Université de Rennes1 (França).

Esquema 4 - Rota sintética realizada para a síntese do uniflorol-B.



Fonte: Da Autora (2022).

A etapa I, ocorreu em temperatura ambiente por três horas, utilizando-se como reagentes anidrido acético, trietilamina e diclorometano (DCM), resultando no produto acetilado (**36**) com 99% de rendimento. A reação de acilação com haletos de acila ou anidridos de carboxílicos favorece a formação de éster de cadeia lateral (KRISTENSEN, 2015). O estudo de Cardoso (2019) realizou a mesma reação em condições semelhantes e obteve 98% de rendimento do produto (**36**), assim como o estudo de Garcia *et al.* (1985), que também obtiveram rendimento quantitativo utilizando anidrido acético.

O primeiro relato na literatura de acilação de compostos aromáticos ocorreu em 1873 (GRUCAREVIC e MERZ 1873, apud SARTORI e MAGGI, 2010) e forneceu a base para uma das reações amplamente empregadas em química orgânica, a acilação de Friedel-

Crafts (FRIEDEL; CRAFTS, 1877; SCHMIDT *et al.*, 2017), sendo esse método utilizado para preparar ampla gama de cetonas aromáticas, e especialmente fenóis C-acilados (BENSARI; ZAVERI, 2003). Reações como a de Friedel-Crafts são cruciais na síntese de compostos que envolvem várias etapas, tendo importância do ponto de vista econômico e ambiental, pois permitem a construção de compostos-alvo com grande complexidade estrutural (TIETZE; BEIFUSS, 1993; SARTORI; MAGGI, 2010).

A segunda etapa, que tratou-se do rearranjo de Fries, foi realizada com cloreto de alumínio a 140°C, durante duas horas, sendo obtido o produto **37** com melhor rendimento obtido de 77% nestas condições reacionais. O Rearranjo Fries permite a preparação de acilfenóis, sendo essa reação catalisada por ácidos de Brønsted ou Lewis, tais como: HF, AlCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub> ou SnCl<sub>4</sub> (COMMARIEU *et al.*, 2002). Os ácidos são usados em excesso, especialmente os ácidos de Lewis, uma vez que formam complexos tanto com os materiais de partida como com os produtos; estes complexos são liberados posteriormente após hidrólise, levando à perda do catalisador (SARTORI; MAGGI, 2010). No estudo de Commarieu *et al.* (2002) o ácido utilizado na reação de rearranjo de Fries foi o ácido metanossulfônico, um ácido biodegradável e de fácil manuseio, sendo destacada essa vantagem sobre o uso do AlCl<sub>3</sub>, que é corrosivo e reage violentamente com a água.

O rearranjo de Fries é uma reação *orto/para* seletiva, de modo que o sítio de acilação pode ser regulado pela escolha da temperatura (PAUL; GUPTA, 2004), sendo obtido maior rendimento na posição *orto* em condições de altas temperaturas (SARTORI; MAGGI, 2006). Isso justifica a formação do produto (**37**) na posição *orto* na condição de 140°C, considerando ainda que o material de partida (**36**) já possuía um radical na posição *para* do anel.

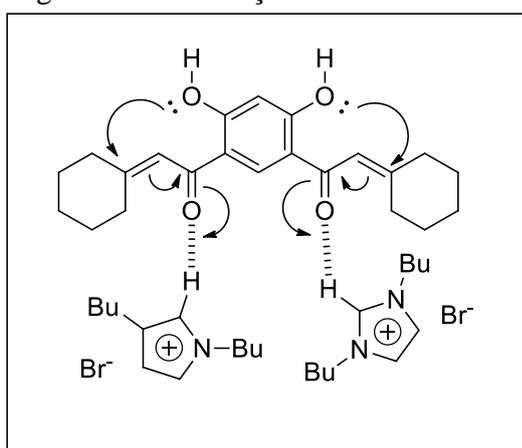
A etapa III consistiu na ciclização realizada através da condensação de Kabbe (KABBE; WIDDIG, 1982). Nesta etapa, utilizou-se como meio reacional a acetona, morfolina e líquido iônico ([bmim]Br) que foram mantidos em agitação por oito horas à 95°C. O melhor rendimento obtido nestas condições foi de 67%, sendo o mesmo encontrado por Cardoso (2019) nas mesmas condições reacionais.

A condensação de Kabbe é descrita na literatura para obtenção de 4-cromanonas, utilizando como material de partida *o*-hidroxiacetofenonas com aldeídos alifáticos e cetonas, na presença de pirrolidina (KABBE; WIDDIG, 1982). O estudo de Muthukrishnan *et al.* (2009) realizou a primeira reação de condensação de Kabbe promovida por líquido iônico na síntese de bis-espirocromanonas catalisada por morfolina, onde obtiveram rendimento de 50% na condensação de 4,6-diacetil resorcinol com ciclohexanona. Os autores constataram

que a morfolina foi a base que proporcionou maiores rendimentos, bem como ressaltaram as vantagens da síntese: de fácil processamento, a morfolina é fracamente básica e de baixo custo; enquanto o líquido iônico pode ser recuperado e reutilizado, sendo o método ambientalmente favorável (MUTHUKRISHNAN *et al.*, 2009).

Ao contrário de outros solventes orgânicos voláteis, os líquidos iônicos não possuem pressão de vapor e, portanto, não há perda de solvente por evaporação (SARTORI; MAGGI, 2010). O líquido iônico exerce função importante na condensação de Kabbe devido à sua inerente acidez de Bronsted/Lewis e alta capacidade de solvatação (JARIKOTE *et al.*, 2003). Durante a reação, seu próton altamente ácido ativa o carbono carbonílico de **37**, favorecendo a ciclização do intermediário para a formação do produto (**38**) (Figura 16) (MUTHUKRISHNAN; BASAVANAG; PURANIK, 2009).

Figura 16 - Ciclização de Kabbe com líquido iônico



Fonte: Adaptado de Muthukrishnan; Basavanag; Puranik (2009).

A etapa IV da reação consistiu na redução da cetona alifática ligada ao anel aromático. Utilizou-se como agente redutor o borohidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ) em metanol ( $\text{MeOH}$ ) durante 30 minutos, o que resultou no rendimento de 38% do produto **39**.

A introdução de um átomo de hidrogênio nucleofílico (hidreto  $\text{H}^-$ ) a uma carbonila pode ser realizada através de reagentes redutores (fontes de hidreto) disponíveis comercialmente, destacando-se entre eles o hidreto de lítio e alumínio ( $\text{LiAlH}_4$ ) e o borohidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ); estes agentes redutores são bem conhecidos e comumente usados em química orgânica (SANTOS; SEQUEIRA, 2015). A redução de aldeídos e cetonas com estes reagentes produz alcoóis primários e secundários respectivamente, com fácil purificação. No entanto, devido ao seu custo moderado em relação ao  $\text{LiAlH}_4$  e à facilidade

de manipulação, o  $\text{NaBH}_4$  é preferencialmente empregado e a reação é facilmente executável (ALVES; VICTOR, 2010).

A descoberta do borohidreto de sódio como agente redutor em 1942 trouxe mudanças importantes; apesar de sua conveniência, este reagente apresenta certas limitações: necessidade essencial de usar solventes polares e próticos, número limitado de grupos que podem ser reduzidos, baixa seletividade entre compostos carbonílicos e a taxa de reação às vezes é baixa (ZEYNIZADEH; TARIFEH, 2005).

O mecanismo mais aceito para a redução com borohidreto de sódio é aquele que envolve a complexação do oxigênio carbonílico com o  $\text{Na}^+$ , tornando o carbono carbonílico mais eletrofílico e, desta forma, facilita a transferência do hidreto; o alcóxido formado nesta etapa de adição de hidreto transforma-se no mono-alcoxiborohidreto, ainda um agente redutor, que pode reduzir outras moléculas de carbonilado. O tetra-alcoxiborohidreto é hidrolisado pelo próprio solvente prótico (normalmente álcoois) ou, então, pela adição de água ou cloreto de amônio (menos comum), liberando o álcool (COSTA *et al.*, 2003; ALVES; VICTOR, 2010).

A reação de redução usando o borohidreto de sódio leva à formação de uma mistura racêmica do álcool, conforme verificado por Iurii *et al.* (2017). Sabe-se que a redução de aril cetonas para a formação de álcool pode ser alcançada por outros métodos, como por exemplo, através de hidrogenação catalítica (LEY *et al.*, 2006). Vários metais (Pd, Pt, Ru) têm sido descritos para a redução catalítica seletiva de aril cetonas aos álcoois correspondentes; a utilização de Pd sob condições convencionais de hidrogenação catalítica (pressão atmosférica) é uma estratégia utilizada (LEY *et al.*, 2006) para aumentar o rendimento.

A quinta etapa da rota sintética consistiu na esterificação do composto **39**. Neises e Steglich descobriram em 1978 que a adição de *N*-(dimetilamino) piridina (DMAP) acelera a esterificação ativada por *N,N'*-Diciclohexilcarbodiimida (DCC) de ácidos carboxílicos com álcoois ou tióis, de tal forma que a formação de produtos secundários é suprimida, e ésteres são formados com bons rendimentos à temperatura ambiente (NEISES, STEGLICH, 1978). Entretanto, observa-se experimentalmente que os cloretos de ácido não são facilmente esterificados nas condições de Steglich, não produzindo bons resultados, portanto, no presente trabalho foi utilizado o cloreto de acrilofila em solução de DCM, DMAP na presença de trietilamina por três horas, que resultou no rendimento quantitativo. O cloreto de acrilofila é um composto químico que tem recebido atenção desde o final do século XIX por ser um composto intermediário reativo utilizado para a produção de importantes acrilatos (MOVSISYAN *et al.*, 2016). O composto obtido nesta etapa (**40**) foi usado como substrato

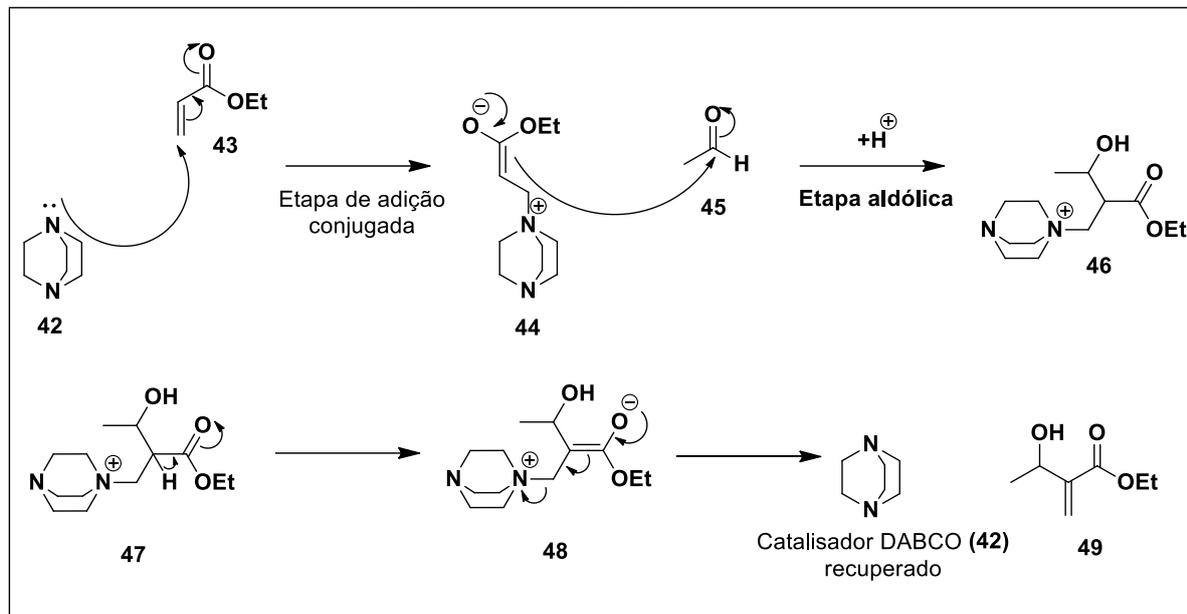
no próximo passo sem purificação. Foi observado que este intermediário é sensível à polimerização, e em virtude disso, foi utilizado rapidamente na próxima etapa.

Na realização da etapa VI da rota sintética utilizou-se a reação de Morita-Baylis-Hillman (COELHO; ALMEIDA, 2000). O composto **40** foi colocado em solução com MeOH, acetaldeído e DBCO (1,4-diazabicyclo [2.2.2.] octano) em temperatura ambiente por 5 dias, sendo obtido o rendimento médio de 40% do produto **41** nessas condições reacionais.

A reação de Morita-Baylis-Hillman resulta na formação de uma ligação carbono-carbono entre carbonos eletrofílicos  $sp^2$  (geralmente um aldeído) e a posição  $\alpha$  de uma olefina contendo um grupo retirador de elétrons, ativada por um catalisador (DABCO) (COELHO; ALMEIDA, 2000). Esta reação apresenta características fundamentais para a eficiência de um método sintético, pois é regio, quimio e estereosseletiva; é econômica, requer condições brandas, forma moléculas polifuncionalizadas e importantes intermediários sintéticos (COELHO; ALMEIDA, 2000). Ademais, através da reação de Morita-Baylis-Hillman é possível obter derivados com atividade leishmanicida e baixa toxicidade contra macrófagos, sendo os compostos de fácil preparação e prontamente disponíveis (VIEIRA *et al.*, 2022).

A reação começa com o DABCO (relativamente nucleofílico) sofrendo adição conjugada ao acrilato de etila, formando um enolato que pode então atacar o acetaldeído em uma reação aldólica. As eliminações (E1) geralmente seguem reações aldólicas e levam a produtos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados. Neste caso, porém, DABCO é um grupo de saída muito melhor do que o grupo hidroxila, então a enolização leva à perda de DABCO, formando o produto da reação (CLAYDEN *et al.*, 2012) (Figura 17).

Figura 17 - Mecanismo da Reação de Morita-Baylis-Hillman.



Fonte: Adaptado de Clayden *et al.* (2012).

A última etapa (VII) consistiu na síntese do composto uniflorol-B através de isomerização, via bromação, seguido de transformação do Bromo intermediário em álcool primário. Foi colocado o *N*-Bromossuccinimida (NBS) em solução com DCM, e posteriormente adicionado dimetilsulfeto ( $\text{Me}_2\text{S}$ ). A reação iniciou a  $0^\circ\text{C}$  e foi gradualmente aumentando até  $25^\circ\text{C}$ ; foi realizada *overnight* e obteve-se rendimento de 46%.

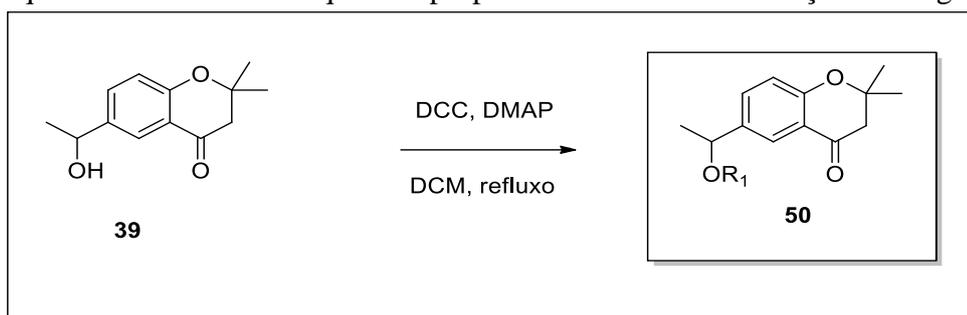
Nesta reação, o NBS foi o reagente utilizado para formar o íon bromônio ( $\text{Br}^+$ ) (CLAYDEN *et al.*, 2012). O NBS é um sólido cristalino de fácil manuseio e ideal para adição eletrofílica de bromo a alcenos; funciona fornecendo uma concentração muito pequena de  $\text{Br}_2$  em solução: uma pequena quantidade de HBr é suficiente para iniciar a reação e, posteriormente, cada reação de adição produz outra molécula de HBr, que libera mais  $\text{Br}_2$  do NBS (CLAYDEN *et al.*, 2012). A bromação com NBS de substratos como álcoois e aminas, seguida pela eliminação de HBr na presença de uma base, leva formação do produto (MATTOS *et al.*, 1985).

A partir da análise e comparação com o estudo que isolou o uniflorol-B de *C. uniflora* e serviu de inspiração para este trabalho (Nascimento *et al.*, 2007), foi possível constatar que a síntese inédita foi concluída com êxito, pois os sinais de ressonância magnética nuclear de hidrogênio desta síntese total são semelhantes aos descritos por Nascimento *et al.*, (2007).

#### 4.1.1 Diversidade química obtida por esterificação de Steglich.

Por meio da reação de Steglich (NEISES; STEGLICH, 1978) foi possível inserir diversidade química na posição R<sub>1</sub> no núcleo básico do composto **39**, produzido ao final da etapa IV, de redução (Esquema 4), através da reação entre ácido carboxílico e o álcool sintetizado, catalisados por DCC e DMAP em DCM (Esquema 5).

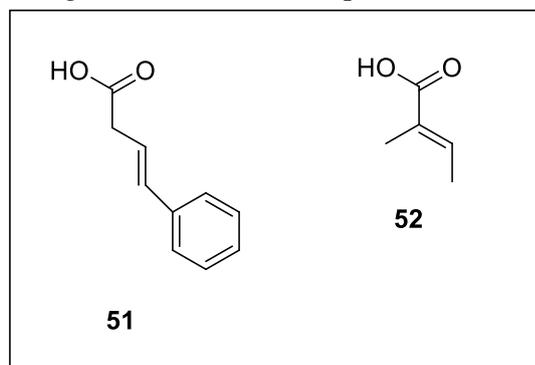
Esquema 5 - Diversidade química proposta através da esterificação de Steglich.



Fonte: Da Autora (2022).

Nesta etapa, utilizou-se dois diferentes ácidos: ácido 4-fenilbut-3-óico (**51**) e ácido trans-2,3-dimetil acrílico (**52**) (Figura 18).

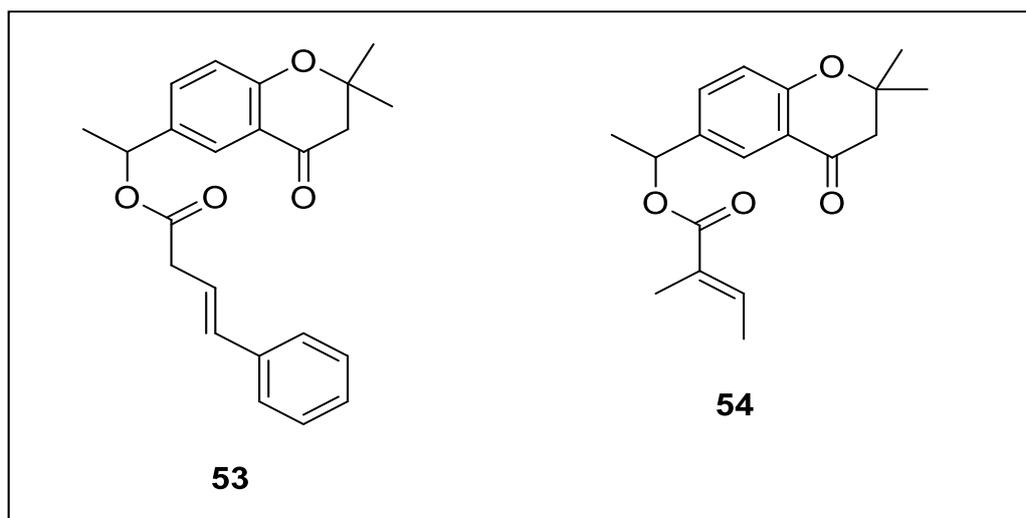
Figura 18 — Estrutura química dos ácidos utilizados.



Fonte: Da Autora (2022).

Utilizando o meio reacional proposto (Esquema 5), o ácido **51** foi mantido em refluxo durante seis horas, onde obteve-se um rendimento de 45% do produto (**53**). Para o ácido **52** o meio reacional foi mantido em refluxo durante 48 horas, resultando em um rendimento de 51% do produto (**54**) (Figura 19).

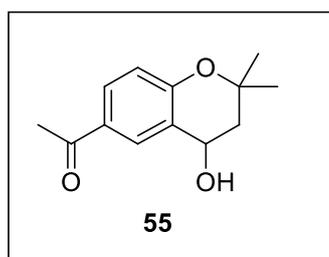
Figura 19 - Compostos sintetizados por esterificação de Steglich.



Fonte: Da Autora (2022).

A diversidade química através da esterificação de Steglich também foi obtida em outra posição. Na etapa IV, de redução, utilizando  $\text{NaBH}_4$  (Esquema 4) observou-se a redução da cetona cíclica (Figura 20), justificada pela baixa seletividade entre compostos carbonílicos utilizando o boroidreto de sódio como redutor (ZEYNIZADEH; TARIFEH, 2005), além do tempo e da estequiometria da reação.

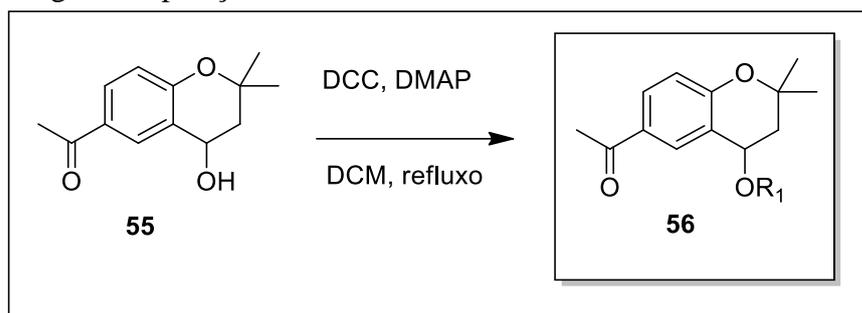
Figura 20 - Composto obtido por redução da cetona cíclica.



Fonte: Da Autora (2022).

A partir desse resultado, desejou-se explorar essa via realizando a esterificação nesta outra posição (Figura 21) para posterior comparação da atividade biológica.

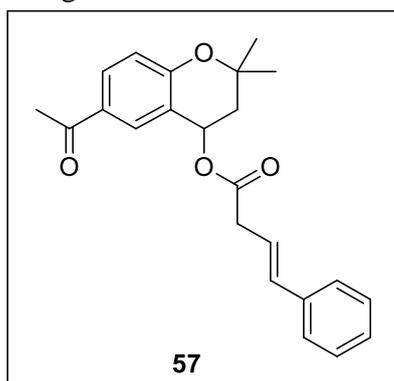
Figura 21 - Diversidade química proposta através da esterificação de Steglich na posição cíclica.



Fonte: Da Autora (2022).

O composto utilizado nessa esterificação foi o ácido 4-fenilbut-3-nóico (**51**), mantido em refluxo durante seis horas, onde obteve-se rendimento de 91% do produto (**57**) (Figura 22).

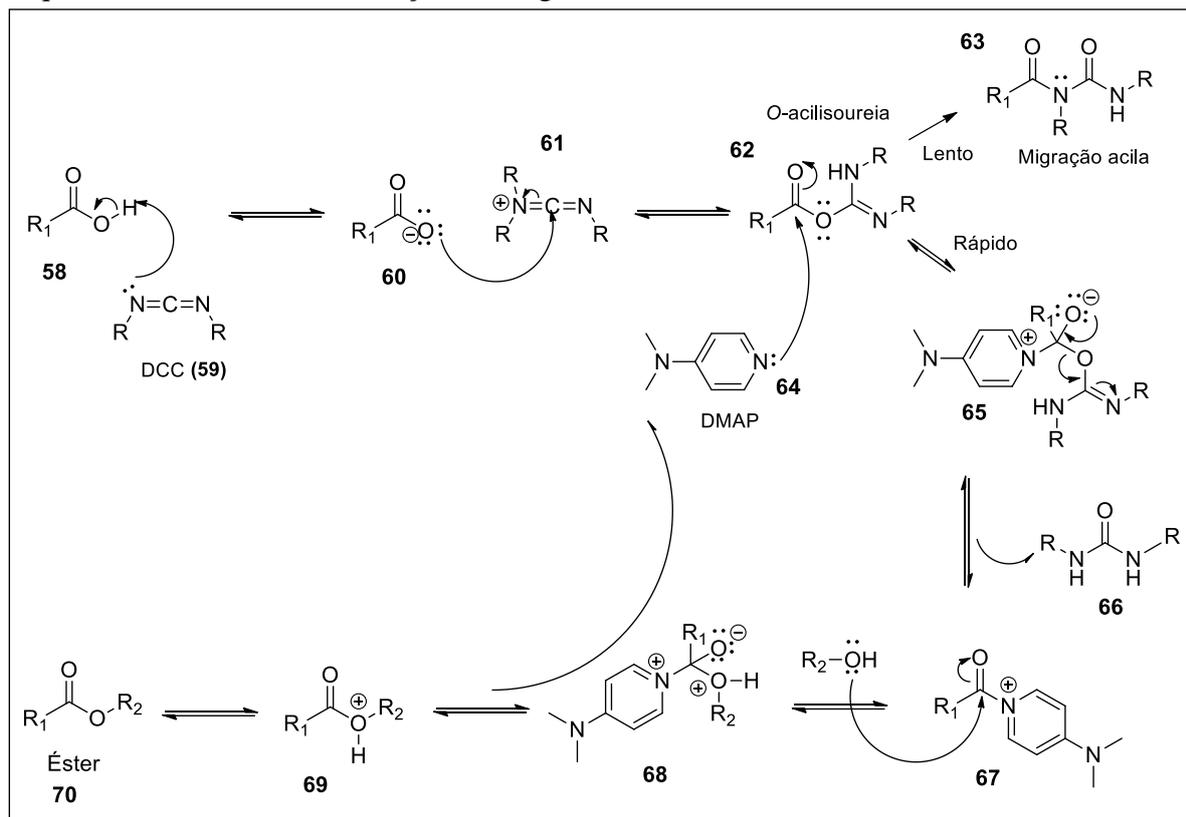
Figura 22 - Composto obtido por esterificação de Steglich.



Fonte: Da Autora (2022).

Na reação de Steglich, utilizada como estratégia para a obtenção dos compostos **53**, **54** e **57**, primeiramente o ácido é ativado pela carbodiimida (DCC) para formar um intermediário *O*-acilisourea. Para a síntese do éster, a adição do DMAP é necessária para minimizar a formação do subproduto que é competitivo com o ataque nucleofílico do álcool ao intermediário *O*-acilisourea. A migração acila intramolecular é lenta em comparação com o ataque nucleofílico de grupos amino. Sob tais condições, usando um excesso de DMAP, um intermediário acil piridínio é formado, que então reage com o álcool para regenerar o DMAP e formar o éster (Esquema 6) (LUTJEN *et al.*, 2018).

Esquema 6 - Mecanismo da reação de Steglich.

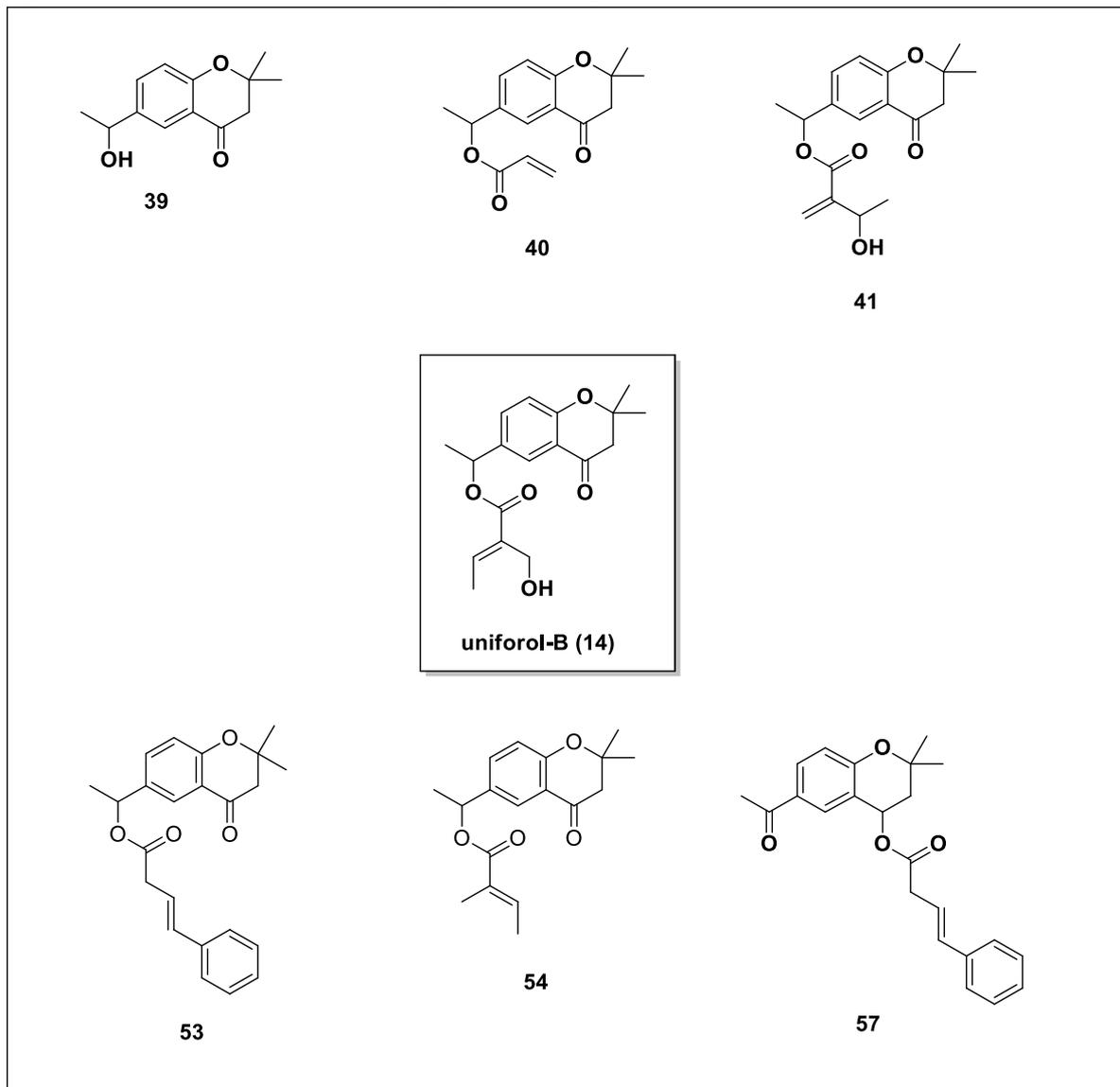


Fonte: adaptado de Lutjen *et al.* (2018)

O estudo de McCourt e Scanlan (2019), também realizou a reação de esterificação de Steglich e obteve bons rendimentos na formação de tioésteres a partir de ácidos 5-mercaptopentanóicos.

Portanto, a síntese total resultou na obtenção de sete compostos (Figura 23), sendo concretizada a síntese inédita do uniflorol-B (14) e cinco análogos (40, 41, 53, 54 e 57) que serão avaliados frente à atividade leishmanicida e viabilidade celular. Em resultados preliminares, os compostos 41 e 57 mostraram resultados promissores, que nos permitem a continuidade da investigação da atividade biológica dessas moléculas frente à atividade leishmanicida.

Figura 23 - Uniflorol-B e seus análogos obtidos por síntese total.



Fonte: Da Autora (2022).

## 4.2 AVALIAÇÃO *IN SÍLICO* DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

### 4.2.1 Propriedades físico-químicas e predição de bioatividade

Os compostos obtidos (**14**, **39**, **40**, **41**, **53**, **54** e **57**) foram analisados *in silico* pelo *software molinspiration* (MOLINSPIRATION, 2022a) em relação às suas propriedades físico-químicas e predição de bioatividade. O composto **39** é um intermediário da reação da síntese do uniflorol-b (Esquema 4). Desta forma, mesmo não sendo um análogo obtido de modo inédito, foi avaliado *in silico* para fins de comparação entre as diferentes diversidades químicas obtidas.

A triagem em relação a bioatividade fornece um conjunto de dados teóricos que podem indicar alguns alvos farmacológicos dos compostos químicos em estudo (ARRUDA *et al.*, 2020). Os dados calculados no *software molinspiration* são baseados no modelo de fragmentos. O cálculo é feito através de uma soma de contribuições sobre a atividade dos fragmentos da estrutura química, fornecendo pontuação de atividade variando entre -3 e 3. De modo geral, é relacionado a semelhança entre as propriedades moleculares e características estruturais do ligante a ser analisado em relação aos fármacos já conhecidos; quanto maior o valor da pontuação, maior também é a probabilidade de que a molécula esteja ativa (MOLINSPIRATION, 2022b). Um “score” calculado acima de 0,00 sugere uma considerável atividade biológica para aquele alvo específico, enquanto que valores de “score” entre -0,50 e 0,00 indicam moderada atividade biológica para o alvo e, um “score” abaixo de -0,50 sugere inatividade frente ao alvo farmacológico considerado (receptor acoplado à proteína G, modulador de canal iônico, inibidor de quinase, ligante de receptor nuclear, inibidor de protease e inibidor enzimático) (HUSAIN *et al.*, 2016).

Além disso, através do *software molinspiration* é possível calcular as propriedades físico-químicas para solubilidade e permeabilidade do fármaco: coeficiente de partição água/octanol (logP), área e superfície polar topológica (ASPT), número de átomos (N átomos), massa molecular (MM), aceptores de ligações de hidrogênio (ALH), doadores de ligações de hidrogênio (DLH), número de ligações rotativas (Nrotb) e volume. Com estes parâmetros é possível verificar se os compostos se enquadram nas regras de Lipinski *et al.* (2001). De acordo com esta regra, a maioria dos compostos que se assemelham aos fármacos têm  $\log P \leq 5$ , peso molecular  $\leq 500$ , número de aceptores de ligações de hidrogênio  $\leq 10$  e número de doadores de ligações de hidrogênio  $\leq 5$ . O composto químico pode apresentar apenas uma violação a um destes parâmetros para ser um possível candidato a fármaco.

Dentre as características desejadas para um novo candidato a fármaco pode-se destacar: solúvel em água e, preferencialmente, biodisponível por via oral (PICCIRILLO; AMARAL, 2018). A biodisponibilidade pode ser definida como a taxa e a faixa de absorção do ingrediente ativo, quando este se torna disponível na circulação sistêmica ou no local desejado de ação do fármaco (VRANÍKOVÁ; GAJDZIOK, 2015). De acordo com a tabela 4, é possível observar que todos os compostos atendem a regra de Lipinski, portanto, apresentam boa predição de perfil de biodisponibilidade oral (LIPINSKI *et al.*, 2001).

Em relação à bioatividade, a análise comparativa entre os compostos mostrou que o **53** apresentou o melhor resultado em três alvos avaliados (ligante GPCR, modulador de canal iônico e inibidor de quinase); seguido do composto uniflorol-B (**14**), com melhor

bioatividade evidenciada em dois parâmetros (ligante de receptor nuclear e inibidor enzimático). Já o composto **57** apresentou o melhor resultado em relação à inibição de protease; cabe ressaltar que este composto apresentou resultados preliminares interessantes na avaliação leishmanicida *in vitro*, e segundo a literatura, as proteases podem ser consideradas alvos potenciais contra a leishmaniose, pois estão envolvidas na invasão do hospedeiro tecidual, sobrevivência dentro dos macrófagos e modulação da resposta imune do hospedeiro (MACHADO *et al.*, 2019).

Tabela 4 - Propriedades físico-químicas e bioatividade estimadas pelo *software molinspiration*.(continua)

Propriedades avaliadas	Compostos						
	14	39	40	41	53	54	57
LogP	2.78	1.95	3.23	2.90	4.89	4.02	4.89
ASPT	72.84	46.53	52.61	72.84	52.61	52.61	52.61
N átomos	23	16	20	23	27	22	27
MM	318.37	220.27	274.32	318.37	364.44	302.37	364.44
ALH	5	3	4	5	4	4	4
DLH	1	1	0	1	0	0	0
Nº violações	0	0	0	0	0	0	0
Nrotb	5	1	4	5	6	4	6
Volume	297.75	209.00	256.69	298.09	344.58	289.49	344.58
Bioatividade							
Ligante GPCR	0.26	-0.08	0.06	0.18	0.28	0.12	0.18
Modulador de canal iônico	0.01	0.01	-0.10	0.00	0.06	-0.02	-0.08
Inibidor de quinase	-0.53	-0.87	-0.70	-0.61	-0.25	-0.69	-0.28
Ligante de receptor nuclear	0.44	-0.01	0.19	0.35	0.30	0.42	0.22

Tabela 4 - Propriedades físico-químicas e bioatividade estimadas pelo *software molinspiration*. (conclusão)

Inibidor de protease	-0.14	-0.37	-0.27	-0.12	-0.02	-0.31	0.03
Inibidor enzimático	0.38	0.11	0.10	0.21	0.22	0.30	0.15

Fonte: *Software molinspiration*, 2022. Legenda: coeficiente de partição água/octanol (logP), área e superfície polar topológica (ASPT), número de átomos (N átomos), massa molecular (MM), aceptores de ligações de hidrogênio (ALH), doadores de ligações de hidrogênio (DLH), número de ligações rotativas (Nrotb), receptor acoplado à proteína G (GPCR).

#### 4.2.2 Predição de toxicidade

O *software Osiris Property Explorer* foi utilizado para avaliar a predição de toxicidade dos compostos sintetizados. O programa *Osiris* prediz o risco da toxicidade aos efeitos mutagênico, tumorigênico, irritante e efeitos sobre o sistema reprodutor. O processo de previsão conta com um conjunto pré-computado de fragmentos estruturais que dão origem a alertas de toxicidade, caso sejam encontrados na estrutura (ORGANIC CHEMISTRY PORTAL, 2022). Os resultados dos compostos avaliados são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5 - Predição de toxicidade dos compostos sintetizados com destaque em cor verde os que representam risco baixo, em cor vermelha referem alto risco para os parâmetros avaliados.

Parâmetros avaliados	Compostos						
	14	39	40	41	53	54	57
Mutagênico	*	*	*	*	*	*	*
Tumorigênico	*	*	*	*	*	*	*
Irritante	*	*	*	*	*	*	*
Efeito no sistema reprodutivo	*	*	*	*	*	*	*

Fonte: ORGANIC CHEMISTRY PORTAL (2022).

O uniflorol-B (**14**) e três análogos (**39**, **53** e **57**) não apresentaram potencial tóxico em nenhum parâmetro na avaliação *in silico*. Cabe ressaltar que o composto **57** apresentou resultados promissores na investigação preliminar de atividade leishmanicida *in vitro*. Já o outro composto promissor (**41**) apresentou potencial irritante. É observado na estrutura

química deste composto, assim como nos outros verificados com potencial tóxico (**40** e **54**), a disponibilidade de ligações duplas em diferentes posições. Isso pode justificar o resultado encontrado, pois segundo o estudo de Wu *et al.* (2013), a presença de uma ligação dupla em carbonos específicos foi crucial para a exibição dos efeitos tóxicos observados em estruturas de tricotecenos.

#### 4.3 DADOS EXPERIMENTAIS DA SÍNTESE DO UNIFLOROL-B E SEUS ANÁLOGOS

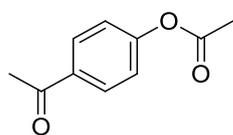
##### 4.3.1 Materiais e equipamentos

Todos os reagentes e solventes foram obtidos de forma comercial. Os compostos foram purificados por cromatografia em coluna ou preparativa (sílica gel 60) e as análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas em placas de alumínio Merck Silica Gel 60 F254.

As análises espectroscópicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio foram obtidas no equipamento *Bruker* 300 e 400 MHz. As análises de RMN de carbono foram obtidas em 100 e 75 MHz. Os espectros foram analisados pelo *software Topspin*. As análises de Espectrometria de Massa de Alta Resolução (EMAR) foram realizadas com Iniozação por Electrospray (ESI).

##### 4.3.2 Dados da síntese

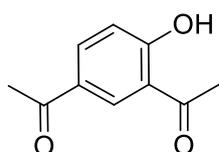
###### 4-acetilfenil acetato (**36**)



Dissolveu-se 4-hidroxiacetofenona (**35**) (10 g, 73,4 mmol, 1 equiv.) em diclorometano (50 mL). Posteriormente adicionou-se anidrido acético (10,5 mL, 110,2 mmol, 1,5 equiv.) e trietilamina gota a gota (11,2 mL, 80,35 mmol, 1,1 equiv.). A mistura reacional ficou em agitação em temperatura ambiente. Após da conversão total do material de partida, foi adicionado solução saturada de NaCl (50 mL) e a mistura reacional foi extraída com diclorometano (3x40 mL). A fração orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com concentrações crescentes de ciclohexano: acetato de etila. Fase móvel da CCD: diclorometano: acetato de etila 9:1. Rendimento 99%;

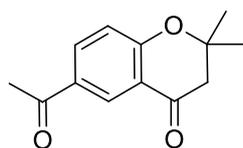
sólido branco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.92\text{-}7.89$  (m, 2H-Ar),  $7.13\text{-}7.09$  (m, 2H-Ar),  $2.51$  (s, 3H),  $2.24$  (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 196.83$  (CO),  $168.84$  (COO),  $154.36$  (C-Ar),  $134.71$  (C-Ar),  $129.92$  (2CH-Ar),  $121.76$  (2CH-Ar),  $26.56$  ( $\text{CH}_3$ ),  $21.11$  ( $\text{CH}_3$ ).

#### 1,1'-(4-hidroxi-1,3-fenileno) dietanona (**37**)



Triturou-se 4-acetilfenil acetato (**36**) (13 g, 73 mmol, 1 equiv.) e adicionou-se cloreto de alumínio anidro (39 g, 292 mmol, 4 equiv.). A mistura reacional foi mantida a  $140^\circ\text{C}$  durante duas horas. Posteriormente resfriou-se o meio a  $50^\circ\text{C}$ . O tratamento foi realizado adicionando-se lentamente uma mistura de 30% de HCl e 70% de água e gelo para cada nove gramas de  $\text{AlCl}_3$  utilizado. Após a adição de HCl e  $\text{H}_2\text{O}$ , a reação ficou em agitação durante 15 minutos a  $50^\circ\text{C}$ . A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3x50 mL) e a fração orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com 100% de Diclorometano. Fase móvel da CCD: diclorometano: ciclohexano 7:3. Rendimento: 77%; sólido amarelo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.59$  (s, 1H),  $8.34$  (d,  $J = 2.26$  Hz, 1H-Ar),  $7.98$  (dd,  $J = 8.78$  Hz,  $2.01$  Hz, 1H-Ar),  $6.93$  (d,  $J = 8.78$  Hz, 1H-Ar),  $2.63$  (s, 3H),  $2.51$  (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 204.78$  (CO),  $195.65$  (CO),  $166.00$  (COH-Ar),  $136.28$  (CH-Ar),  $131.81$  (C-Ar),  $128.62$  (CH-Ar),  $119.18$  (C-Ar),  $118.54$  (CH-Ar),  $26.68$  ( $\text{CH}_3$ ),  $26.24$  ( $\text{CH}_3$ ).

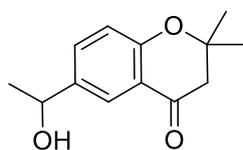
#### 6-acetil-2,2-dimetilcroman-4-ona (**38**)



1,1'-(4-hidroxi-1,3-fenileno) dietanona (**37**) (0,9 g, 5,2 mmol, 1 equiv.) foi misturado a um líquido iônico ([bmim]Br) (1,48 g, 6,76 mmol, 1,3 equiv.). Adicionou-se acetona (7,7 mL, 104 mmol, 20 equiv.) e morfolina (0,9 mL, 10,4 mmol, 2 equiv.). A mistura reacional ficou em refluxo à  $95^\circ\text{C}$  durante oito horas. O tratamento foi realizado adicionando-se solução saturada de NaCl (50 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x25 mL). A fração orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (diclorometano: ciclohexano 7:3) e placa preparativa

(ciclohexano: acetato de etila 8:2). Fase móvel da CCD: diclorometano: ciclohexano 7:3. Rendimento: 67%; sólido amarelo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.37 (d,  $J$  = 2.26 Hz, 1H-Ar), 8.06 (dd,  $J$  = 8.78 Hz, 2.26 Hz, 1H-Ar), 6.94 (d,  $J$  = 8.78 Hz, 1H-Ar), 2.70 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.42 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 196.36 (CO), 191.75 (CO), 163.46 (C-Ar), 135.43 (CH-Ar), 130.21 (C-Ar), 128.17 (CH-Ar), 119.19 (C-Ar), 119.05 (CH-Ar), 80.38 (C), 48.60 ( $\text{CH}_2$ ), 26.62 ( $2\text{CH}_3$ ), 26.42 ( $\text{CH}_3$ ).

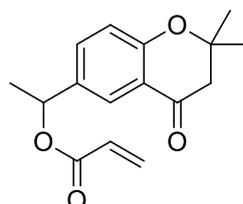
#### 6- (1-hidroxietil) -2,2-dimetilcroman-4-ona (**39**)



6-acetil-2,2-dimetilcroman-4-ona (**38**) (0,168 g, 0,77 mmol, 1 equiv.) foi diluída em metanol (20 mL). A mistura ficou em banho de gelo por 10 minutos. Adicionou-se borohidreto de sódio (0,0087 g, 0,231 mmol, 0,3 equiv.). A mistura ficou em agitação em temperatura ambiente por 30

minutos. A extração foi realizada adicionando-se 20 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  e acetato de etila (3x20 mL). A fração orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (ciclohexano: acetato de etila 7:3). Fase móvel da CCD: ciclohexano: acetato de etila 7:3. Rendimento: 38%; líquido incolor. IV (puro): 3393, 1724, 1679, 1616, 1488, 1371, 1251, 1202, 1127, 930, 834, 569  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.74 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H-Ar), 7.48 (dd,  $J$  = 8.5 Hz, 2.3 Hz, 1H-Ar), 6.85 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H-Ar), 4.79 (q,  $J$  = 13.05 Hz, 1H), 2.63 (s, 2H), 1.41 (d, 3H), 1.37 (s, 6H); RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 192.8 (CO), 159.4 (C-Ar), 138.1 (CH-Ar), 133.8 (C-Ar), 123.3 (CH-Ar), 119.6 (C-Ar), 118.6 (CH-Ar), 79.3 (C), 69.6 (COH), 48.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $2\text{CH}_3$ ), 24.9 ( $\text{CH}_3$ ).

#### 1-(2,2-dimetil-4-oxocroman-6-il)etil acrilato (**40**)

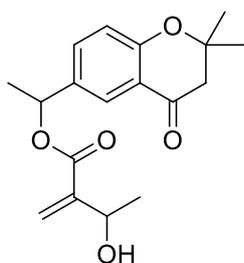


6-(1-hidroxietil)-2,2-dimetilcroman-4-ona (**39**) (0,73 g, 3,32 mmol, 1 equiv.) foi colocado em solução com diclorometano (10 mL). Depois foi adicionado 4-dimetilaminopiridina (DMAP) 10 mg e trietilamina (895  $\mu\text{L}$ , 6,40 mmol, 1,9 equiv.). Refrigerou-se a  $0^\circ$  por 10 minutos e

adicionou-se cloreto de acrilóila (474,5  $\mu\text{L}$ , 5,84 mmol, 1,8 equiv.) gota a gota. Depois da adição completa, a reação ficou em temperatura ambiente por 3 horas. Adicionou-se água com gelo ao final da reação. A extração foi realizada com acetato de etila (3x10 mL). A fase orgânica foi lavada com HCl (1M). Depois foi adicionado  $\text{NaHCO}_3$  saturado e solução de

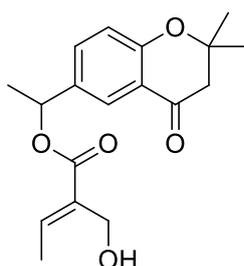
NaCl saturada. A fração orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Rendimento: 100%; líquido incolor. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.87 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H-Ar), 7.48 (dd,  $J$  = 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H-Ar), 6.90 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H-Ar), 6.42 (dd,  $J$  = 17.3 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 6.13 (dd,  $J$  = 17.3 Hz,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 5.91 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 5.82 (dd,  $J$  = 10.4 Hz,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 2.71 (s, 2H), 1.56 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.55 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 192.5 (CO), 165.6 (COOR), 159.7 (C-Ar), 134.6 (C-Ar), 134.1, 131.1, 128.7 (C-Ar), 124.2 (C-Ar), 120.0 (C-Ar), 118.7 (C-Ar), 79.5 (C), 71.8 (COH), 48.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.05 ( $\text{CH}_3$ ). EMAR (ESI)  $m/z$  calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ ) 297.1097, massa encontrada 297.1098.

1-(2,2-dimetil-4-oxocroman-6-il)etil 3-hidroxi-2-metilenobutanoato (**41**)



1-(2,2-dimetil-4-oxocroman-6-il)etil acrilato (**40**) (0,304 g, 1,10 mmol, 1 equiv.) foi colocado em solução com 0,1 mL de metanol. Foi adicionado o acetaldeído (56  $\mu\text{L}$ , 1,10 mmol, 1 equiv.) e DBCO (0,115 g, 1,10 mmol, 1 equiv.) em temperatura ambiente e a reação permaneceu por 3 dias. Após, foi adicionado HCl (1 M) e a extração foi realizada com acetato de etila (3x5 mL). A fração orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (diclorometano: acetato de etila 95:5). Fase móvel da CCD: diclorometano: acetato de etila 95:5. Rendimento: 40%. Óleo viscoso incolor. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.86 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H-Ar), 7.48 (dd,  $J$  = 8.5 Hz, 2.3 Hz, 1H-Ar), 6.91 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H-Ar), 6.25 (s, 1H), 5.93 (q,  $J$  = 13.05 Hz, 1H), 5.83 (m, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.67 e 2.63 (d, OH), 1.57 (d, 3H), 1.49 (s, 6H), 1.37 e 1.35 (d, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): EMAR (ESI)  $m/z$  encontrado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$ ) 341.1359, massa encontrada 341.1364.

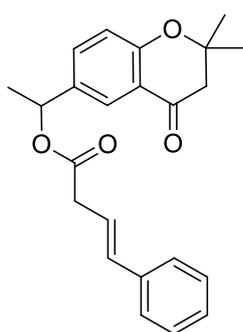
(*E*)-1-(2,2-dimetil-4-oxocroman-6-il)etil 2-(hidroximetil)but-2-enoato (**14**)



Foi colocado o N-Bromossuccinimida (NBS) (0,046 g, 0,26 mmol, 1,5 equiv.) em solução com 1mL de diclorometano, refrigerado a  $0^\circ\text{C}$ . Foi adicionado dimetilsulfeto ( $\text{Me}_2\text{S}$ ) (38  $\mu\text{L}$ , 0,52 mmol, 3 equiv.) gota a gota em agitação por 1 hora a  $0^\circ$ . Adicionou-se o 1-(2,2-dimetil-4-oxocroman-6-il)etil 3-hidroxi-2-metilenobutanoato (**41**) (0,050 g, 0,16 mmol, 1 equiv.) e a temperatura foi gradualmente aumentando até a temperatura ambiente

*overnight*. Foi adicionado  $\text{NaHCO}_3$  saturado (3 mL) e a extração foi realizada com diclorometano (3x2 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2x5 mL) e solução de NaCl saturada (5 mL). A fração orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O composto foi colocado em solução com água (0,15 mL) e DMPU (0,3 mL). Foram adicionados os ácidos  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (0,049 g, 0,346 mmol) e  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (0,041 g, 0,346 mmol) e a mistura foi deixada em refluxo por 8 horas. Na sequência, foi adicionado água (2 mL) na temperatura ambiente e a extração foi realizada com éter dietílico (3x2 mL). A fase orgânica foi lavada com água e solução de NaCl saturada. A fração orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em diclorometano: acetato de etila 95:5. Fase móvel da CCD: diclorometano: acetato de etila 95:5. Rendimento 46%. Óleo amarelo claro. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.86 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H-Ar), 7.48 (dd,  $J$  = 8.6 Hz, 2.4 Hz, 1H-Ar), 7.02 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H-Ar), 5.93 (q,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 4.35 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 1,90 (d,  $J$  = 11.2 Hz, 3H), 1.60 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.46 (s, 6H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 192.5 (CO), 166.8 (COOR), 159.8 (C-Ar), 141.0 (CH=), 134.5, 134.1, 132.0 (C-Ar), 124.1 (C-Ar), 120.0 (C-Ar), 118.8 (C-Ar), 79.5 (C), 72.1 (COH), 57.2 ( $\text{CH}_2$ ), 48.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ). EMAR (ESI)  $m/z$  calculado para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$ ) 341.1359, massa encontrada 341.1357.

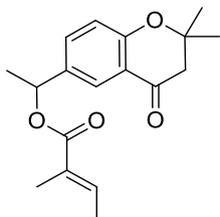
#### 1- (2,2-dimetil-4-oxocroman-6-il) etil 4-fenilbut-3-enoato (**53**)



Ácido 4- fenilbut-3-noico (**51**) (0,055 g, 0,34 mmol, 2 equiv.) foi diluído em diclorometano (4 mL). *N,N'*-Diciclohexilcarbodiimida (DCC) (0,070 g, 0,34 mmol, 2 equiv) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,042 g, 0,34 mmol, 2 equiv.) foram adicionados à mistura. 6- (1-hidroxietil) -2,2-dimetilcroman-4-ona (**39**) (0,039 g, 0,17 mmol, 1 equiv.) foi diluído em diclorometano (4 mL) e adicionado a mistura anterior. A mistura final ficou em refluxo a 48°C durante seis horas. A mistura reacional foi filtrada, e ao filtrado adicionou-se solução saturada de NaCl (10 mL). A extração foi realizada com diclorometano (3x10 mL). A fração orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (ciclohexano: acetato de etila 8:2). Fase móvel da CCD: ciclohexano: acetato de etila 8:2. Rendimento: 45%; líquido amarelo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.87 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H-Ar), 7.47 (dd,  $J$  = 8.7 Hz, 2.4 Hz, 1H-Ar), 7.38 – 7.29 (m, 5H), 6.90 (d,  $J$  = 8.6 Hz,

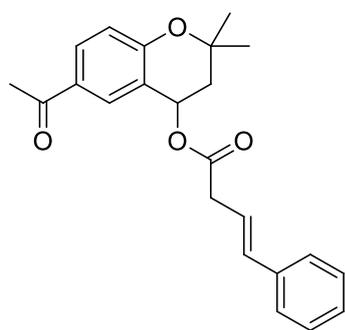
1H-Ar), 6.48 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.28 (dt,  $J = 15.9$  Hz,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 5.87 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.26 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.71 (s, 2H), 1.54 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.44 (s, 3H).

1- (2,2-dimetil-4-oxocroman-6-il) etil 2-metilbut-2-enoato (**54**)



Ácido trans-2,3-dimetil acrílico (**52**) (0,054g, 0,54 mmol, 3 equiv.) foi diluído em diclorometano (4 mL). *N,N'*-Diciclohexilcarbodiimida (DCC) (0,111g, 0,54 mmol, 3 equiv.) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,066g, 0,54 mmol, 3 equiv.) foram adicionados à mistura. 6- (1-hidroxietil) -2,2-dimetilcroman-4-ona (**39**) (0,04g, 0,18 mmol, 1 equiv.) foi diluído em diclorometano (4 mL) e adicionado a mistura anterior. A mistura final ficou em refluxo a 48°C durante 48 horas. A mistura reacional foi filtrada, e ao filtrado adicionou-se solução saturada de NaCl (10 mL). A extração foi realizada com diclorometano (3x10 mL). A fração orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (ciclohexano: acetato de etila 8:2). Fase móvel da CCD: ciclohexano: acetato de etila 8:2. Rendimento: 51%; líquido incolor. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.86$  (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H-Ar), 7.48 (dd,  $J = 8.7$  Hz, 2.4 Hz, 1H-Ar), 6.92 – 6.82 (m, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H-Ar), 5.88 (q,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.71 (s, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.78 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H) 1.53 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.45 (s, 6H).

(*E*)-6-acetil-2,2-dimetilchroman-4-il 4-fenilbut-3-enoato (**57**)



Ácido 4- fenilbut-3-noico (**51**) (0,055 g, 0,34 mmol, 2 equiv.) foi diluído em diclorometano (4 mL). *N,N'*-Diciclohexilcarbodiimida (DCC) (0,070 g, 0,34 mmol, 2 equiv) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,042 g, 0,34 mmol, 2 equiv.) foram adicionados à mistura. 6- (1-hidroxietil) -2,2-dimetilcroman-4-ona (**39**) (0,039g, 0,17 mmol, 1 equiv.) foi diluído em diclorometano (4 mL) e adicionado a mistura anterior. A mistura final ficou em refluxo a 48°C durante seis horas. A mistura reacional foi filtrada, e ao filtrado adicionou-se solução saturada de NaCl (10 mL). A extração foi realizada com diclorometano (3x10 mL). A fração orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em

coluna (ciclohexano: acetato de etila 8:2). Fase móvel da CCD: ciclohexano: acetato de etila 8:2. Rendimento: 91%; líquido amarelo claro. RMN  $^1\text{H}$  (dois confômeros) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.92-7.87 (m, 1H), 7.87-7,80 (m, 1H), 7.39-7.11 (m, 5H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.53 e 5.85 (d, 1H), 6.36-6.27 (m, 1H), 6.09-6.00 (m, 1H), 3.57-3.53 e 3.35-3.30 (m, 2H), 2.52 e 2.48 (s, 3H), 2.29 (dd,  $J = 14.2$  Hz, 6.0 Hz, 1H), 2.02 (dd,  $J = 14.2$  Hz, 6.6 Hz, 1H). 1.45 e 1.40 (s, 6H).

#### 4.4 CONCLUSÃO PARCIAL

A rota sintética proposta com sete etapas para a síntese total do uniflorol-B foi eficiente, resultando em sete compostos ao total, sendo cinco destes obtidos de forma inédita: uniflorol-B (**14**) e cinco análogos (**40**, **41**, **53**, **54** e **57**). A análise dos sinais de ressonância magnética nuclear de hidrogênio mostrou que o composto uniflorol-B obtido por síntese foi semelhante ao isolado de *C. uniflora*.

A avaliação *in silico* das propriedades físico-químicas sugere que todos os compostos apresentam boa predição de perfil de biodisponibilidade oral. O composto **53** apresentou o melhor resultado na avaliação de bioatividade; e na avaliação de toxicidade, um dos compostos considerados mais promissores na investigação preliminar de atividade leishmanicida (**57**) não apresentou potencial tóxico em nenhum parâmetro.

## 5 CONCLUSÃO GERAL

O presente trabalho contou com dois principais objetivos acerca da temática da leishmaniose que foram alcançados com êxito: avaliação da disseminação da doença em ambientes urbanos associado à análise bibliométrica, assim como a síntese de compostos (uniflorol-B e análogos) com promissora atividade leishmanicida.

A revisão sistemática e bibliométrica analisou 304 estudos, e a partir desta pesquisa, foi possível concluir que os fatores associados à disseminação da leishmaniose em áreas urbanas estão inter-relacionados, envolvendo questões que perpassam pela relação meio ambiente e saúde: diferentes formas clínicas da doença, desmatamento, presença de vetores, participação de diferentes reservatórios da doença, ocupação desordenada do espaço geográfico, condições sanitárias precárias e questões econômicas que favorecem as tendências migratórias humanas. A falta de diagnóstico e a subnotificação de casos em algumas regiões é um fato, e a participação de cães na disseminação da doença em ambientes urbanos está bem discutida como parte da cadeia de transmissão. A análise bibliométrica mostrou que a maioria dos estudos sobre o tema foram realizados no Brasil, seguido pelo Irã, que representam áreas endêmicas de leishmaniose. O número de publicações, em geral, tem crescido ao longo dos anos, principalmente em 2021, sendo a maioria direcionada à área epidemiológica.

Com o intuito de buscar novas alternativas de compostos bioativos com atividade leishmanicida, a rota sintética proposta no presente trabalho se mostrou eficiente. Contou com sete etapas, onde foi possível sintetizar o composto uniflorol-B de modo inédito e seus análogos.

A avaliação *in silico* das propriedades físico-químicas sugere que todos os compostos sintetizados apresentam boa predição de perfil de biodisponibilidade oral. A avaliação *in vitro* preliminar de atividade leishmanicida sugere que dois dos compostos sintetizados (**41** e **57**) devem ser melhor avaliados, sendo este resultado motivador para a continuidade da investigação da atividade biológica dessas moléculas.

## REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, R.; AUBERT, G. Flow Cytometry, a Versatile Tool for Diagnosis and Monitoring of Primary Immunodeficiencies. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 23, n. 4, p. 254–271, 2016.
- ALMEIDA, A. DO B. P. F. DE. *et al.* Canine visceral leishmaniasis: seroprevalence and risk factors in Cuiabá, Mato Grosso, Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 21, n. 4, p. 359–365, 2012.
- ALVES, P. B.; VICTOR, M. M. Reação da cânfora com boroidreto de sódio: uma estratégia para o estudo da estereoquímica da reação de redução. **Química Nova**, v. 33, n. 10, p. 2274–2278, 2010.
- AMARAL, P. DE A. *et al.* The genus *Calea* L.: A review of isolated compounds and biological activities. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 11, n. 33, p. 518–537, 2017.
- AMELA, C.; LÓPEZ-GAY, D.; ALBERDI, J. C.; CASTILLA, J. Injecting drug use as risk factor for visceral leishmaniasis in AIDS patients. **European Journal of Epidemiology**, v. 12, n. 1, p. 91–92, 1996.
- ANDRADE-NETO, V. V. *et al.* Effect of itraconazole-ezetimibe-miltefosine ternary therapy in murine visceral leishmaniasis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 65, n. 5, p. 1–11, 2021.
- ARAÚJO, A. C. *et al.* Epidemiological aspects and risk factors for infection by *Leishmania infantum* chagasi in dogs from municipality of Petrolina, Northeastern Brazil. **Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports**, v. 3–4, p. 41–48, 2016.
- ARAÚJO, I. A. C. *et al.* Efficacy of lapachol on treatment of cutaneous and visceral leishmaniasis. **Experimental Parasitology**, v. 199, p. 67–73, 2019.
- ARAÚJO, V. E. M. *et al.* Relative Risk of Visceral Leishmaniasis in Brazil: A Spatial Analysis in Urban Area. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 11, 2013.
- ARRUDA, I. E. *et al.* Preparação de hidrazona e n-acilidrazona usando fármacos comerciais como reagentes: aulas práticas de síntese de compostos bioativos. **Química Nova**, v. 43, n. 5, p. 642–648, 2020.
- ASADI, A. *et al.* Murine cathelicidin: as a host defensive response against *Leishmania major* infection. **Journal of Parasitic Diseases**, v. 44, n. 3, p. 633–638, 2020.
- BAHRAMINEGAD, S. *et al.* The assessment of apoptosis, toxicity effects and anti-leishmanial study of Chitosan/CdO core-shell nanoparticles, eco-friendly synthesis and evaluation. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 14, n. 4, p. 103085, 2021.
- BALANÃ-FOUCE, R.; REGUERA, R. M.; CUBRÍA, J. C.; ORDÓÑEZ, D. The Pharmacology of Leishmaniasis. **General Pharmacology: The Vascular System**, v. 30, n. 4, p. 435–443, 1998.

BANETH, G. *et al.* Canine leishmaniosis - new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. **Trends in Parasitology**, v. 24, n. 7, p. 324–330, 2008.

BARRIOS, S. P. G. *et al.* Synanthropy and diversity of Phlebotominae in an area of intense transmission of visceral leishmaniasis in the South Pantanal floodplain, Midwest Brazil. **PLoS ONE**, v. 14, n. 5, p. 1–21, 2019.

BARROS, N. B de. *et al.* ASP49-phospholipase A 2-loaded liposomes as experimental therapy in cutaneous leishmaniasis model. **International Immunopharmacology**, v. 55, p. 128–132, 2018.

BATISTA-SANTOS F. *et al.* Eco-epidemiological aspects of visceral leishmaniasis in the municipality of Diamantina, Jequitinhonha valley (Minas Gerais state, Brazil). **Yale journal of biology and medicine**, v. 94, p. 209–215, 2021.

BENSARI, A.; ZAVERI, N. T. Titanium (IV) Chloride-Mediated Ortho-Acylation of Phenols and Naphthols. **Synthesis**, n. 2, p. 267–271, 2003.

BERMAN, J. J. Treatment of leishmaniasis with miltefosine: 2008 status. **Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology**, v. 4, n. 9, p. 1209–1216, 2008.

BEVILACQUA, P. D. Leishmaniose visceral: história jornalística de uma epidemia em Belo Horizonte, Brasil. **Interface \_ Comunicação, Saúde, Educação**, v. 4, n. 7, p. 83–102, 2000.

BEVILACQUA, P. D.; PAIXÃO, H. H.; MODENA, C. M.; CASTRO, M. C. P. S. Urbanization of visceral leishmaniose in Belo Horizonte, Brazil. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 53, 2001.

BRASIL. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Ministério da saúde.** 1º ed. 2006.

BRASIL. Doenças negligenciadas: estratégias do Ministério da Saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 1, p. 200–202, 2010.

BRASIL. **Manual de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral. Ministério da Saúde.** 2014.

BRASIL. **Guia de Vigilância em Saúde: Leishmaniose Visceral. Ministério da Saúde.** 2016.

BRASIL. **Manual De Vigilância Da Leishmaniose Tegumentar. Ministério da Saúde.** 2017a.

BRASIL. **Guia de vigilância em saúde. Ministério da Saúde.** 2017b.

BRASIL. Leishmaniose Visceral: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. Ministério da Saúde. Disponível em: <<https://saude.gov.br/saude-de-a-z/leishmaniose-visceral>>. Acesso em: 22/5/2020.

BRITO, R. C. F. *et al.* Recent advances and new strategies in Leishmaniasis diagnosis.

**Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, p. 8105–8116, 2020.

BURZA, S.; CROFT, S. L.; BOELAERT, M. Leishmaniasis. **The Lancet**, v. 392, p. 951–970, 2018.

BUSTAMANTE, C. *et al.* Repurposing of known drugs for leishmaniasis treatment using bioinformatic predictions, in vitro validations and pharmacokinetic simulations. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 33, n. 9, p. 845–854, 2019.

CALLA-MAGARINOS, J.; GIMÉNEZ, A.; TROYE-BLOMBERG, M.; FERNÁNDEZ, C. An Alkaloid Extract of Evanta, Traditionally Used as Anti-leishmania Agent in Bolivia, Inhibits Cellular Proliferation and Interferon- c Production in Polyclonally Activated Cells. **Journal of Immunology**, v. 69, p. 251–258, 2009.

CAMARGO, E. P. Doenças tropicais. **Estudos avançados**, v. 22, n. 64, p. 95–110, 2008.

CAMPOS, R. *et al.* Epidemiological aspects and spatial distribution of human and canine visceral leishmaniasis in an endemic area in northeastern Brazil. **Geospatial Health**, v. 12, n. 1, 2017.

ÇANAKÇI, T. *et al.* Seroprevalence of Canine Leishmaniasis in Northern Cyprus. **Turkiye parazitolojii dergisi**, v. 40, n. 3, p. 117–120, 2016.

CARDOSO, P. da S. *et al.* Preclinical studies of hydroalcoholic extract of *Calea uniflora* Less. **Acta Toxicológica Argentina**, v. 27, n. 2, p. 49–59, 2019.

CARDOSO, P. da S. **Avaliação biológica do extrato de *Calea uniflora* Less. e de benzopiranos sintetizados do tipo *Calea spp.***, 2019. Tese de doutorado. Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-graduação em Ciências Ambientais, Criciúma.

CASTRO, H. *et al.* Synthesis and evaluation of novel chromanone and quinolinone analogues of uniflorol as anti-leishmanial agents. **Heliyon**, v. 6, n.3, p. e03614, 2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Parasites-leishmaniasis. Epidemiology & Risk Factors. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/epi.html>>.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Parasites-leishmaniasis. Disease. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/disease.html>>. Acesso em: 21/5/2020b.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Parasites-leishmaniasis. Treatment. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/treatment.html>>. Acesso em: 23/5/2020c.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2012.

COELHO, F.; ALMEIDA, W. P. Reação de Baylis-Hillman: uma estratégia para a preparação de intermediários multifuncionalizados para síntese orgânica. **Química Nova**, v.

23, n. 1, p. 98–101, 2000.

COMMARIEU, A. *et al.* Fries rearrangement in methane sulfonic acid, an environmental friendly acid. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 183, p. 137–141, 2002.

CONTI, R. V. *et al.* Visceral leishmaniasis epidemiologic evolution in timeframes, based on demographic changes and scientific achievements in Brazil. **Journal of vector borne diseases**, v. 53, p. 99-104, 2016.

COSTA, C. H. N. Characterization and speculations on the urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. *Caracterização e especulações acerca da urbanização da leishmaniose visceral no Brasil*. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 12, p. 2959–2963, 2008.

COSTA, C. H. N.; PEREIRA, H. F.; ARAÚJO, M. V. Epidemia de leishmaniose visceral no estado do Piauí, Brasil, 1980-1986. **Revista de Saúde Pública**, v. 24, n. 5, p. 1980–1986, 1990.

COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S. **Substâncias Carboniladas e Derivados**. 1º ed. Bookman, 2003.

DATASUS. LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA - CASOS CONFIRMADOS NOTIFICADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO - BRASIL. Disponível em: <<http://http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/ltabr.def>>. Acesso em: 12/5/2022a.

DATASUS. LEISHMANIOSE VISCERAL - CASOS CONFIRMADOS NOTIFICADOS NO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO - BRASIL. Disponível em: <<http://http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/leishvbr.def>>. Acesso em: 12/5/2022b.

DEANE, L. DE M. **Leishmaniose visceral no brasil: estudos sobre reservatorios e transmissores realizados no estado do ceara**. Rio de Janeiro: Serviço Nacional de Educação Sanitária, 162p. (Tese)., 1956.

DESJEUX, P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 95, p. 239–243, 2001.

DIANA, E. J.; KANCHANA, U. S.; MATHEW, T. V. Current developments in the synthesis of 4-chromanone-derived compounds. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 19, p. 7995–8008, 2021.

DIAS, T. P. *et al.* Leishmaniose visceral na região sul do Brasil: análise crítica frente a evolução epidemiológica. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 5, e45711528361, 2022.

ELIAS, G. A.; FIGUEIREDO, C.P.; CITADINI-ZANETTE, V.; SANTOS, R. DOS. *Areaceae: análise bibliométrica das espécies nativas do estado de Santa Catarina*. **Ciência e Natura**, v. 37, n. 1, p. 85-92, 2015.

ELLIS, G. P. Chromenes, Chromanones, and Chromones—Introduction. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 31, p.1–10, 1977.

ELTOUM, I. A. *et al.* Congenital Kala-Azar and Leishmaniasis in the Placenta. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 46, n. 1, p. 57–62, 1992.

EMAMI, S.; GHANBARIMASIR, Z. Recent advances of chroman-4-one derivatives: Synthetic approaches and bioactivities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 93, p. 539–563, 2015.

FERNÁNDEZ, M. S. *et al.* Lutzomyia longipalpis spatial distribution and association with environmental variables in an urban focus of visceral leishmaniasis, Misiones, Argentina. **Acta Tropica**, v. 114, n. 2, p. 81–87, 2010.

FERREIRA, M. E. *et al.* Antileishmanial activity of furoquinolines and coumarins from Helietta apiculata. **Phytomedicine**, v. 17, n. 5, p. 375–378, 2010.

FIELD, M. C. *et al.* Anti-trypanosomatid drug discovery: an ongoing challenge and a continuing need. **Nature Reviews**, v. 15, p. 217–231, 2017.

FLORA DO BRASIL EM CONSTRUÇÃO. Calea uniflora Less. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/FichaPublicaTaxonUC/FichaPublicaTaxonUC.do?id=FB103757>>. Acesso em: 24/5/2020.

FRÉZARD, F. *et al.* New insights into the chemical structure and composition of the pentavalent antimonial drugs, meglumine antimonate and sodium stibogluconate. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 102, n. 4, p. 656–665, 2008.

FRIDÉN-SAXIN, M. *et al.* Synthesis and evaluation of substituted chroman-4-one and chromone derivatives as sirtuin 2-selective inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 16, p. 7104–7113, 2012.

FRIEDEL, C.; CRAFTS, J. M. Sur une nouvelle méthode générale de synthèse d'hydrocarbures, d'acétones, etc. **Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences**, v. 84, p. 1450 – 1454, 1877.

GARCIA, H.; MARTINEZ-UTRILLA, R.; MIRANDA, M. Cyclic acetals as carbonyl blocking groups in the photo-fries rearrangement of acyl substituted aryl esters. **Tetrahedron**, v. 41, n. 15, p. 3131–3134, 1985.

GEDDA, M. R. *et al.* Nanodiagnosics in leishmaniasis: a new frontiers for early elimination. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine Nanobiotechnology**, v. 13, n. 2, p. e1675, 2021.

GHATEE, M. A.; SHARIFI, I.; HAGHDOOST, A. A.; KANANNEJAD, Z. Spatial correlations of population and ecological factors with distribution of visceral leishmaniasis cases in southwestern Iran. **Journal of vector borne diseases**, v. 50, p. 179–187, 2013.

GHATPANDE, N. G. *et al.* A brief overview on recent advances in spiro[chromane-2,4'-piperidine]-4(3H)-one-functionalized compounds in medicinal chemistry research.

**Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 28, p. 115813, 2020.

GONTIJO, C. M. F.; MELO, M. N. Leishmaniose Visceral no Brasil: quadro atual, desafios e perspectivas. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, n. 3, p. 338–349, 2004.

GOTO, H.; ANGELO, J. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Expert Review of Anti-infective Therapy**, v. 8, n. 4, p. 419–433, 2014.

GRAEFF-TEIXEIRA, C. Interdisciplinaridade e o desafio da leishmaniose visceral. **Scientia Medica**, v. 23, p. 3–4, 2013.

GRUCAREVIC, S.; MERZ, V. Zur synthese der ketone. **Chemische Berichte**, v. 6, n. 60, 1873.

GUEDES, V. L. S.; BORSCHIVER, S. Bibliometria: Uma Ferramenta Estatística para a gestão da informação e do conhecimento, em sistemas de informação, de comunicação e de avaliação científica e tecnológica. **CINFORM - Encontro Nacional de Ciência da Informação**, p. 1–18, 2005.

GUIMARÃES, A. *et al.* Serosurvey for canine visceral leishmaniasis in rural and urban areas of the Brazilian Legal Amazon. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, n. 2, p. 207–208, 2017.

GUPTA, G.; OGHUMU, S.; SATOSKAR, A. R. Mechanisms of immune evasion in leishmaniasis. **Advances in Applied Microbiology**, v. 82, p. 155–184, 2013.

GUPTA, O.; PRADHAN, T.; BHATIA, R.; MONGA, V. Recent advancements in anti-leishmanial research: Synthetic strategies and structural activity relationships. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 223, p. 113606, 2021.

GUTIERREZ, J. D. *et al.* Environmental and socio-economic determinants associated with the occurrence of cutaneous leishmaniasis in the northeast of Colombia. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 111, p. 564–571, 2017.

HARHAY, M. O.; OLLIARO, P. L.; COSTA, D. L.; COSTA, C. H. N. Urban parasitology: Visceral leishmaniasis in Brazil. **Trends in Parasitology**, v. 27, n. 9, p. 403–409, 2011.

HERNÁNDEZ, C. P. Z. *et al.* Cartagena: nuevo foco de leishmaniasis visceral urbana en Colombia. **Revista Ciencia en Desarrollo**, v. 7, n. 1, p. 83–91, 2016.

HOTEZ, P. J.; SAVIOLI, L.; FENWICK, A. Neglected Tropical Diseases of the Middle East and North Africa: Review of Their Prevalence, Distribution, and Opportunities for Control. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 6, n. 2, 2012.

HUSAIN, A. *et al.* Synthesis, molecular properties, toxicity and biological evaluation of some new substituted imidazolidine derivatives in search of potent anti-inflammatory agents. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 24, n. 1, p. 104–114, 2016.

IBGE. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade simples: 2010-2060. Disponível em:

<<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>>. Acesso em: 12/5/2022.

INACIO, J. D. F.; FONSECA, M. S.; ALMEIDA-AMARAL, E. E. (–)-Epigallocatechin 3 - O - Gallate as a New Approach for the Treatment of Visceral Leishmaniasis. **Journal of Natural Products**, v. 82, p. 2664–2667, 2019.

IURII, A. *et al.* 1,1'-Bis (thymine) ferrocene Nucleoside: Synthesis and Study of their Stereoselective Formation. **ChemPlusChem**, v. 82, n. 6, p. 859–866, 2017.

JARIKOTE, D. V. *et al.* Room temperature ionic liquid promoted synthesis of 1, 5-benzodiazepine derivatives under ambient conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 44, p. 1835–1838, 2003.

KABBE, H.-J.; WIDDIG, A. Synthesis and Reactions of 4-Chromanones. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 21, n. 4, p. 247–256, 1982.

KAHIME, K.; BOUSSAA, S.; NHAMMI, H.; BOUMEZZOUGH, A. Urbanization of human visceral leishmaniasis in Morocco. **Parasite Epidemiology and Control**, v. 2, n. 4, p. 1–6, 2017.

KAMBOJ, S.; SINGH, R. Chromanone-A Prerogative Therapeutic Scaffold: An Overview. **Arabian Journal for Science and Engineering**, v. 30, p. 1–37, 2021.

KAYE, P.; SCOTT, P. Leishmaniasis: complexity at the host – pathogen interface. **Nature Publishing Group**, v. 9, p. 604–615, 2011.

KER, H.G. *et al.* Evaluation of a Prototype Flow Cytometry Test for Serodiagnosis of Canine Visceral Leishmaniasis. **Clinical and Vaccine Immunology**, v. 20, n. 12, p. 1792–1798, 2013.

KHADEM VATAN, S.; SALMANZADEH, S.; FOROUTAN-RAD, M.; BIGDELI, S. Spatial distribution and epidemiological features of cutaneous leishmaniasis in southwest of Iran. **Alexandria Journal of Medicine**, v. 53, n. 1, p. 93–98, 2017.

KHAN, M. K.; HUMA, Z.-E.; DANGLES, O. A comprehensive review on flavanones, the major citrus polyphenols. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 33, n. 1, p. 85–104, 2014.

KONE, A. K. *et al.* Distribution spatio-temporelle de la faune de phlébotomes en zones urbaine et périurbaine de. **Annales de la Société entomologique de France (N.S.)**, v. 52, n. 2, p. 95–101, 2016.

KRISTENSEN, T. E. Chemoselective O-acylation of hydroxyamino acids and amino alcohols under acidic reaction conditions: History, scope and applications. **Beilstein journal of organic chemistry**, v. 11, p. 446–468, 2015.

KŘÍŽOVÁ, L.; DADÁKOVÁ, K.; KAŠPAROVSKÁ, J.; KAŠPAROVSKÝ, T. Isoflavones. **Molecules**, v. 24, n. 6, p. 1076, 2019.

- KUMARI, D.; PERVEEN, S.; SHARMA, R.; SINGH, K. Advancement in leishmaniasis diagnosis and therapeutics: An update. **European Journal of Pharmacology**, v. 910, p. 174436, 2021.
- LAINSON, R.; RANGEL, E. F. *Lutzomyia longipalpis* and the eco-epidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil: a review. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 8, p. 811-827, 2005.
- LAURENTI, M.D. *et al.* Asymptomatic dogs are highly competent to transmit *Leishmania (Leishmania) infantum* chagasi to the natural vector. **Veterinary Parasitology**, v. 196, n. 3–4, p. 296–300, 2013.
- LEAL, G. G. DE A. *et al.* Risk profile for *Leishmania* infection in dogs coming from an area of visceral leishmaniasis reemergence. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 150, n. 2017, p. 1–7, 2018.
- LEY, S. V. *et al.* Hydrogenation of aromatic ketones, aldehydes, and epoxides with hydrogen and Pd(0)EnCat™ 30NP. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 2, n. 15, p. 1–5, 2006.
- LIMA, Á. L. M. *et al.* Changing epidemiology of visceral leishmaniasis in northeastern Brazil: a 25-year follow-up of an urban outbreak. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 111, p. 440–447, 2017.
- LIMA, S. C. *et al.* Leishmanicidal activity of withanolides from *aureliana fasciculata* var. *fasciculata*. **Molecules**, v. 23, n. 12, p. 1–12, 2018.
- LIMA, T. C.; SOUZA, R. J.; SANTOS, A. D. C.; MILENE, H. Evaluation of leishmanicidal and trypanocidal activities of phenolic compounds from *Calea uniflora* Less. **Natural Product Letters**, v. 10, n. 43, p. 37–41, 2015.
- LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, p. 3–26, 2001.
- LOPES K.F.C. *et al.* Urban Horses As Environmental Bioindicators for Leishmaniasis. **Vector-Borne and Zoonotic Diseases**, v. 21, p. 534–538, 2021.
- LOPES, P. M.; BOA, C.; GASPARETTO, N. D. Short Communication Seroprevalence and risk factors associated with visceral leishmaniasis in dogs in Jaciara, State of Mato Grosso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 6, p. 791–795, 2014.
- LÓPEZ, K. *et al.* Factores de riesgo, representaciones y prácticas asociadas con la leishmaniasis visceral humana en un foco urbanoemergente en Posadas, Argentina. **Biomédica**, v. 36, n. 1, p. 51–63, 2016.
- LUGO, D. A.; ORTEGA-MORENO, M. E.; RODRÍGUEZ, V.; BELIZARIO, D. C. Seroprevalence of Canine Visceral Leishmaniasis by rK39-ELISA in Endemic Foci in Venezuela. **Revista de la Facultad de Ciencias Veterinarias.**, v. 56, n. 1, p. 42–51, 2015.
- LUTJEN, A. B. *et al.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Synthesis of (E)-cinnamyl ester

derivatives via a greener Steglich esterification. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 19, p. 5291–5298, 2018.

MACHADO, P. A. *et al.* Leishmanicidal therapy targeted to parasite proteases. **Life Sciences**, v. 219, p. 163–181, 2019.

MANSUETO, P.; SEIDITA, A.; VITALE, G.; CASCIO, A. Transfusion transmitted leishmaniasis. What to do with blood donors from endemic areas? **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 12, n. 6, p. 617–627, 2014.

MARCONDES, M.; DAY, M. J. Current status and management of canine leishmaniasis in Latin America. **Research in Veterinary Science**, v. 123, p. 261–272, 2019.

MATTOS, R. T.; LACHTER, E. R.; NETO, A. C. Oxidações com N-Bromossuccinimida. **Química Nova**, v. 8, n. 1, p. 17–26, 1985.

MCCOURT, R. O.; SCANLAN, E. M. A. Sequential Acyl Thiol – Ene and Thiolactonization Approach for the Synthesis of  $\delta$ -Thiolactones. **Organic letters**, v. 21, p. 3460–3464, 2019.

MELO, A. L. T. *et al.* Área rural do pantanal Brasileiro associada à ocorrência de anticorpos anti-leishmania spp. em cães. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 54, n. 4, p. 375–382, 2017.

MENN, B.; LORENTZ, S.; NAUCKE, T. J. Imported and travelling dogs as carriers of canine vector-borne pathogens in Germany. **Parasites & Vectors** 2010, v. 3, n. 34, p. 1–7, 2010.

MOLINSPIRATION. **Molinspiration Virtual Screening**. Disponível em: <<https://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>>. Acesso em: 19/7/2022a

MOLINSPIRATION. **Molinspiration Virtual Screening**. Disponível em: <<https://www.molinspiration.com/docu/miscreen/druglikeness.html>>. Acesso em: 19/7/2022b.

MOLYNEUX, D. H.; SAVIOLI, L.; ENGELS, D. Neglected tropical diseases: progress towards addressing the chronic pandemic. **The Lancet**, v. 389, p. 312–325, 2017.

MORRONE, A. *et al.* Epidemiological and geographical aspects of leishmaniasis in Tigray, northern Ethiopia: a retrospective analysis of medical records, 2005–2008. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 105, p. 273–280, 2011.

MOTT, K. E. *et al.* Parasitic diseases and urban development. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 68, n. 6, p. 691–698, 1990.

MOVSISYAN, M. *et al.* Safe, Selective, and High-Yielding Synthesis of Acryloyl Chloride in a Continuous-Flow System. **ChemSusChem**, v. 9, p. 1945–1952, 2016.

MUTHUKRISHNAN, M.; BASAVANAG, U. M. V.; PURANIK, V. G. The first ionic liquid-promoted Kabbe condensation reaction for an expeditious synthesis of privileged bis-spirochromanone scaffolds. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 22, p. 2643–2648, 2009.

- NADEEM, S. *et al.* The emergence of scholarly literature on physical/social distancing related to Coronavirus: A bibliometric analysis. **Journal of Public Health Research**, v. 10:2245, 2021.
- NASCIMENTO, A. M.; COSTA, F. C.; THIEMANN, O. H.; DE OLIVEIRA, D. C. R. Chromanones with leishmanicidal activity from *Calea uniflora*. **Zeitschrift fur Naturforschung**, v. 62, p. 353–356, 2007.
- NASCIMENTO, A. M. *et al.* Trypanocidal and antifungal activities of p - hydroxyacetophenone derivatives from *Calea uniflora* (Heliantheae, Asteraceae). **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 56, n. 5, p. 663–669, 2004.
- NAVEDA, L. A. B. *et al.* Epidemiologic aspects of canine visceral leishmaniasis in Pedro Leopoldo district, Minas Gerais, 2003. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 6, p. 988–993, 2015.
- NEGERA, E. *et al.* Outbreak of cutaneous leishmaniasis in Silti woreda, Ethiopia: risk factor assessment and causative agent identification. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 102, p. 883–890, 2008.
- NEISES, B.; STEGLICH, W. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 17, n. 7, p. 522–524, 1978.
- NIBBS, A. E.; SCHEIDT, K. A. Asymmetric Methods for the Synthesis of Flavanones, Chromanones, and Azaflavanones. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 3, p. 449–462, 2012.
- NICOLAU-TORRES, V. R. *et al.* Phytochemical investigation, antinociceptive activity and cytotoxicity of crude extracts of *Calea uniflora* Less. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 10, n. 39, p. 695–704, 2016.
- OLIVEIRA, C. C. G. *et al.* Changing epidemiology of American cutaneous leishmaniasis (ACL) in Brazil: a disease of the urban – rural interface. **Acta Tropica**, v. 90, p. 155–162, 2004.
- OLIVEIRA, E. F. DE. *et al.* Monthly Distribution of Phlebotomine Sand Flies, and Biotic and Abiotic Factors Related to Their Abundance, in an Urban Area to Which Visceral Leishmaniasis Is Endemic in Corumba. **PLoS ONE**, v. 11, n. 10, p. 1–17, 2016.
- OLIVEIRA, T. N. A. *et al.* Diagnosis and epidemiology of canine leishmaniasis in southeastern Bahia, Brazil. **Genetics and Molecular Research**, v. 15, n. 3, p. 1–10, 2016.
- OPAS. Leishmaniasis in the Americas: Treatment recommendation. Pan American Health Organization. 2015. Disponível em: <[http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/7704/9789275117521\\_eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y](http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/7704/9789275117521_eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y)>. Acesso em: 15/6/2020.
- OPAS. Preventive chemotherapy for neglected infectious diseases: Manual for the design and use of record sheets. Pan American Health Organization. 2017. Disponível em:

<<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34495/9789275119839-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 15/6/2020.

OPAS. Manual de procedimientos para la vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas. Organización Panamericana de la Salud. 2019. Disponível em: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50524/9789275320631\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50524/9789275320631_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em: 15/6/2020.

ORGANIC CHEMISTRY PORTAL. OSIRIS Property Explorer. Disponível em: <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>. Acesso em: 21/7/2022.

PAUL, S.; GUPTA, M. Selective fries rearrangement catalyzed by zinc powder. **Synthesis**, n. 11, p. 1789–1792, 2004.

PELLISSARI, D. M.; CECHINEL, M. P.; SOUSA-GOMES, M. L. DE; LIMA JÚNIOR, F. E. F. DE. Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 20, n. 1, p. 107–110, 2011.

PEREZ, T. D. *et al.* Prevalence of American Trypanosomiasis and Leishmaniasis in Domestic Dogs in a Rural Area of the Municipality of São João Do Piauí, Piauí State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, v. 58, n. 2, p. 79, 2016.

PHAKEOVILAY, C. *et al.* Antileishmanial Compounds Isolated from Psidium Guajava L. Using a Metabolomic Approach. **Molecules**, v. 24, n. 4536, p. 1-13, 2019.

PICCIRILLO, E.; AMARAL, A. T. Busca virtual de compostos bioativos: conceitos e aplicações. **Química Nova**, v. 41, n. 6, p. 662–677, 2018.

PIMENTEL, D. D. S. *et al.* Short Communication Prevalence of zoonotic visceral leishmaniasis in dogs in an endemic area of Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 48, n. 4, p. 491–493, 2015.

RAJASEKARIAH, G. R. *et al.* A Novel Exo-antigen-based ELISA for the Detection of Canine Leishmaniasis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 78, n. 4, p. 616–623, 2008.

RAKSHANPOUR, A.; MOHEBALI, M.; AKHOUNDI, B.; RAHIMI, M. T. Serological Survey and Associated Risk Factors of Visceral Leishmaniasis in Qom Province, Central Iran. **Iranian Journal of Public Health**, v. 43, n. 1, p. 50–55, 2014.

RAMOS, L. S. *et al.* Popular medicinal uses of *Calea uniflora* Less. (Asteraceae) and its contribution to the study of Brazilian medicinal plants. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 88, n. 4, p. 2319–2330, 2016.

RAMOS, W. R. *et al.* Anthropogenic effects on sand fly (Diptera: Psychodidae) abundance and diversity in an Amazonian rural settlement, Brazil. **Acta Tropica**, v. 139, p. 44–52, 2014.

RATH, S. *et al.* Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: Estado da arte. **Química Nova**, v. 26, n. 4, p. 550–555, 2003.

REVEIZ, L. *et al.* Interventions for American Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis: A Systematic Review Update. **PLoS ONE**, v. 8, n. 4, p. e61843, 2013.

RIBEIRO, M. D.; FERRAUDO, A. S.; ZAIA, J. E.; ANDRADE, M. Sanitation conditions as an epidemiologic indicator for American Cutaneous Leishmaniasis in the Brazilian Southwestern Amazonia. **Vigilância Sanitária Em Debate-Sociedade Ciência & Tecnologia**, v. 5, n. 2, p. 64–71, 2017.

RODRIGUES, M. G. DE A. *et al.* The role of deforestation on American cutaneous leishmaniasis incidence: spatial-temporal distribution, environmental and socioeconomic factors associated in the Brazilian Amazon. **Tropical Medicine and International Health**, v. 24, n. 3, p. 348–355, 2019.

ROSARIO, I. N. G. *et al.* Evaluating the Adaptation Process of Sandfly Fauna to Anthropized Environments in a Leishmaniasis Transmission Area in the Brazilian Amazon. **Journal of Medical Entomology**, v. 54, n. 2, p. 450–459, 2017.

ROY, O. *et al.* Access to racemic and enantioenriched 3-methyl-4-chromanones: Catalysed asymmetric protonation of corresponding enolic species as the key step. **Tetrahedron**, v. 59, n. 48, p. 9641–9648, 2003.

LE RUTTE, E. A. *et al.* The potential impact of human visceral leishmaniasis vaccines on population incidence. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 7, p. 1–13, 2020.

LE RUTTE, E. A.; STRATEN, R. V.; OVERGAAUW, P. A. M. Veterinary Parasitology Awareness and control of canine leishmaniosis: A survey among Spanish and French veterinarians. **Veterinary Parasitology**, v. 253, n. January, p. 87–93, 2018.

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

SANTOS, D. M. F.; SEQUEIRA, C. A. C. On the electrosynthesis of sodium borohydride. **International Journal of Hydrogen Energy**, v. 35, n. 18, p. 9851–9861, 2015.

SANTOS, R. N. M. D. Produção científica: por que medir? o que medir? **Revista Digital de Biblioteconomia & Ciência da Informação**, v. 1, n. 1, p. 22–38, 2003.

SANTOS, S. S. *et al.* Searching for drugs for Chagas disease, leishmaniasis and schistosomiasis: a review. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 4, 2020.

SARTORI, G.; MAGGI, R. **Advances in Friedel-Crafts Acylation Reactions: catalytic and green processes**. 1<sup>o</sup> ed. Boca Raton, 2010.

SARTORI, G.; MAGGI, R. Use of Solid Catalysts in Friedel – Crafts Acylation Reactions †. **Chemical Reviews**, v. 106, p. 1077–1104, 2006.

SCHMIDT, N. G. *et al.* Biocatalysis Hot Paper Biocatalytic Friedel – Crafts Acylation and Fries Reaction. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, n. 26, p. 7615–7619,

2017.

SILVA, B. J. M. DA.; HAGE, A. A. P.; SILVA, E. O.; RODRIGUES, A. P. D. Medicinal plants from the Brazilian Amazonian region and their antileishmanial activity: a review. **Journal of Integrative Medicine**, v. 16, n. 4, p. 211–222, 2018.

SILVA; R. B. S. *et al.* Differentials in the epidemiological profile of canine visceral leishmaniasis in the semi-arid region of Paraíba, Brazil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 41, n. e06773, 2021.

SMS/DVS/GVE. Nota Técnica Conjunta de Leishmaniose Visceral Humana Nº03/SMS/DVS/GVE/2017. Disponível em: [http://www.pmf.sc.gov.br/arquivos/arquivos/pdf/02\\_10\\_2017\\_16.15.25.87248ebf4061d5b632f2fbce2f7e7b6c.pdf](http://www.pmf.sc.gov.br/arquivos/arquivos/pdf/02_10_2017_16.15.25.87248ebf4061d5b632f2fbce2f7e7b6c.pdf). Acesso em: 15/6/2020.

SOUSA, S. *et al.* Acta Tropica Seroepidemiological survey of Leishmania infantum infection in dogs from northeastern Portugal. **Acta Tropica**, v. 120, n. 1–2, p. 82–87, 2011.

SOUZA, W. DE. **Doenças negligenciadas**. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências. 2010. 56 p.

SRIVASTAVA, S.; SHANKAR, P.; MISHRA, J.; SINGH, S. Possibilities and challenges for developing a successful vaccine for leishmaniasis. **Parasites and Vectors**, v. 9, n. 1, p. 1–15, 2016.

TASLIMI, Y.; ZAHEDIFARD, F.; RAFATI, S. Leishmaniasis and various immunotherapeutic approaches. **Parasitology**, v. 145, p. 497–507, 2018.

TEMPONI, A. O. D. *et al.* Ocorrência de casos de leishmaniose tegumentar americana: uma análise multivariada dos circuitos espaciais de produção, Minas Gerais, Brasil, 2007 a 2011. **Cadernos de Saude Publica**, v. 34, n. 2, p. 1–14, 2018.

THOMAZ-SOCCOL, V. *et al.* Hidden danger: Unexpected scenario in the vector-parasite dynamics of leishmaniasis in the Brazil side of triple border (Argentina, Brazil and Paraguay). **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 4, p. 1–25, 2018.

TIETZE, L.F.; BEIFUSS, U. International Edition in English Sequential Transformations in Organic Chemistry: **Angewandte Chemie**, v. 32, n. 2, 1993.

ULIANA, S. R. B.; TRINCONI, C. T.; COELHO, A. C. Chemotherapy of leishmaniasis: Present challenges. **Parasitology**, v. 145, n. 4, p. 464–480, 2018.

UNITING TO COMBAT NEGLECTED TROPICAL DISEASES. London Declaration on Neglected Tropical Diseases. Disponível em: <[https://unitingtocombatntds.org/wp-content/uploads/2017/11/london\\_declaration\\_on\\_ntds.pdf](https://unitingtocombatntds.org/wp-content/uploads/2017/11/london_declaration_on_ntds.pdf)>. Acesso em: 21/5/2020.

URANW, S. *et al.* An outbreak investigation of visceral leishmaniasis among residents of Dharan town, eastern Nepal, evidence for urban transmission of Leishmania donovani. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 1, p. 1, 2013.

- URSINE, R. L. *et al.* Human and canine visceral leishmaniasis in an emerging focus in Araçuaí, Minas Gerais: spatial distribution and socio-environmental factors. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 111, n. 8, p. 505–511, 2016.
- VARJÃO, B.M. *et al.* Spatial distribution of canine *Leishmania infantum* infection in a municipality with endemic human leishmaniasis in Eastern Bahia, Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 30, n. 2, p. e022620, 2021.
- VIEIRA, A. C. S. *et al.* Leishmanicidal activity of Morita - Baylis – Hillman adducts. **Parasitology Research**, v. 121, p. 751–762, 2022.
- VILELA, M. L.; AZEVEDO, C. G.; CARVALHO, B. M.; RANGEL, E. F. Phlebotomine fauna (diptera: Psychodidae) and putative vectors of leishmaniasis in impacted area by Hydroelectric Plant, State of Tocantins, Brazil. **PLoS ONE**, v. 6, n. 12, p. 1–7, 2011.
- VOLPEDO, G. *et al.* Determinants of Innate Immunity in Visceral Leishmaniasis and Their Implication in Vaccine Development. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2021.
- VRANÍKOVÁ, B.; GAJDZIOK, J. Bioavailability and factors influencing its rate. **Ceska Slov Farm**, v. 64, n. 1–2, p. 7–13, 2015.
- XIMENES, M. F. F. D. M. *et al.* Distribution of Phlebotomine Sand Flies (Diptera: Psychodidae) in the State of Rio Distribution of Rio Grande do Norte, Brazil. **Journal of Medical Entomology**, v. 37, p. 162-169, 2000.
- WAITZ, Y.; PAZ, S.; MEIR, D.; MALKINSON, D. Effects of land use type, spatial patterns and host presence on *Leishmania tropica* vectors activity. **Parasites & Vectors**, v. 12, n. 320, p. 1–11, 2019.
- WERNECK, G. L. *et al.* The burden of *Leishmania chagasi* infection during an urban outbreak of visceral leishmaniasis in Brazil. **Acta Tropica**, v. 83, p. 13–18, 2002.
- WHO. La lutte contre les leishmanioses. Organisation mondiale de Santé. 2010. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44634/WHO\\_TRS\\_949\\_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44634/WHO_TRS_949_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em: 15/6/2020.
- WHO. Global leishmaniasis update, 2006–2015: a turning point in leishmaniasis surveillance. , v. 92, n. 557–572, 2017. Disponível em: [https://www.who.int/leishmaniasis/resources/who\\_wer9238/en/](https://www.who.int/leishmaniasis/resources/who_wer9238/en/). Acesso em: 15/6/2020.
- WHO. Recognizing neglected tropical diseases through changes on the skin. A training guide for front-line health workers. 2018. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272723/9789241513531-eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 15/6/2020.
- WHO. What is leishmaniasis? 2019. Disponível em: <https://www.who.int/leishmaniasis/disease/en/>. Acesso em: 29/1/2020a.
- WHO. Neglected zoonotic diseases. 2019. Disponível em:

<[https://www.who.int/neglected\\_diseases/zoonoses/infections\\_more/en/](https://www.who.int/neglected_diseases/zoonoses/infections_more/en/)>. Acesso em: 29/1/2020b.

WHO. Leishmaniasis. 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/leishmaniasis/disease/en/>>. Acesso em: 29/1/2020c.

WHO. Visceral leishmaniasis: WHO publishes validation document as countries approach elimination. 2019. Disponível em: <[https://www.who.int/neglected\\_diseases/news/Visceral\\_leishmaniasis\\_WHO\\_publishes\\_validation\\_document/en/](https://www.who.int/neglected_diseases/news/Visceral_leishmaniasis_WHO_publishes_validation_document/en/)>. Acesso em: 14/12/2020d.

WHO. Visceral leishmaniasis elimination: intensifying surveillance to overcome last-mile challenges in Nepal. 2019. Disponível em: <[https://www.who.int/neglected\\_diseases/news/VL-Nepal-intensifying-surveillance-overcome-last-mile-challenges/en/](https://www.who.int/neglected_diseases/news/VL-Nepal-intensifying-surveillance-overcome-last-mile-challenges/en/)>. Acesso em: 14/2/2020e.

WHO. Leishmaniasis. 2020. Diagnosis, detection and surveillance. Disponível em: <<https://www.who.int/leishmaniasis/surveillance/en/>>. Acesso em: 23/5/2020a.

WHO. Box 1. Recommended treatment regimens for visceral leishmaniasis, ranked by preference. 2020. Disponível em: <[https://www.who.int/leishmaniasis/research/978924129496\\_pp67\\_71.pdf?ua=1](https://www.who.int/leishmaniasis/research/978924129496_pp67_71.pdf?ua=1)>. Acesso em: 23/5/2020b.

WHO. Leishmaniasis. Key facts. 2022. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>>. Acesso em: 01/08/2022.

WU, Q.; DOHNAL, V.; KU, K.; YUAN, Z. Trichothecenes: Structure-Toxic Activity Relationships. **Current Drug Metabolism**, v. 14, n. 3, p. 641–660, 2013.

YU, L-R.; STEWART, N.A.; VEENSTRA, T. D. **Essentials of Genomic and Personalized Medicine**. 1 ed. 2010. p. 89–96

ZAMAN, G. S. *et al.* Structure activity evaluation and computational analysis identify potent, novel 3-benzylidene chroman-4-one analogs with anti-fungal, anti-oxidant, and anti-cancer activities. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 47, n. 9, p. 1459–1468, 2021.

ZEYNIZADEH, B.; TARIFEH, B. Wet THF as a Suitable Solvent for a Mild and Convenient Reduction of Carbonyl Compounds with NaBH<sub>4</sub>. **Bulletin of the chemical Society of Japan**, v. 315, p. 307–315, 2005.

ZHONG, Y.-L.; BORUTA, D. T.; GAUTHIER, D. R.; ASKIN, D. An efficient synthesis of 4-chromanones. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 38, p. 4824–4826, 2011.

**ANEXO**

## **ANEXO A - MEMORIAL DESCRITIVO**

Iniciei minha trajetória acadêmica no ano de 2008, no curso de farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). Escolhi o curso de farmácia após verificar as áreas de atuação do farmacêutico, sendo atraída pela área do conhecimento em medicamentos e análises clínicas.

Quando iniciei, não fazia ideia do universo da pesquisa desenvolvida no campus. Na verdade, eu não sabia como funcionavam grupos de pesquisa e que um acadêmico poderia estar envolvido no processo. Sempre imaginei o mundo da pesquisa como algo distante, semelhante ao que via nos canais de comunicação: cientistas nos seus laboratórios no exterior divulgando seus achados.

Após um ano estudando as disciplinas do curso de farmácia, cada vez mais me encantava pelo meio farmacêutico, tendo a certeza que tinha feito a escolha certa, pois, inicialmente, tinha dúvidas se deveria cursar farmácia ou fisioterapia.

Foi em 2009 que descobri o universo das plantas medicinais. Tive a oportunidade de fazer parte do Grupo de Extensão e Pesquisa em Plantas Mediciniais (GEPPLAM) e participar como bolsista de iniciação científica com auxílio financeiro do Fundo de Apoio à Manutenção e ao Desenvolvimento da Educação Superior (FUMDES). Nesse projeto, as minhas atividades se dividiam em dois espaços: o Laboratório de Plantas Mediciniais (LaPlaM), coordenado pela prof. Dra. Patrícia de Aguiar Amaral, e o projeto de extensão Fitoterapia Racional: aspectos etnobotânicos, taxonômicos, agroecológicos e terapêuticos, coordenado pela professora Dra. Angela Erna Rossato.

No LaPlaM eram realizadas pesquisas nas áreas de fitoquímica, toxicologia e etnobotânica. Comecei a vivenciar o espaço do laboratório, conhecer materiais, manipular reagentes, produzir extratos, fazer tinturas, extrair óleo essencial de plantas, o que me encantava a cada dia! Ainda, comecei a aprender a fazer buscas de artigos científicos em bases de dados e compartilhar essas informações com o meu grupo nos seminários que fazíamos semanalmente.

No projeto de extensão, comecei a conhecer as literaturas científicas que certificam o uso racional das plantas medicinais. Elaborava materiais sobre a planta medicinal estudada a cada mês pelo projeto em colaboração com a Pastoral da Saúde.

Ser membro desse grupo me oportunizou a participação em eventos científicos, onde apresentei trabalhos referentes aos nossos resultados. Participei a cada ano da Semana

de Ciência e Tecnologia da UNESCO, Jornada Acadêmica do curso de Farmácia e também da Jornada Catarinense de Plantas medicinais (Florianópolis e Criciúma). Além disso, comecei a desenvolver habilidades de falar em público ao apresentar os nossos resultados.

Em 2012, participei da realização da obra intitulada: Fitoterapia Racional: Aspectos etnobotânicos, taxonômicos, agroecológicos e terapêuticos, sob organização de Angela Erna Rossato, Melânia de Mattia Pierini, Patrícia de Aguiar Amaral, Roberto Recart dos Santos e Vanilde Citadini-Zanette. Nesse livro, fui co-autora em três capítulos sobre três plantas medicinais. Além disso, ajudei no processo de organização do livro e formatação.

Ainda nesse ano de 2012, no final da graduação, escolhi fazer meu trabalho de conclusão de curso com a planta medicinal *Cunila microcephala*, espécie já estudada pelo nosso grupo de pesquisa. Realizei a extração do óleo essencial e avaliei a sua atividade antimicrobiana. Esta etapa da pesquisa, aliada à colaboração com outro laboratório da UNESCO, culminou posteriormente na publicação do artigo: “Preliminary investigation on phytochemical composition and biological activity of *Cunila microcephala* Benth”- Journal of Medicinal Plant Research, 2014, sob autoria de Felisbino, A. S., Borges, M. S., Leffa, D. D., Cardoso, P. S., Pich, C.T., Andrade, V. M. e Amaral, P. A.

Ao concluir a graduação, eu tinha a certeza que queria continuar trabalhando na área da pesquisa e realizar o mestrado. Ingressei em 2013 no Programa de pós-graduação em ciências Ambientais (PPGCA), onde continuei sob orientação da professora Patrícia de Aguiar Amaral e fui co-orientada pela professora Dra. Vanilde Citadini-Zanette. Minha pesquisa foi desenvolvida na área de etnobotânica, uma das linhas de pesquisa do LaPlaM. Neste período eu dividia minhas atividades no LaPlaM e como farmacêutica responsável técnica de uma farmácia de dispensação. Após 8 meses do início do mestrado, consegui bolsa de pesquisa pela Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do estado de Santa Catarina (FAPESC), e então foi possível dedicar minhas atividades exclusivamente ao laboratório. Os frutos da minha pesquisa de mestrado resultaram na publicação de um livro e um artigo, respectivamente:

-BORGES, M. S. (Org); AMARAL, P. A. (Org.) ; CITADINI-ZANETTE, V. (Org.). O Quintal Medicinal de Dona Maria: plantas medicinais utilizadas para o tratamento de doenças respiratórias. 1. ed. Criciúma: Ediunes, 2021. v. 1. 152p

-BORGES, M. S.; FREITAS, M. D.; CARDOSO, P. S.; CITADINI-ZANETTE, V.; DALBO, S. ; AMARAL, PATRÍCIA, A. Ethnobotanical study of selected medicinal plants used for the treatment of respiratory diseases in Southern Brazil. Journal of Medicinal Plant Research, v. 15, p. 22-34, 2021.

Ao concluir o mestrado, em 2015, comecei a trabalhar como farmacêutica responsável técnica em uma farmácia de dispensação. Nesse mesmo ano, ingressei como docente do curso de farmácia da UNESC, o que foi motivo de muita felicidade, visto que foi onde fiz a minha formação, conhecia todo o corpo docente e a estrutura da instituição.

Por ter feito o estágio docente do mestrado na área de química orgânica sob supervisão da minha orientadora, comecei a lecionar esta disciplina no curso, assim como química geral e química experimental. Em 2016, em virtude da minha experiência profissional na área de dispensação de medicamentos, comecei a orientar estágios, lecionar a disciplina de atenção farmacêutica e orientar trabalhos de conclusão de curso. Minhas atribuições no curso de farmácia foram aumentando com o passar dos anos, também me tornei coordenadora do serviço de farmácia das clínicas integradas e integrante do Núcleo Docente Estruturante (NDE).

Com a minha carreira de docente em desenvolvimento e vendo a necessidade de continuar meus estudos, iniciei o doutorado em 2018 no PPGCA. Nesta fase, optei por uma temática voltada à química, visto que queria aprofundar meus conhecimentos nesta área que já lecionava. No doutorado, fui contemplada com a bolsa de pesquisa proveniente do Programa de Bolsas Universitárias de Santa Catarina-UNIEDU/FUMDES.

Pensando em uma temática que envolvesse química aliada às questões ambientais, decidi fazer minha pesquisa na área de síntese de compostos com vistas à atividade leishmanicida. Escolhi a leishmaniose como foco de investigação pois a literatura aponta que essa doença tem envolvimento no âmbito da saúde e meio ambiente; ainda, os dados da literatura mostravam que a doença estava expandindo para diferentes ambientes urbanos, sendo anteriormente a doença considerada tipicamente de meios rurais.

Outro ponto que corroborou a escolha da temática, foi que à época havia uma pesquisa sendo desenvolvida em nosso laboratório com a síntese de cromanonas do tipo *Calea* spp., desenvolvida pela minha colega, Dra. Paula da Silva Cardoso. Os resultados apontaram análogos de cromanonas com potencial atividade leishmanicida.

Portanto, unindo essas informações, foi construída a temática da minha tese: “Disseminação da leishmaniose em ambientes urbanos e síntese de análogos de cromanonas com potencial para a atividade leishmanicida”. Como fruto da pesquisa, uma etapa foi aceita para publicação recentemente em periódico internacional:

-BORGES, M. S.; NIERO, L. B. ; ROSA, L. D. S. ; CITADINI-ZANETTE, V.; ELIAS, G. A.; AMARAL, P.A. Factors associated with the expansion of leishmaniasis in

urban areas: a systematic and bibliometric review (1959 to 2021). *Journal of Public Health Research*, 2022.

Muitas mudanças sobre a minha tese ocorreram nesses quatro anos e meio. Diversas questões tiveram que ser repensadas e adaptadas visando o cumprimento dos objetivos. Hoje, vendo os desafios enfrentados, entendo que tudo faz parte do processo da formação. No que se refere às publicações e participações em eventos científicos, pontuei essencialmente os principais, mas outros fazem parte dos frutos da minha carreira na ciência.

Diante do que foi destacado acima neste memorial descritivo, acerca dos aspectos mais relevantes da minha trajetória acadêmica, considero que a vivência na pesquisa me permitiu a formação muito além das minhas expectativas. Costumo dizer aos meus alunos que a vivência na pesquisa é como se fosse uma construção acadêmica paralela à graduação, uma vivência que só pode ser descrita por quem experimenta.

Tenho a certeza que a formação como doutora continuará abrindo portas e contribuiu para o momento profissional que estou vivendo hoje. Além de atuar na pesquisa, extensão e na docência, a gestão faz parte da minha função atual como coordenadora adjunta do curso de farmácia.

Finalmente, termino a escrita deste memorial tendo a certeza que a pesquisa pode impactar e transformar vidas, como fez com a minha! Hoje sou imensamente feliz pelos caminhos que escolhi percorrer. Além da vida profissional como farmacêutica, professora e pesquisadora, sou mãe da pequena Laura, que neste momento em que escrevo, está com 31 semanas de vida no meu ventre. No início de outubro ela chegará a este mundo. Dizem que vou experimentar o amor mais lindo e puro que existe, e eu estou totalmente disposta a ensinar a ela tudo o que tenho aprendido nessa linda trajetória da vida!