



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL

DAIANE SANTOS LIMA

**O USO DE COMPOSTOS NATURAIS DE ORIGEM VEGETAL NO TRATAMENTO
DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR: UMA ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA.**

FORTALEZA

2021

DAIANE SANTOS LIMA

**O USO DE COMPOSTOS NATURAIS DE ORIGEM VEGETAL NO TRATAMENTO
DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR :UMA ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Profa. Dra. Ticiane Monteiro Abreu.

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- L697u Lima, Daiane Santos.
O uso de compostos naturais de origem vegetal no tratamento da leishmaniose tegumentar : uma análise bibliográfica / Daiane Santos Lima. – 2021.
31 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Curso de Ciências Biológicas, Fortaleza, 2021.
Orientação: Profa. Dra. Ticiano Monteiro Abreu.
1. Leishmaniose tegumentar. 2. Compostos naturais. 3. Tratamento. I. Título.

CDD 570

DAIANE SANTOS LIMA

**O USO DE COMPOSTOS NATURAIS DE ORIGEM VEGETAL NO TRATAMENTO
DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR: UMA ANÁLISE BIBLIOGRÁFICA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Profa. Dra. Ticiano Monteiro Abreu.

Aprovada em: 31/08/2021.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Ticiano Monteiro Abreu (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dra. Naya Lúcia de Castro Rodrigues

Me. Anderson Gomes Agostinho
Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

A Deus.

Glória, Agatha e Chagas.

AGRADECIMENTOS

Sou grata a minha família, a minha orientadora professora Ticiania por suas contribuições a pesquisa que norteia este trabalho, bem como as considerações da banca examinadora.

Grata também a UFC por me proporcionar momentos de aprendizagem acadêmica e principalmente de formação cidadã em tempos que o individualismo impera na sociedade!

VIVA A CIÊNCIA!! VACINA SALVA VIDAS!!! NEGACIONISMO MATA!

RESUMO

A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença negligenciada causada por protozoários do gênero *Leishmania*, sendo encontrada em todo o mundo. Os fármacos utilizados no tratamento dessa doença causam efeitos adversos nos indivíduos infectados e, por consequência disso, há dificuldades na continuidade da terapia. Entretanto, as plantas se mostram como alternativas para o efetivo tratamento das leishmanioses. Assim, o objetivo deste trabalho foi realizar uma análise bibliográfica, a fim de analisar os compostos naturais de origem vegetal relatados na literatura com potencial uso para o tratamento dessa parasitose. Para tanto, foram realizadas pesquisas em bases de dados científicos (Google acadêmico, Science Direct, Scielo e Pubmed, Ministério da Saúde e Governo do Estado do Ceará) na busca de publicações que descreviam o uso e as implicações de compostos naturais de origem vegetal e suas moléculas biologicamente ativas, excluindo os compostos de origem animal, numa escala temporal de 18 anos (2003-2021). No período analisado, foram selecionados 25 artigos, 1 trabalho de conclusão de curso, 1 tese de doutorado e 1 dissertação de mestrado, para as análises. Dentre estes, os compostos naturais de origem vegetal mais estudados foram os alcaloides, terpenos, óleos e flavonoides, que apresentaram atividade leishmanicida contra formas amastigotas e promastigotas de *Leishmania sp.*, com mecanismos de ação semelhantes. Apesar dos relatos, as pesquisas existentes ainda apontam a necessidade de estudos mais específicos para a melhor compreensão desses mecanismos de ação, para a futura aplicação no tratamento da leishmaniose tegumentar.

Palavras-chave: Leishmaniose tegumentar. Compostos naturais. Tratamento.

ABSTRACT

Tegumentary leishmaniasis (TL) is a neglected disease caused by protozoa of the *Leishmania* genus, found all over the world. The drugs used to treat this disease cause adverse effects in infected individuals and, as a result, there are difficulties in continuing the therapy. However, plants show themselves as alternatives for the effective treatment of leishmaniasis. Thus, the objective of this study was to carry out a bibliographic analysis in order to analyze the natural compounds of plant origin reported in the literature with potential use for the treatment of this parasitosis. To this end, research was carried out in scientific databases (academic Google, Science Direct, Scielo and Pubmed, Ministry of Health and Ceará Government) in search of publications describing the use and implications of natural compounds of plant origin and its biologically active molecules, excluding animal compounds, on a time scale of 18 years (2003-2021). In the period analyzed, 25 articles, 1 course conclusion work, 1 doctoral thesis and 1 master's dissertation were selected for analysis. Among these, the most studied natural compounds of plant origin were alkaloids, terpenes, oils and flavonoids, which showed leishmanicidal activity against amastigote and promastigote forms of *Leishmania sp.*, with similar action mechanisms. Despite the reports, existing research still points to the need for more specific studies to better understand these mechanisms of action, for future application in the tegumentary leishmaniasis treatment.

Keywords: Tegumentary Leishmaniasis. Natural Compounds. Treatment.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Amastigotas (com flagelo internalizado) no interior de macrófago (A) e promastigotas (com flagelo externo) (B).....	10
Figura 2 - Ciclo biológico de <i>Leishmania sp</i>	11
Figura 3 - Número de casos notificados de LT no Ceará em 2019 e 2020.....	13
Figura 4 - Formas clínicas da LT.....	15

SUMÁRIO

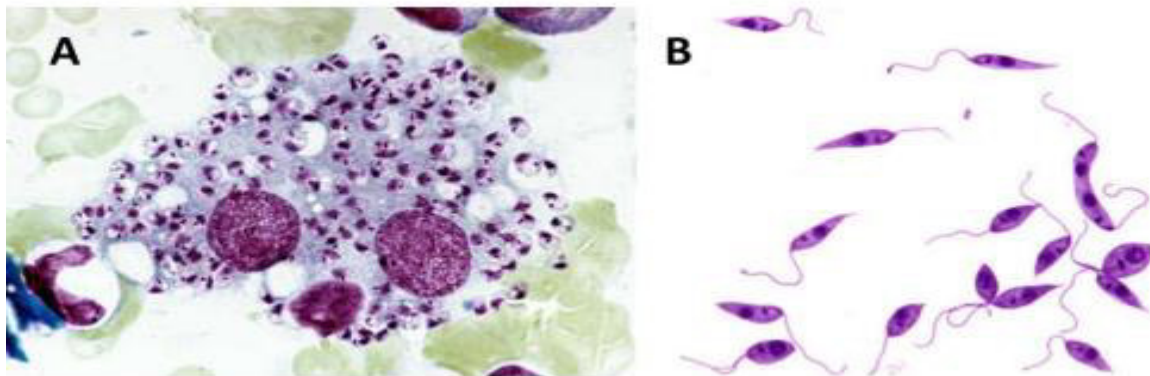
1	INTRODUÇÃO.....	10
1.1	Noções gerais das leishmanioses	10
1.2	Leishmaniose Tegumentar.....	14
1.3	Tratamento da leishmaniose tegumentar (LT).....	16
2	OBJETIVOS.....	19
2.1	Objetivos geral.....	19
2.2	Objetivos específicos.....	19
3	METODOLOGIA.....	20
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
4.1	Alcaloides.....	21
4.2	Terpenos e óleos essenciais	22
4.3	Flavonoides.....	24
5	CONCLUSÃO.....	26
	REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

1.1 Noções gerais das leishmanioses.

A leishmaniose é uma doença infectoparasitária causada por protozoários flagelados unicelulares do gênero *Leishmania*. Estes são heteroxenos e as principais formas encontradas nos hospedeiros, conforme ilustradas na figura 1, são: amastigota, encontradas nas células do sistema fagocítico mononuclear dos hospedeiros vertebrados, e promastigota, localizadas na luz do trato digestivo dos hospedeiros invertebrados (vetores), que são flebotomíneos fêmeas (BAZILA; SOARES, 2020; FREITAS; MARCILI, 2020). Dois gêneros de vetores pertencentes à Ordem Diptera são importantes para a epidemiologia da leishmaniose no mundo: *Lutzomyia*, vetores na América; e *Phlebotomus*, vetores no Velho Mundo (MITROPOULOS; KONIDAS; DURKIN-KONIDAS, 2010).

Figura 1 – Amastigotas (com flagelo internalizado) no interior de macrófago (A) e promastigotas (com flagelo externo) (B).

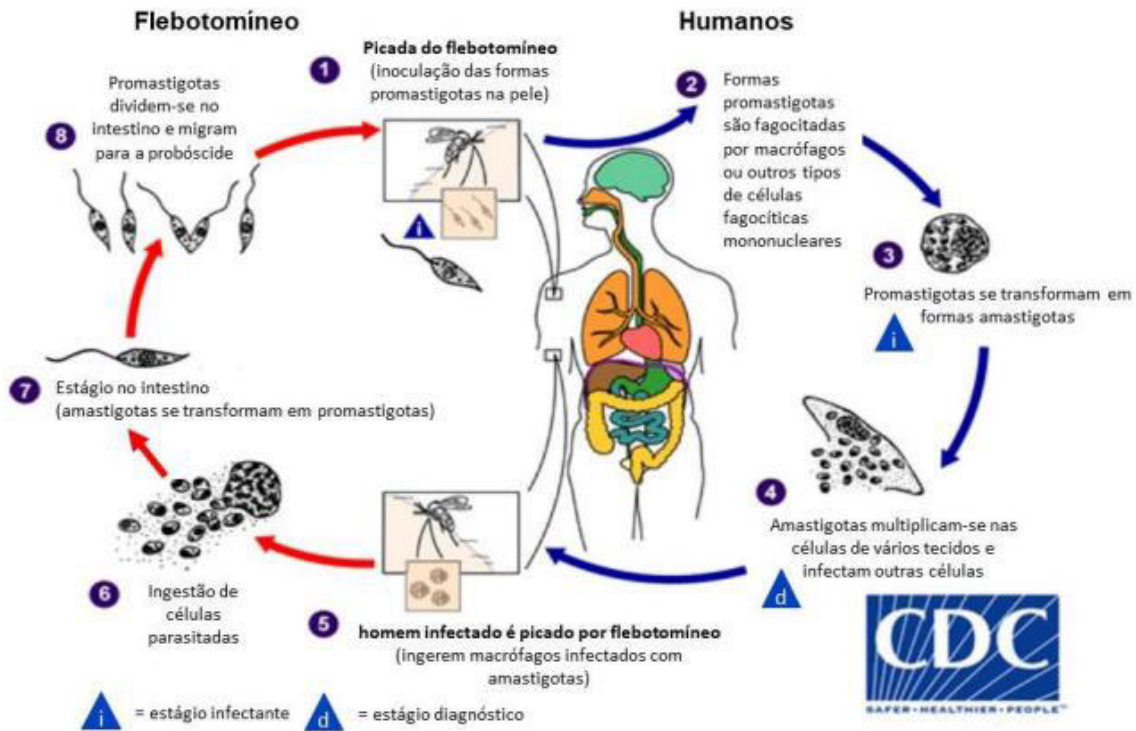


Fonte: www.cpqr.fiocruz.br/texto-completo/T_107.pdf

O ciclo biológico desse parasito é bem definido (FIGURA 2). Ao ingerir sangue do hospedeiro infectado, o flebotomíneo fêmea adquire as formas amastigotas que, dentro da membrana peritrófica, transformam-se em formas promastigotas e multiplicam-se ativamente no intestino do inseto vetor. Neste, passam pela metaciclogênese, deixando de reproduzir-se e tornando-se promastigotas metacíclicas infectantes. Estas migram para a faringe e cavidade bucal do inseto vetor. Quando o vetor infectado se alimenta do sangue de um humano ou de outro mamífero, injeta as formas infectantes promastigotas metacíclicas e estas são

fagocitadas pelas células do sistema fagocítico-mononuclear (SFM) do hospedeiro vertebrado, onde se transformam em amastigotas (LIESE; SCHLEICHER; BOGDAN, 2008).

Figura 2 - Ciclo biológico de *Leishmania sp.*



Fonte: Bergmann (2019).

No interior das células, as amastigotas reproduzem-se por fissão binária e a multiplicação dos parasitos pode progredir até o rompimento da célula, liberando as amastigotas, que poderão infectar outras células fagocíticas, dando continuidade ao ciclo (BAÑULS; HIDE; PRUGNOLE, 2007). As formas amastigotas liberadas na lise invadem outros macrófagos teciduais ou infectam extensivamente o sistema reticulo-endotelial, dependendo da espécie de *Leishmania* (CHEUKA *et al.*, 2017). Os parasitos podem, portanto, acometer a pele, com úlceras, e os linfonodos regionais, causando a leishmaniose tegumentar (LT), ou manifestarem-se como uma doença sistêmica, que é a leishmaniose visceral (LV), que pode ser fatal (ALVES *et al.*, 2013).

As leishmanioses são doenças encontradas em meio às condições de pobreza e às desigualdades sociais nos países subdesenvolvidos. Os impasses entre os resultados das pesquisas realizadas e a falta de interesse das grandes empresas financiadoras dificultam o acesso dos infectados aos fármacos, vacinas e outras formas de tratamento (BENCHIMOL, 2019; LEITE *et al.*, 2020).

Essas doenças causam grandes problemas de Saúde Pública no Brasil, e, por isso, a Organização Mundial de Saúde (OMS) as colocaram como doenças que necessitam de prioridade em seu controle de propagação e infecção (OPAS, 2012). Para que essa enfermidade seja controlada são necessárias medidas de controle de vetores, tratamento e diagnóstico precoces dos doentes, e, no caso da leishmaniose visceral, a eliminação de cães infectados, uma vez que estes são reservatórios (REGO; JÚNIOR, 2021).

O controle vetorial pode ser realizado de várias formas entre as quais: mecânico, químico, biológico, genético e integral, no qual são utilizados mosquiteiros impregnados com inseticidas, juntamente com a borrifação intradomiciliar, permitindo que ocorra uma barreira física e química ao mesmo tempo, dificultando o contato entre vetor e hospedeiro e a morte daquele pelos inseticidas utilizados. Vale ressaltar que esta forma de controle não é reconhecida oficialmente pelo Ministério da Saúde do Brasil, porém, na África, na Turquia e em Papua Nova Guiné estudos de controle integral são utilizados no controle de flebotomíneos com o intuito de minimizar a propagação do vetor (BARBOSA, 2016). Ademais, faz-se necessário verificar legislações ambientais concernentes ao uso de compostos químicos, para que o manuseio seja realizado de forma sustentável, não causando impactos ambientais (ZUBEN, DONALISIO, 2016; WERNECK, 2016).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica as leishmanioses como doenças negligenciadas. Dentre estas, as leishmanioses ainda estão em crescimento e estão presentes na África, na Ásia, na Europa e na América. O Brasil ainda é o país na América do Sul com o maior número de casos tanto da forma tegumentar como da visceral, sendo que a tegumentar é a mais comum (COSTA, 2005; BENCHIMOL, 2019)

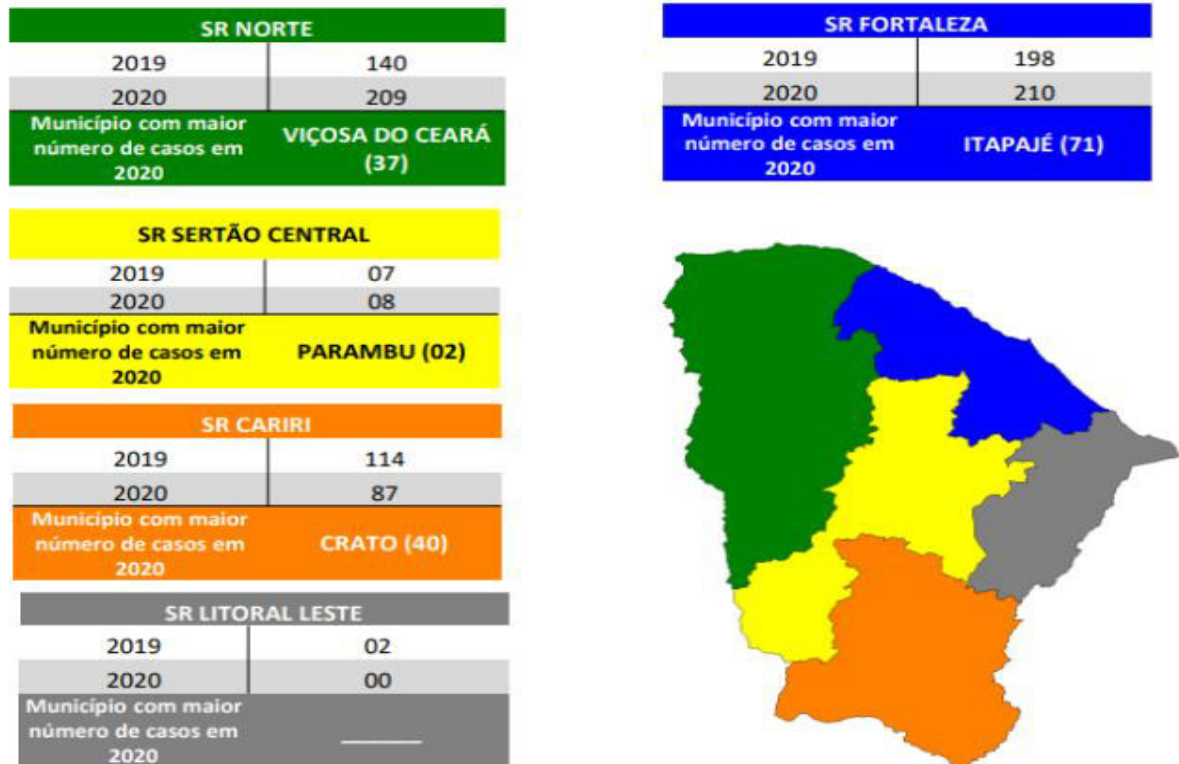
Em 2019, foram contabilizados 15.484 casos novos de LT no Brasil, uma doença que apresenta crescimento em todas as regiões brasileiras (VASCONCELOS *et al.*, 2018), com coeficiente de detecção de 7,37, considerando 100 mil habitantes. A maior parte dos casos, cerca de 42,8%, se encontra na região Norte. Dentre o quantitativo de casos notificados, 61,7% obtiveram a cura clínica, enquanto 1,9% abandonaram o tratamento com o registro de 19 óbitos. O perfil dos pacientes acometidos com essa patologia são, principalmente, homens com faixa etária de 20 a 49 anos (BRASIL, 2021; PEZENTE; BENEDETTI, 2019).

O padrão de transmissão da doença tem sofrido modificações com o decorrer do tempo. Inicialmente, apresentava-se como uma doença que acometia os animais silvestres e indivíduos em ambientes florestais. Atualmente, já podem ser encontrados casos em zonas rurais e periurbanas (QUINETE, 2013). Assim, a doença apresenta três perfis

epidemiológicos: silvestre, ocupacional ou lazer, e rural ou periurbano (COSTA, 2005; BRASIL, 2017). A transmissão em áreas florestais, tendo como reservatórios os animais silvestres, caracteriza o perfil silvestre. Outra forma de transmissão ocorre nas áreas de lazer ou relacionadas a atividades econômicas, caracterizando o perfil ocupacional ou de lazer. Por fim, o rural ou periurbano, ocorre por consequência do processo migratório. Neste, o vetor já apresenta maior adaptação aos peridomicílios, que é consequência dos impactos ambientais oriundos de ação antrópica, aproximando os vetores dos ambientes domiciliares, estabelecendo novos ciclos de transmissão (XAVIER; MENDES, ROSSI-BARBOSA, 2016).

Na região nordeste, o Ceará é um dos estados com maior frequência de casos de LT (OLIVEIRA; FERNANDES, 2014). De 2007 a 2020, foram notificados 9.224 casos em todas as Superintendências Regionais (SR), que são: Norte, Fortaleza, Sertão Central, Cariri e Litoral Leste. Essa divisão facilita o estudo dos casos notificados e as medidas de controle para evitar a disseminação da doença. Em território cearense, a SR Norte apresentou um maior quantitativo de aumento de casos (SESA, 2021), como ilustrado na figura 3.

Figura 3– Número de casos notificados de LT no Ceará em 2019 e 2020.



Fonte: SESA (2021).

Entre 2019 e 2020, foram contabilizados 462 e 514 casos, respectivamente, trazendo um acréscimo de 52 indivíduos acometidos pela doença neste período (SESA, 2021). É importante ressaltar que os números apresentados na figura 3 podem não representar a realidade encontrada na população, pois a demora na busca de auxílio médico traz dificuldades para a notificação de casos novos e o consequente tratamento de doentes (NEGRÃO; FERREIRA, 2014).

1.2 Leishmaniose tegumentar (LT)

É uma doença que fica restrita à pele e às mucosas, podendo causar grandes deformidades nos infectados. Os principais agentes etiológicos são: *Leishmania (Leishmania) amazonensis*; *Leishmania (Viannia) guyanensi* e *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Animais sinantrópicos são os seus reservatórios, que, ao serem picados por insetos infectados, adquirem a doença (CERUTTI *et al.*, 2017).

Quanto à manifestação clínica, a LT pode apresentar 4 diferentes formas (FIGURA 4): cutânea localizada, caracterizada por lesões na pele no local onde as formas promastigotas infectantes são inoculadas, ocorrendo a formação de úlceras rasas, com bordas elevadas em moldura, fundo granulomatoso, com ou sem exsudato e, em geral, são indolores; mucocutânea, que é a forma mais agressiva e multilante, caracterizada por infiltração celular, ulceração e destruição das mucosas do nariz, boca, faringe e laringe; cutânea disseminada, que ocorre, principalmente, em indivíduos imunossuprimidos, sendo caracterizada pela presença de várias lesões papulares e acneiformes distribuídas em diversas regiões do corpo; e cutânea difusa, caracterizada por diversas lesões nodulares com grande carga parasitária, ocorrendo em indivíduos anérgicos (BADARÓ; DINIZ, 2019; MINODIER; PAROLA, 2007; SILVEIRA, 2009).

Figura 4 - Formas clínicas da LT.

(A)



Forma clínica cutânea localizada.

(B)



Forma clínica mucocutânea.

(C)



Forma clínica cutânea disseminada.

(D)



(E)



Forma clínica cutânea difusa.

(F)



O diagnóstico da LT é baseado em critérios clínicos e epidemiológicos, que é complementado com exames laboratoriais, dentre os quais: o exame parasitológico, o histopatológico e o imunológico. Atualmente, o mais utilizado é o parasitológico com a realização de cultura dos parasitos e o “imprint”, no qual é realizada uma pesquisa direta com escarificação da borda da lesão cutânea (biópsia), com posterior impressão em lâmina. O uso do material colhido na biópsia pode ser utilizado *in vitro* (fragmentos oriundos da escarificação da borda da lesão) e *in vivo* (com inoculação em animais, principalmente, hamster). A amostra analisada pelo exame histopatológico é caracterizada pela presença de granulomas com infiltrado linfoplasmocitário, necrose e hiperplasia. No exame imunológico, o teste intradérmico (Intradermoreação de Montenegro) avalia a resposta de hipersensibilidade celular tardia e é um teste sensível, de baixo custo e pouco invasivo. (BRASIL, 2017).

Após o diagnóstico, um maior acesso às unidades básicas de saúde para o tratamento deve ser ampliado em trabalho conjunto com os estados e o governo federal. Porém, devido aos impasses encontrados para a realização de um trabalho articulado, muitas vezes, o tratamento é interrompido (BRASIL, 2019). A privação social é outro motivo que traz dificuldade para o tratamento de infectados, pois a negação na busca do atendimento médico adequado, as más condições de moradia, de nutrição e educacional em regiões subdesenvolvidas são fatores que propiciam esta situação (OLIVEIRA, 2018).

1.3 Tratamento da leishmaniose tegumentar

A terapia tem sido baseada, principalmente, no uso de compostos antimoniais pentavalentes, dos quais o Glucantime[®] (N-metil antimoniato de meglumina) é o único utilizado no Brasil. O uso desses fármacos ainda não é satisfatório, uma vez que são administrados intravenosamente ou intramuscularmente e que podem ainda provocar vários efeitos adversos, como artralgia, mialgia, dor abdominal, náuseas, cefaleia, cardiotoxicidade e elevação das enzimas hepáticas e pancreáticas (POLONIO, EFFERTH, 2008). Vale ressaltar que pacientes imunossuprimidos e gestantes não podem fazer uso deste medicamento. A anfotericina B é um antifúngico, utilizado como segunda opção, quando os pacientes não respondem ao tratamento com os compostos antimoniais pentavalentes ou quando se torna inviável sua utilização pelas características clínicas do paciente (GONTIJO; CARVALHO, 2003).

Diante disso, diversas pesquisas continuam sendo realizadas na busca de encontrar novos medicamentos que sejam eficazes com menos efeitos adversos, além de serem mais acessíveis, uma vez que os medicamentos utilizados no tratamento da LT ainda são muito restritos e medidas para facilitar o maior alcance de pessoas ao tratamento são necessárias (ALMEIDA; SANTOS, 2011). Dessa forma, a extração de moléculas provenientes de plantas se mostra promissora, pois são compostos que apresentam uma variabilidade química (estrutural e funcional), uma vez que permitem uma maior flexibilidade e adaptação do vegetal ao estresse ambiental (BARROS *et al.*, 2021).

As reações químicas oriundas do metabolismo vegetal produzem metabólitos primários e secundários. As proteínas, lipídeos e carboidratos são exemplos de moléculas primárias necessárias para o funcionamento vital da célula. Os secundários são caracterizados pelo baixo peso molecular e podem ser produzidos pelo metabolismo da glicose. Os alcaloides, os fenóis e os terpenoides são as classes de compostos secundários mais importantes, os quais produzem ainda vários outros compostos que incluem os flavonóides, taninos, terpenos e outros (LUNA, 2019).

Essa biodiversidade encontrada na natureza pode ser utilizada como fonte de compostos com atividade antiparasitária, por desarranjo da membrana e indução de apoptose em formas amastigotas e promastigotas de *Leishmania sp.*, bem como estímulo na produção de espécies reativas de oxigênio nos macrófagos. Como exemplo, têm-se os alcaloides extraídos das cascas de caule de uma família de angiospermas conhecida como Rutaceae, os triterpenos, de folhas de Moraceae, os flavonoides extraídos da família Leguminosae, entre outras (HELLMANN *et al.*, 2018; BARROS *et al.*, 2021).

Nesse contexto, o uso de medicamentos naturais vem para complementar essa busca por novas terapias para a leishmaniose tegumentar e é uma alternativa às dificuldades encontradas nos tratamentos realizados atualmente e à falta de vacina para o combate a essa doença. Os países em desenvolvimento e algumas regiões mais tradicionais (em que é tradição o uso de recursos naturais de origem vegetal na cura de doenças) utilizam os compostos naturais para o tratamento de enfermidades, desta forma, o conhecimento popular em concordância com o científico pode dialogar na busca de entender os mecanismos quer seja de extratos vegetais ou dos metabólitos isolados (MICHELETTI; BEATRIZ, 2012).

O movimento chamado “De volta a natureza” se fortalece a cada dia pela busca por medicamentos que sejam utilizados não somente na terapia da leishmaniose, como também em outras doenças como o câncer e a malária. Os compostos utilizados, por exemplo, taxol e artemisinina são extraídos, de forma sustentável, de plantas coletadas em zonas

tropicais e, por vezes, são produzidos de forma sintética a fim de evitar os impactos ambientais (MACHADO; LEON; CASTRO, 2007).

A extração das substâncias biologicamente ativas são consequência dos avanços em biotecnologia, que podem contribuir para complementar os tratamentos já realizados com os fármacos atuais. Deste modo, a extração de moléculas de origem vegetal com potencial leishmanicida são alternativas ao tratamento para diminuir os números da doença no Brasil e no Ceará, que é um dos estados do Nordeste com mais casos notificados da LT (SESA, 2021). As alternativas propostas com medicamentos naturais podem diminuir os custos financeiros e o tempo da terapia, a alta toxicidade medicamentosa e a resistência dos pacientes ao tratamento.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma análise bibliográfica dos compostos naturais de origem vegetal com potencial uso para o tratamento da leishmaniose tegumentar.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar os compostos naturais de origem vegetal mais citados como alternativas para o tratamento da leishmaniose tegumentar;
- Analisar o mecanismo de ação leishmanicida desses compostos naturais de origem vegetal;
- Apontar a importância do uso desses compostos no tratamento da leishmaniose tegumentar como alternativas aos tratamentos realizados com os fármacos atuais.

3 METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico em plataformas científicas - Google acadêmico, Science Direct, Scielo e Pubmed - e base de dados do Ministério da Saúde e Governo do Estado do Ceará, na busca de boletins epidemiológicos, artigos científicos e outras publicações que fornecessem informações sobre tratamentos com compostos naturais de origem vegetal no combate à leishmaniose tegumentar, nos últimos dezoito anos (2003-2021).

Para a pesquisa, foram utilizados os seguintes descritores em saúde: epidemiologia, leishmaniose tegumentar, tratamento, compostos naturais (e os seus correspondentes em inglês). Os critérios de inclusão foram publicações com compostos naturais de origem vegetal com potencial leishmanicida contra as formas que causam a leishmaniose tegumentar, e de exclusão, as publicações que descreviam ações com compostos de origem animal ou compostos com atividade leishmanicida contra *Leishmania infantum*, espécie causadora da leishmaniose visceral.

Com os dados obtidos, foi realizada a análise dos conteúdos e os resultados foram organizados em categorias, de acordo com a biomolécula.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Do período de 2003 a 2021 foram selecionados 25 artigos, 1 trabalho de conclusão de curso, 1 tese de doutorado e 1 dissertação de mestrado para as análises. Dentre estes, os compostos naturais de origem vegetal mais estudados para o controle da leishmaniose tegumentar foram os alcaloides, terpenos, óleos e flavonoides.

Mishra (2009) cita que esses compostos produzem metabólitos secundários, que são úteis para a proteção da planta, por isso, as pesquisas buscam entender como esses mecanismos fisiológicos que ocorrem nos vegetais podem contribuir na busca de novos fármacos para novas terapias.

4.1 Alcaloides.

São compostos nitrogenados, de caráter básico, encontrados principalmente nas Angiospermas e podem ser extraídos de cascas de caule, flores e folhas de várias plantas como das famílias Rutaceae, Apocinaceae, Fabaceae, Moraceae e Euphorbiaceae.

Croton pullei é uma espécie da família Euphorbiaceae encontrada na Amazônia e os estudos verificaram atividades biológicas que permitiram observar alterações nas membranas celulares de *L. amazonensis* nas formas amastigotas e promastigotas, desencadeando processos semelhantes à apoptose (ROCHA *et al.*, 2008; SAKYI *et al.*, 2021). A julocrotina extraída da mesma espécie apresentou respostas leishmanicidas tanto para formas amastigotas, quanto para promastigotas de *L. amazonensis*, inibindo o crescimento parasitário nas amastigotas, através da ativação dos macrófagos, e evidenciando alterações morfoestruturais em promastigotas, como inchaço da mitocôndria e alterações no material genético (GUIMARÃES *et al.*, 2010).

Os alcaloides extraídos do caule de *Aspidosperma ramiflorum*, espécie pertencente à família Apocinaceae, apresentou alta atividade leishmanicida contra formas promastigotas de *L. amazonensis*, quando comparados a outros órgãos da planta, como raízes e sementes. Este estudo fez a análise quantitativa da biodisponibilidade dos alcaloides em diversos órgãos da planta (raízes e sementes), e verificou-se que também poderia ocorrer a extração nas folhas. Esta espécie vegetal está ameaçada de extinção e apresenta um longo ciclo de vida, circunstâncias que dificultam seu reflorestamento. Assim, as alternativas na extração em outros órgãos da planta facilitam o uso do recurso natural de forma sustentável (CUNHA *et al.*, 2012). Foi evidenciado que os alcaloides extraídos de caule de *Aspidosperma*

ramiflorum também dificultaram o crescimento de formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, atuando como possíveis inibidores de reações de síntese proteica ou inibindo enzimas importantes na síntese de DNA (ácido desoxirribonucleico) (TANAKA, *et al.*, 2007). Os testes realizados em *Aspidosperma spp.* apontaram que a citotoxicidade celular nos macrófagos é considerada baixa e ausente, quando analisada em células hepáticas (VEIGA *et al.*, 2021).

Populações na América do Sul (Bolívia e Sul do Brasil) utilizam as folhas de *Galipea longiflora* da família Rutaceae como um curativo natural nas lesões cutâneas ocasionadas por *L. amazonensis* e *L. braziliensis*. Nas folhas secas e moídas, os alcaloides quinolínicos encontrados apresentaram atividade leishmanicida. Entretanto, o mecanismo de ação ainda é desconhecido (MISCHIATTI, 2016).

Os alcaloides extraídos de *Guatteria latifolia*, da família Annonaceae, apresentaram atividade que modulam a produção de óxido nítrico e da citocina fator de necrose tumoral (TNF) α em macrófagos infectados por *L. amazonensis*, não apresentando atividade citotóxica contra macrófagos (FERREIRA *et al.*, 2017).

Plantas do gênero *Pilocarpus* tem amplo uso na medicina popular por povos indígenas na Amazônia. *Pilocarpus microphyllus* é conhecido popularmente por jaborandi e os compostos extraídos dessas espécies tem ação biológica por conta dos metabólitos secundários encontrados, por exemplo, o epiisopiloturina (EPI), um alcaloide imidazólico com potencial efeito antiparasitário, que pode ser utilizado para o desenvolvimento de novas terapias não somente para a leishmaniose cutânea, mas outras parasitoses (SOUZA *et al.*, 2021). Rocha (2017), porém, citou que poucos estudos são encontrados concernentes aos mecanismos fisiológicos apresentados pelos alcaloides (epiisopiloturina e epiisopilosina) extraídos de *Pilocarpus microphyllus* contra cepas de *L. amazonensis*, sendo necessárias mais pesquisas nessa temática.

Os mecanismos de ação mais descritos dos alcaloides são: o desarranjo da bicamada fosfolipídica, a despolarização das membranas mitocondriais e a inibição de enzimas do parasita (TENNANT; CENTER; 2008; BRITO; PONTES, 2021).

4.2 Terpenos e óleos essenciais.

Os óleos essenciais são considerados uma mistura de vários compostos aromáticos de origem vegetal, entre os quais, os terpenos são os mais abundantes. Os terpenos têm constituição química diversa, sua estrutura pode apresentar os seguintes grupos

funcionais: fenóis, ésteres, álcoois, aldeídos, cetonas, éteres e peróxidos (MICHELETTI; BEATRIZ, 2012).

Os óleos e os terpenos são substâncias que remetem aos aromas liberados pelas plantas. São compostos voláteis encontrados mais facilmente nas angiospermas dicotiledôneas (LUNA, 2019). Principalmente, nas folhas são encontradas diversas substâncias impermeabilizantes que tem a função de controlar a evapotranspiração. Os componentes encontrados nos óleos e ceras são lipofílicos, desta forma podem alterar a estrutura e composição das membranas celulares de *Leishmania sp.* (HELLMANN *et al.*, 2018).

As membranas celulares são constituídas de fosfolipídeos, que necessitam de vias metabólicas que realizem a síntese destes componentes. Em *Leishmania sp.*, essa síntese ocorre por intermédio da via mevalonato, que sintetiza o ergosterol, responsável pela integridade da membrana nos animais, assim, entender o mecanismo desta molécula frente aos compostos naturais como os óleos é uma proposta para combater o parasita (GALEA, BROWN, 2009).

A necessidade de entender a relação existente entre os óleos e sua atividade microbicida para interromper o ciclo de vida das formas de *Leishmania sp.* ainda carece de pesquisas. Sabe-se que a fosfatidilserina é um componente presente na superfície membranar do patógeno e simula sua apoptose, assim, o macrófago o fagocita e o internaliza nos vacúolos parasitóforos, favorecendo sua sobrevivência. Este processo é conhecido como mímica apoptótica (WANDERLEY; BARCINSKI, 2010). Em relação às espécies reativas de oxigênio que são produzidas por macrófagos infectados, sabe-se que algumas espécies de patógenos intracelulares conseguem realizar a detoxificação por intermédio da enzima superóxido dismutase, mantendo sua sobrevivência dentro da célula (GHOSH; GOSWAMI; ADHYA, 2003).

Os terpenos são as classes de compostos secundários mais abundantes em espécies do gênero *Casearia* (família Salicaceae). Tradicionalmente, essas espécies tem ações anti-inflamatórias, bem como combatem infecções secundárias, em decorrência de úlceras dérmicas. Os extratos da madeira e da casca do caule, da raiz e de folhas de *C. sylvestris* analisados in vitro mostraram ter atividade biológica contra as formas promastigotas de *Leishmania sp.* Popularmente, essa espécie é conhecida como guaçatonga, cafezinho-do-mato ou erva-de-lagarto e seus metabólicos secundários possuem características hidrofóbicas, o que facilita a interação com a membrana plasmática do parasito. Com isso, as consequências oriundas dessa interação acarretam a morte celular das formas promastigotas, pois o desequilíbrio eletrolítico, o gradiente osmótico e o efluxo de nutrientes para o espaço

intracelular provoca o desarranjo das membranas e a lise celular (MENEGUETTI *et al.*, 2015). Há pouco estudos na literatura que avaliam o potencial biológico de extratos de folhas, caule e raiz de *C. sylvestris* in vitro contra as formas amastigotas de *Leishmania sp.*, porém o óleo essencial extraído de folhas de *C. sylvestris* apresenta atividade contra amastigotas (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Os extratos de folhas das espécies da família Burseraceae (*Protium heptaphyllum* e *P. icicariba*) possuem efeitos cicatrizantes e anti-inflamatórios e são usados para o tratamento de úlceras. Os componentes liberados (friedelina, lupeol, lupenona, 3-epifridelanol) são extraídos de estruturas secretoras presentes nos órgãos da planta e seus exsudatos analisados para o combate aos parasitas (GUIMARÃES; SIANI, 2007).

Compostos extraídos de algas também apresentaram potencial antileishmania. Por exemplo, o dolabelladienetriol, da classe dos triterpenos, que são metabólitos secundários da classe dos terpenos (SOARES *et al.*, 2012), não tem toxicidade contra a célula hospedeira e inibe significativamente a *Leishmania* em macrófagos infectados, mesmo na presença de fatores que agravam o crescimento do parasita, como os casos de pacientes coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) 1, devido ao comprometimento do sistema imune (MICHELETTI; BEATRIZ, 2012; QUINETE, 2013).

O linalol obtido de folhas de *Croton cajucara* estimulou os macrófagos a produzirem espécies reativas de oxigênio contra formas amastigotas de *L. amazonensis*, não mostrando citotoxicidade contra células humanas (ROSA *et al.*, 2003).

Estudo in vivo foi realizado em camundongos que foram infectados com formas amastigotas de *L. amazonensis*. Os camundongos foram tratados com fisalina F, extraída de folhas de *P. angulata*, que apresentou atividade imunomoduladora, uma vez que estimulou a produção de interleucina (IL) 12, que estimula os macrófagos a destruírem as formas amastigotas, bem como a produção de interferon (IFN) γ , que ativa nas células natural killer (NK) e linfócitos T. Essa atividade foi considerada relevante para a cicatrização das úlceras. Assim, o uso deste composto é uma alternativa ao tratamento da leishmaniose cutânea (SOARES *et al.*, 2005).

4.3 Flavonoides.

São conhecidos por ser uma subclasse de compostos polifenólicos com vários grupos hidroxila ligados a um anel fenil. Já foram descritos cerca de 5000 compostos, dentre os quais: flavonóis (quercetina, miracetina, dihidroflavonol, flavanonas – naringina e

hesperidina, isoflavonóides – genisteína e daizdeína, bioflavonóides e proantocianinas). Entre estes, a quercetina é o principal na alimentação humana (BEHLING, 2004).

Esses compostos têm apresentado atividade leishmanicida e são abundantes em flores, frutos, grãos e chás. Em morangos, uvas, tomates e pepinos, pode-se encontrar o Fisetin, que, além de possuir características anti-inflamatórias e antioxidantes, inibem as enzimas que atuam na replicação e diferenciação de *Leishmania sp.*

Os flavonoides têm como alvo não somente a enzima arginase, mas também a glicoproteína-63, e a tripanotiona (CARTER *et al.*, 2021). A glicoproteína-63, uma metaloprotease abundante na superfície de *Leishmania sp.*, está relacionada à virulência do patógeno. Seu mecanismo de ação consiste em interferir na atuação do sistema complemento e também nas enzimas digestivas encontradas no intestino dos flebotomíneos (BIANCHINI, 2006). Os efeitos do estresse oxidativo no parasito são minimizados pela produção de tripanotiona. A presença dessa molécula leva à proteção do parasito contra as espécies reativas de oxigênio do hospedeiro. Assim, a ausência da tripanotiona, favorece a morte da *Leishmania* (MANTA *et al.*, 2013; AOKI, 2019).

O ácido cinâmico presente em grãos e frutos e no chá verde, uma das bebidas mais consumidas no mundo, são ricos em polifenóis. Ademais, as catequinas presentes no chá podem inibir a atividade da enzima arginase, além de causarem danos à membrana mitocondrial e à morfologia celular (encolhimento da célula) de formas promastigotas de *L. brasiliensis* (CARTER *et al.*, 2021).

O resveratrol encontrado em frutas vermelhas, amendoim e uva apresentou atividade contra formas promastigotas e amastigotas de *L. amazonensis*, porém não se sabe sobre seu mecanismo de ação contra a enzima arginase do parasito, mas atua inibindo a enzima arginase de mamíferos. A atuação de forma associada com a anfotericina B pode ser uma alternativa ao tratamento (FERREIRA *et al.*, 2014).

5 CONCLUSÃO

Várias espécies de origem vegetal podem ser utilizadas como moléculas bioativas no combate à leishmaniose cutânea. Os compostos mais citados pelos autores foram os alcaloides, os terpenos, os óleos e os flavonoides, extraídos dos órgãos das plantas, tais como caule, raiz e folha. Essas biomoléculas apresentaram atividade leishmanicida contra formas amastigotas e promastigotas de *Leishmania sp.*, com mecanismos de ação semelhantes. Entretanto, são necessários estudos mais específicos para a melhor compreensão desses mecanismos de ação, para a futura aplicação no tratamento da leishmaniose tegumentar.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, O.L.S; SANTOS, J.B. Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 86, p. 497-506, 2011.
- ALVES, C.F. *et al.* American Tegumentary Leishmaniasis: Effectiveness of an Immunohistochemical Protocol for the Detection of Leishmania in Skin. **PlosOne**, v. 8, p. 633-643, 2013.
- AOKI, J.I. *et al.* The impact of arginase activity on virulence factors of Leishmania amazonensis. **Current opinion in microbiology**, v. 52, p. 110-115, 2019.
- BADARÓ B.A.; DINIZ L.M. Disseminated cutaneous leishmaniasis: A case report. **Rev Soc Bras Med Trop**. 2019 Oct 14;52:e20190349.
- BAÑULS, A.L.; HIDE, M.; PRUGNOLE, F. *Leishmania* and the Leishmaniases: A Parasite Genetic Update and Advances in Taxonomy, Epidemiology and Pathogenicity in Humans. **Advances in Parasitology**, v. 64, p. 1-113, 2007.
- BARBOSA, V.A. **Avaliação de uma nova estratégia de controle de Lutzomyia longipalpis (Diptera: Psychodidae), vetor da Leishmania (Leishmania) infantum**. 2016. 75 f. Tese de Doutorado (Mestrado em Programa de Pós-Graduação de Medicina Tropical) -Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2016.
- BARROS, A.M.C *et al.* Potencial dos análogos do dilapiol para uso em Doenças Negligenciadas, com ênfase para Leishmaniose Cutânea: revisão literária. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 7, p. 73198-73218, 2021.
- BAZILA M. S., SOARES, Anna L. O. Dinâmica de Propagação da Leishmaniose Visceral. **Biomatemática**. v. 30. p.187-214.2020.
- BEHLING, E. B. *et al.* Flavonóide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 15, n. 3, p. 285-292, 2004.
- BENCHIMOL, J.L. *et al.* Leishmanioses: sua configuração histórica no Brasil com ênfase na doença visceral nos anos 1930 a 1960. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas**, v. 14, n. 2, p. 611-626, 2019.
- BERGMANN, J.O. **Acurácia da qPCR associada ao cultivo no meio Novy-MacNeal-Nicolle no diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana**. 2019. 89f. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade de Brasília. Brasília.2019.
- BIANCHINI. G.*et al.* Molecular dynamics simulation of Leishmania major surface metalloprotease GP63 (leishmanolysin). **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, v. 64, n. 2, p. 385-390, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de Vigilância em Saúde**. 3º edição, v.único. Brasília - DF, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. **Doenças tropicais negligenciadas** 30 de janeiro – Dia mundial de combate às Doenças tropicais negligenciadas. Brasília, DF, 2021. Disponível em: < https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/3/boletim_especial_doencas_negligenciadas.pdf>. Acesso em 20 mar 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 189 p.

BRITO, A. F.; PONTES, A. Metabólitos secundários de plantas medicinais usadas em garrafadas populares comercializadas em feiras livres de Belém, Pará, Brasil. **Enciclopédia Biosfera**, v. 18, n. 36, 2021.

CARTER, N.S. *et al.* Natural Products That Target the Arginase in Leishmania Parasites Hold Therapeutic Promise. **Microorganisms**, v. 9, n. 2, p. 267, 2021.

CERUTTI, P.H.P *et al.* Métodos diagnósticos da leishmaniose tegumentar americana: uma revisão de literatura. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 4, n. 4, p. 55-59, 2017.

CHEUKA, P.M. *et al.* The role of natural products in drug discovery and development against neglected tropical diseases. **Molecules**, v. 22, p. 1-41, 2017.

COSTA, J.M.L. Epidemiologia das Leishmanioses no Brasil. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 75, n.1, p.3-17, 2005.

CUNHA, A.C. *et al.* Anti-leishmanial activity of alkaloidal extracts obtained from different organs of *Aspidosperma ramiflorum*. **Phytomedicine**. 2012. 19(5), 413–417.

FERREIRA C.*et al.* Resveratrol Is Active against Leishmania amazonensis: In Vitro Effect of Its Association with Amphotericin B. **Antimicrob. Agents Chemother**. 2014; 58: 6197–6208.

FERREIRA, C. *et al.* Leishmanicidal activity of the alkaloid-rich fraction from *Guatteria latifolia*. **Experimental Parasitology**, 172, 51–60. 2017. doi:10.1016/j.exppara.2016.12.014.

FREITAS, R.C. MARCILI. A. Alterações cutâneas secundárias à infecção por leishmania sp.: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 4, p. 19328-19346, 2020.

GALEA, A. M., & BROWN, A. J. (2009). Special relationship between sterols and oxygen: Were sterols an adaptation to aerobic life? **Free Radical Biology and Medicine**, 47(6), 880–889. 2009.

GARCIA, M. *et al.* Activity of Cuban plants extracts against *Leishmania amazonensis*. **International Scholarly Research Notices**, v. 2012, 2012.

GHOSH, S.; GOSWAMI, S.; ADHYA, S. Role of superoxide dismutase in survival of Leishmania within the macrophage. **Biochemical Journal**, v. 369, n. 3, p. 447-452, 2003.

GONTIJO, B; CARVALHO, M.L.R. Leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p. 71-80, 2003.

GUIMARÃES, A. C.; SIANI, A.C. Triterpenos das folhas de *Protium strumosum*. **Revista Fitos**, [S.l.], v. 3, n.1, p. 67-76, 2007.

GUIMARÃES, L.R.C., RODRIGUES, A.P.D., MARINHO, P.S.B. *et al.* Atividade da julocrotina, um alcaloide glutarimide de *Croton pullei* var. *glabrior*, em *Leishmania (L.) amazonensis*. **Parasitol Res** **107**, 1075-1081 (2010).

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

LEITE, N. C. *et al.* Perfil epidemiológico da leishmaniose visceral no Brasil no período de 2007 a 2017. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 7, n. 4, p. 29-33, 2020.

LIESE, J.; SCHLEICHER, U.B.; BOGDAN, C. The innate immune response against *Leishmania* parasites. **Immunobiology**, v. 213, p. 377–387, 2008.

LUNA, E. C. Óleos essenciais e seus componentes bioativos para uso frente a doenças negligenciadas e arbovirose: Uma revisão. 2019. 100f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Química - PPGQ) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2019.

MACHADO, G.M.C; LEON, L.L.; CASTRO, S.L. Activity of Brazilian and Bulgarian propolis against different species of *Leishmania*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 102, p. 73-77, 2007.

MANTA, B. *et al.* Trypanothione: a unique bis-glutathionyl derivative in trypanosomatids. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v. 1830, n. 5, p. 3199-3216, 2013.

MENEGUETTI D.U.O *et al.* Plantas da Amazônia brasileira com potencial leishmanicida in vitro. **Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology**, v. 44, n. 4, p. 359-374, 2015.

MICHELETTI, A. C.; BEATRIZ, A. Progressos recentes na pesquisa de compostos orgânicos com potencial atividade leishmanicida. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 3, p. 268-286, 2012.

MINODIER, P.; PAROLA, P. Cutaneous leishmaniasis treatment. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 5, p. 150-158, 2007.

MISCHIATTI, K.L. **Biotransformação e avaliação das atividades Leishmanicida e anti-inflamatória de alcaloides quinolínicos e derivados**. 2016. 159f. Tese de doutorado(doutorado em Ciências Farmacêuticas, Área de concentração de Insumos, Medicamentos e Correlatos) - Departamento de Farmácia, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba-2016.

MISHRA, B. B., KALE, R. R., SINGH, R. K., & TIWARI, V. K. (2009). Alkaloids: Future prospective to combat leishmaniasis. *Fitoterapia*, 80(2), 8190

MITROPOULOS, P.; KONIDAS, P.; DURKIN-KONIDAS, M. New World cutaneous leishmaniasis: Update review of current and future diagnosis and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 63, n. 2, p. 309-322, 2010.

NEGRÃO, G.N; FERREIRA, M.E. M.C. Considerações sobre a leishmaniose tegumentar americana e sua expansão no território brasileiro. *Revista Percorso*, v. 6, n. 1, p. 147-168, 2014.

OLIVEIRA, A. R.; FERNANDES, C.A. Focos e fatores associados ao aparecimento de leishmaniose tegumentar americana (LTA) e leishmaniose visceral (LV) no Cariri Cearense. *Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia*, v. 2, n. 5, 2014.

OLIVEIRA, A.L.G.L. **Evolução do estado nutricional e caracterização do padrão alimentar de pacientes com leishmaniose tegumentar americana**. 2018. 177 f. Tese (Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

OLIVEIRA, M.S et al. Potencial antileishmania, antimalárico e antitrypanossoma de espécies de Casearia: Uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 7, p. e34410716743-e34410716743, 2021.

OPAS. Organização Pan-americana de Saúde. Primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas: Avanços para superar o impacto global de doenças tropicais negligenciadas: Brasília-DF.2012.

PEZENTE, L.G.; BENEDETTI, M.S.G. Perfil epidemiológico da leishmaniose Tegumentar Americana no Estado de Roraima, Amazônia, Brasil, entre 2007 e 2016. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 2, n. 3, p. 1734-1742, 2019.

POLONIO, T.; EFFERTH, T. Leishmaniasis: Drug resistance and natural products (review). *Int. J. Mol. Med.*, v. 22, p. 277-286, 2008.

QUINETE, G.M.C.P. **Novas abordagens sobre tratamentos da Leishmaniose tegumentar**. 2013. 89f. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara. São Paulo.

REGO, M. E.O.; JUNIOR, A.G. M. Perfil científico e tecnológico do diagnóstico, tratamento e proteção vacinal para leishmaniose visceral. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n. 4, p. 40376-40391, 2021.

ROCHA, Fábio F. et al. Evaluation of antinociceptive and antiinflammatory effects of *Croton pullei* var. glabrior Lanj.(Euphorbiaceae). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, p. 344-349, 2008.

ROCHA, T. M. **Efeito anti-inflamatório e antinociceptivo de alcaloides imidazólicos de *Pilocarpus microphyllus*: estudo in vitro, in vivo e in silico**. 2017. 96 f. Dissertação

(Mestrado em Farmacologia) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.

ROSA, Maria do Socorro S. et al. Antileishmanial activity of a linalool-rich essential oil from *Croton cajucara*. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 47, n. 6, p. 1895-1901, 2003.

SAKYI, P.O. et al. The Search for Putative Hits in Combating Leishmaniasis: The Contributions of Natural Products Over the Last Decade. **Natural Products and Bioprospecting**, p. 1-56, 2021.

SESA. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. **Leishmaniose Tegumentar Americana**. 2021. Disponível em: < https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2018/06/boletim_epidemiologico_leishmaniose_tegumentar_americana_n1_20212202.pdf >. Acesso em 08 jul 2021.

SILVEIRA, F.T. Leishmaniose cutânea difusa (LCD) na Amazônia, Brasil: aspectos clínicos e epidemiológicos. **Gazeta médica da Bahia**, n. 79, p.25-29,2009.

SOARES, D. C. et al Dolabelladienetriol, a Compound from *Dictyota pfaffii* Algae, Inhibits the Infection by *Leishmania amazonensis*. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, 6(9), e1787.2012.

SOARES, M.B.P. et al. Physalins B, F and G, seco-steroids purified from *Physalis angulata* L., inhibit lymphocyte function and allogeneic transplant rejection. **International Immunopharmacology**, v. 6, n. 3, p. 408-414, 2006.

SOUSA, P. S.A. et al . Scientific and technological prospection of *Pilocarpus microphyllus* and the alkaloid epiisopiloturine with emphasis on antileishmanial activity. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 7, p. e59810716984, 2021

TANAKA, J. C. A. et al. Antileishmanial activity of indole alkaloids from *Aspidosperma ramiflorum*. **Phytomedicine**. 2007.14(6), 377–380.

TENNANT, B. C.; CENTER, S. A. Hepatic Function. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**, 2008, 379–412. doi:10.1016/b978-0-12-370491-7.00013-1.

VASCONCELOS, J.M. et al. Leishmaniose tegumentar americana: perfil epidemiológico, diagnóstico e tratamento. **RBAC**, v. 50, n. 3, p. 221-7, 2018.

VEIGA, A.S.S et al. Atividade leishmanicida de *Aspidosperma nitidum* Benth. Ex Müll. Arg. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, e50210212646, 2021.

WANDERLEY, J.L.M.; BARCINSKI, M.A. Apoptosis and apoptotic mimicry: the *Leishmania* connection. **Cellular and molecular life sciences**, v. 67, n. 10, p. 1653-1659, 2010.

WERNECK, G.L. Controle da leishmaniose visceral no Brasil: o fim de um ciclo? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32.2016.

XAVIER, K. D; MENDES, F.C.F; ROSSI-BARBOSA, L.A.R. Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico-epidemiológico. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 14, n. 2, p. 1210-1222, 2016.

ZUBEN, A.P.B; DONALÍSIO, M.R. Dificuldades na execução das diretrizes do Programa de Vigilância e Controle da Leishmaniose Visceral em grandes municípios brasileiros. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32. 2016.