

LEISHMANIOSE E PLANTAS MEDICINAIS: UMA REVISÃO

Mardjori Andrade Hellmann¹
Eli Danieli Marchesan²
Leonardo Garcia Velasquez³

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

RESUMO: A leishmaniose, segundo a Organização Mundial de Saúde, é uma das mais negligenciadas doenças tropicais re-emergentes, sendo reportada em várias partes do globo. Diante das dificuldades encontradas com as drogas disponíveis no mercado atualmente, como a elevada toxicidade e, em alguns casos, resistência por parte do parasito, inúmeras pesquisas tem sido realizadas com o objetivo de encontrar novas alternativas para o tratamento da leishmaniose. Nesse contexto, chama-se a atenção para o foco em compostos oriundos de plantas, as quais podem apresentar moléculas que tragam bons resultados no futuro. O objetivo de presente trabalho foi o de realizar uma revisão bibliográfica sobre produtos naturais utilizados em pesquisas com Leishmania como potenciais agentes utilizados como forma de tratamento contra o referido parasita. Foram analisados artigos científicos publicados nos últimos 5 anos nas bases eletrônicas de dados indexados na base de dados da LILACS, PubMed e ScienceDirect, utilizando os descritores em português “plantas medicinais”, “leishmania” e seus correspondentes em Inglês. Selecionaram-se 61 artigos de estudos científicos, oriundos de 17 países, a maioria realizada no Brasil e Índia. Com base nos mecanismos de ação propostos pelos autores dos trabalhos realizados com amastigotos de Leishmania, grande parte está associada com estresse oxidativo na célula e com alterações no ambiente do macrófago, criando espécies reativas que funcionam como microbicidas. É possível que um composto ativo de uma planta tenha mais de um alvo na célula, sendo capaz de interferir de diferentes maneiras, dependendo do tipo celular e dos alvos disponíveis. As vantagens da utilização da fitoterapia incluem o baixo custo, baixa incidência de efeitos colaterais e sua efetividade. Além disso, é importante que sejam consideradas as espécies vegetais disponíveis no local, visando à diminuição nos custos do fitoterápico.

PALAVRA-CHAVE: Compostos Naturais. Leishmania. Plantas Medicinais. Tratamento.

LEISHMANIASIS AND MEDICINAL PLANTS: A REVIEW

ABSTRACT: According to the World Health Organization, Leishmaniasis is one of the most neglected re-emerging tropical diseases, being reported in several parts of the globe. In view of the difficulties encountered with drugs currently available on the market, such as high toxicity and, in some cases, resistance by the parasite, research has been carried out to find new alternatives for treating this disease. The objective of this study was to carry out a literature review on natural products used in Leishmania studies as potential treatment agents against that parasite. Scientific papers published in the past five years on the LILACS, PubMed and ScienceDirect electronic databases were analyzed using the following descriptors in English language and their correspondent in Portuguese: “medicinal plants” and “leishmania”. A total of 61 articles from 17 countries were selected, mostly from Brazil and India. Based on the action mechanisms proposed by the authors of the studies performed with Leishmania amastigotes, a great part is associated with the oxidative stress in the cell and with changes in the macrophage environment, creating reactive species that act as microbicidas. It is possible that an active compound from a given plant has more than one target in the cell, being able to interfere in different ways depending on the cell type and available targets. The advantages of using phytotherapy include low cost, low incidence of side effects, and high effectiveness. In addition, it is important to consider locally available plant species aimed at reducing costs.

KEYWORD: Leishmaniasis. Medicinal Plants. Natural compounds. Treatment.

Introdução

A leishmaniose, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é uma das mais negligenciadas doenças tropicais re-emergentes, sendo reportada em várias partes do globo, com uma prevalência de aproximadamente 12 milhões de casos, em 98 países e incidência de leishmaniose cutânea (LC) e visceral de 1,5 a 2 milhões e 500 mil novos casos por ano, respectivamente (LIMA et al., 2015; MALEKI et al., 2016). Cerca de 350 milhões de pessoas correm risco de contrair a infecção (HUBERT et al., 2013; MANS et al., 2016), que apresenta mais de 20 mil mortes em decorrência

direta da doença anualmente (BAPELA; KAISER; MEYER, 2017). Clinicamente, observa-se um amplo espectro de manifestações, que vão desde úlceras cutâneas, lesões em mucosas e em órgãos viscerais, como por exemplo o baço, fígado e medula óssea (MALEKI et al., 2016; MANS et al., 2016).

É uma doença parasitária, causada por aproximadamente 20 tipos diferentes de protozoários do gênero *Leishmania*, transmitida pelas fêmeas de várias espécies de flebotomíneos, do gênero *Lutzomyia*, a vários mamíferos, incluindo o homem. Todas as espécies de *Leishmania* se desenvolvem como promastigotos, forma infecciosa, com flagelos que são expelidas por meio do mosquito para o hospedeiro

DOI: 10.25110/arqsaude.v22i3.2018.6921

¹Universidade Paranaense - UNIPAR. Mestre em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica pela Universidade Paranaense - Unidade Sede de Umuarama. Especialista em Farmacologia Clínica pela Universidade Paranaense - Unidade de Francisco Beltrão (2012). Graduada em Biomedicina pela Universidade Paranaense - Unidade de Francisco Beltrão (2007). Atualmente é docente na Universidade Paranaense- UNIPAR nas disciplinas de Farmacologia Geral, Fitoterapia e Fisiologia e Biomédica - Promotor de saúde execução na SESA-PR no Hemonúcleo Regional de Francisco Beltrão- PR.

²Universidade Paranaense - UNIPAR. Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Paranaense (2007). Especialização em Análise Ambiental pela Universidade Paranaense (2009). Mestrado pela Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) em Pato Branco na linha de Produção Vegetal, (2011). Doutorado pelo programa de Pós-graduação em Agronomia UTFPR (2012-2016). Estágio Sanduiche realizado na Mississippi State University, Estados Unidos, no departamento de Weed Science (2014-2015). Atualmente professora da Universidade Paranaense (UNIPAR).

³Universidade Paranaense. Brasil. Farmacêutico Bioquímico formado pela Universidade Estadual de Londrina. Mestre em Análises Clínicas pela Universidade Estadual de Maringá. Doutor em Ciências pela USP - São Paulo - na área da Relação Patógeno Hospedeiro. Docente Titular da Universidade Paranaense - Área de atuação Profissional: Imunologia Básica, Imunologia Clínica, Biologia Molecular, Plantas medicinais com atividade imunomoduladora.

enquanto esse suga o sangue. A outra forma evolutiva são os amastigotos, não flagelados, que se localizam no interior dos macrófagos do hospedeiro (MANS et al., 2016). Animais domésticos podem servir como reservatórios, especialmente o cachorro, e a falta de tratamento e vacinas efetivas para esses animais torna difícil o controle da doença (VANDESMET et al., 2015).

O ciclo de vida do parasito consiste em promastigotos móveis, flagelados, extracelulares (10-15 µm) que estão presentes no trato digestivo do flebotômídeo que ao realizar o repasto sanguíneo infectam o hospedeiro mamífero. Os promastigotos são fagocitados por macrófagos do hospedeiro e se transformam em amastigotos, forma não móvel, esférica, não flagelada (2-3 µm), que sobrevivem e se multiplicam dentro destas células (SINGH et al., 2014) Essas formas são capazes de resistir à ação microbicida da liberação de hidrolases das lisozimas e, assim, sobrevivem, e multiplicam-se dentro dos macrófagos. Eventualmente, as células hospedeiras sofrem lise, liberando os parasitos que se espalham para novas células e tecidos de diferentes órgãos (especialmente o baço, fígado e medula óssea, dependendo da espécie do parasito), causando lesões e destruição tecidual. A continuidade do ciclo se dá, posteriormente, pela picada do flebotômídeo (não infectado), que ingerem do hospedeiro infectado (caninos, marsupiais e roedores), sangue, linfa e macrófagos infectados com amastigotos de *Leishmania*. Estes migram para o intestino, onde se transformam em promastigotos e avançam para o esôfago e glândulas salivares, os quais, em um novo repasto sanguíneo irão infectar um novo hospedeiro (SINGH et al., 2014).

As manifestações clínicas da doença podem ser cutâneas, mucocutâneas, difusas e viscerais, podem ser localizadas, como lesões únicas, múltiplas ou sistêmica, com acometimento visceral. Leishmaniose visceral, causada pela *L. donovani* é a forma mais fatal da doença (BAPELA; KAISER; MEYER, 2017). As manifestações clínicas começam a aparecer entre semanas e meses após a infecção dependendo da sub espécie de *Leishmania* e também características do sistema imunológico do hospedeiro (MANS et al., 2016).

O tratamento farmacológico de escolha utilizado contra leishmaniose é o mesmo desenvolvido a mais de um século (MAQUIAVELI et al., 2016) e é dependente de antimoniais pentavalentes, miltefosina, anfotericina B e paromomicina. O tratamento com estibogluconato sódico ainda é a primeira linha de tratamento, com doses recomendadas de 20mg por quilo de peso por 20-30 dias, esse esquema de tratamento apresenta uma taxa de mais de 95% de cura, entretanto, em algumas regiões da Índia mais de 60% dos pacientes apresentam resistência ao tratamento (SINGH et al., 2014). Além disso, chama-se a atenção para os altos custos e efeitos adversos significantes observados na terapia convencional (BAPELA; KAISER; MEYER, 2017). Durante décadas, tem se observado o surgimento de cepas resistentes ao tratamento, que combinado com a toxicidade das drogas disponíveis justifica a busca por novos agentes terapêuticos (SANDJO et al., 2016).

Novas drogas antileishmania capazes de reduzir a carga parasitária em áreas endêmicas são necessárias (BAPELA; KAISER; MEYER, 2017). Entretanto, apesar da pesquisa contínua de ativos contra as doenças negligenciadas a partir de fontes naturais, poucas são derivadas de plantas

(SANDJO et al., 2016). Essa lacuna tem aumentando o interesse nos estudos de produtos naturais utilizados tradicionalmente, visto que a medicina popular é uma fonte de substâncias potencialmente úteis para o desenvolvimento de novos quimioterápicos, com melhor atividade e menos efeitos colaterais (HUBERT et al., 2013).

Diante do exposto, o presente estudo realizou um revisão bibliográfica sobre produtos naturais utilizados em pesquisas com *Leishmania* como potenciais agentes utilizados como forma de tratamento contra o referido parasita.

Metodologia

O presente estudo trata-se de uma análise de dados secundários, por meio de uma revisão da literatura sobre a utilização de plantas medicinais no tratamento da leishmaniose. Para tanto, foram analisados artigos científicos publicados nos últimos 5 anos, as buscas foram realizadas nas bases eletrônicas de dados indexados na base de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PubMed e ScienceDirect, utilizando os descritores previamente consultados no DECS (Descritores em Ciências da Saúde) em português “plantas medicinais”, “leishmania” e seus correspondentes em Inglês. Foram incluídos no estudo os artigos que mencionavam a utilização de plantas no tratamento da leishmaniose, que apresentaram resultados positivos, os trabalhos que abordavam outras fontes de tratamento, que não a natural, redigidos em outras línguas que não português e inglês ou com resultados negativos foram excluídos da pesquisa. Os trabalhos que foram identificados em mais de uma das bases de dados pesquisadas tiveram a sua primeira identificação incluída na pesquisa e as demais não foram consideradas a fim de não se contabilizar de forma duplicada o mesmo trabalho.

A análise dos artigos foi realizada em três etapas. A primeira foi avaliar os textos quanto ao título, na segunda etapa, foi realizada a leitura dos resumos dos artigos separados na primeira fase, foram selecionados os que avaliavam a utilização de plantas medicinais no tratamento da leishmaniose. Na sequência foi feita a avaliação integral dos artigos escolhidos na fase da leitura dos resumos, a fim de identificar os que citavam a planta utilizada, constituintes, uso popular e mecanismo de ação provável. As informações encontradas nos artigos foram sistematizadas e descritas.

Resultados

A tabela 1 mostra os resultados encontrados em cada uma das bases de dados pesquisadas, utilizando os descritores “plantas medicinais” e “leishmania”. Dessa forma, foram selecionados 61 artigos de estudos científicos, oriundos de 17 países, que abordam o tema para apresentação no presente trabalho, sendo 49 trabalhos provenientes da América, 3 da Europa, 29 da Ásia e 14 da África. Desses 10 tiveram como alvo parasitos relacionados a forma visceral e 51 relacionados a forma tegumentar.

Tabela 1: Resultado das buscas nas bases PubMed, LILACS e SciELO utilizando os descritores “plantas medicinais” e “leishmania”.

Base de Dados	Total de Artigos	Excluídos após leitura de títulos e resumos	Selecionados
PubMed	80	64	16
LILACS	7	2	5
ScienceDirect	519	479	40
Total	606	545	61

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Com base nos resultados obtidos a partir da metodologia previamente descrita foram construídas as tabelas 2 e 3, sendo que a tabela 2 traz informações referentes a estudos realizados com extratos de plantas contra formas promastigotas e a tabela 3 contra forma amastigotas do parasito. As tabelas foram construídas baseando-se nas seguintes informações: País, nome científico, parte da planta utilizada, extrato/fração, espécie do parasito, principais compostos encon-

trados, possível mecanismo de ação/atividade leishmanicida.

Pode-se observar em ambas as tabelas que a maioria dos trabalhos foi realizada no Brasil e Índia, com ressalva para o Irã. De fato estes países, juntamente com o Afeganistão, Síria e Peru são responsáveis pela maioria dos casos de leishmaniose no mundo (MCCONVILLE; HANDMAN, 2007).

Tabela 2: Estudos com formas Promastigotas

País	Nome científico	Parte da planta utilizada	Extrato/ Fração (F)	Espécie do parasito	Principais compostos	Mecanismo de ação – atividade leishmanicida.	Referência
Tunísia	<i>Ferula comunis</i>	F/FL	O.E.	<i>L. major</i> <i>L. infantum</i>	α - Pineno; β -Pineno; Mirceno; Menta; α -Eudesmol; β -cariofileno; γ -Eudesmol.	Alteração na membrana mitocondrial.	(ESSID et al., 2015)
Tunísia	<i>Teucrium polium</i>	F/FL	O.E.	<i>L. major</i> <i>L. infantum</i>	α - Pineno; Fenchol; β -Pineno; Mirceno; Cineol; γ -terpineno; β -cariofileno; carvacrol.	Alteração na membrana mitocondrial.	(ESSID et al., 2015)
Tunísia	<i>Pelargonium graveolens</i>	F/FL	O.E.	<i>L. major</i> <i>L. infantum</i>	α - Pineno; γ -terpinene; citronelal Isomentona; linalol; β -cariofileno; citronelal cimeno; α -cadinol; γ -Eudesmol.	Alteração na membrana mitocondrial.	(ESSID et al., 2015)
Brasil	<i>Stachytarpheta cayennensis</i>	F	Butanólico	<i>L. amazonenses</i>	Verbascoside; isoverbascoside; ipolamiide.	Inibição da enzima arginase gerando estresse oxidativo.	(MAQUIAVEI et al., 2016)
Índia	<i>Solanum torvum</i>	F	Metanólico; Cloridrato de metileno	<i>L. donovani</i>	N.A.	Inibição de proteínas do citoesqueleto e proteínas integrais alterando a morfologia e viabilidade do parasito.	(HUBERT et al., 2013)
Índia	<i>Solanocia mannii</i>	F	Metanólico; Cloridrato de metileno	<i>L. donovani</i>	N.A.	Inibição de proteínas do citoesqueleto e proteínas integrais alterando a morfologia e viabilidade do parasito.	(HUBERT et al., 2013)
Suriname	<i>Solanum lycocarpum</i>	F	Aquoso	<i>L. donovani</i>	Solamargina; solasonina.	N.A.	(MANS et al., 2016)
Iran	<i>Pimpinella anisum</i>	S	Metanólico	<i>L. major</i>	N.A.	Aumenta a produção de N.O.	(MALEKI et al., 2016)
Índia	<i>Anisomeles malabarica</i>	F	Metanólico	<i>L. donovani</i>	N.A.	N.A.	(ZAHIR et al., 2012)
India	<i>Ricinus communis</i>	F/S	Metanólico	<i>L. donovani</i>	N.A.	N.A.	(ZAHIR et al., 2012)

Portugal	<i>Cymbopogon citratus</i>	F	O.E	<i>L. infantum</i> ; <i>L. tropica</i> ; <i>L. major</i>	Geraniol; neral; mirceno.	Alteração no potencial da membrana mitocondrial e destruição da membrana nuclear.	(MACHADO et al., 2012)
Bélgica	<i>Acanthospermum hispidum</i>	F/FL	Aquoso	<i>L. mexicana</i>	Sesquiterpeno lactonas.	Reação com grupos de importância vital gerando citotoxicidade.	(GANFON et al., 2012)
Irã	<i>Artemisia annua</i>	F	N.A	<i>L. major</i>	Terpeno; artemisinina; artemeter.	Fragmentação do material genético.	(BAHMANI et al., 2015)
Brasil	<i>Piper aduncum L.</i>	F	Etanólico	<i>L. brasiliensis</i> ; <i>L. amazonenses</i>	Diidrochalcona prenilada - adunchalcona	N.A.	(DAL PICCOLO et al., 2014)
Brasil	<i>Syzygium cumini (L.)</i>	F	O.E.	<i>L. amazonenses</i> . (<i>amastigota e promastigota</i>).	α -pineno; β - ocimeno.	Imunomodulação em decorrência do aumento da produção de N.O.	(RODRIGUES et al., 2015)
Índia	<i>Tinospora cordifolia</i>	F	Aquoso	<i>L. donovani</i>	Alcaloides; diterpenoides; lactonas; glicosídeos; esteroides; sesquiterpenos.	Utilizada em associação com Cisplatina, (droga nova com alta hepatotoxicidade) como hepatoprotetora.	(SACHDEVA, SEHGAL, & KAUR, 2014)
Brasil	<i>Annona muricata</i>	S	Metanólico	<i>L. major</i> ; <i>L. Mexicana</i> ; <i>L. donovani</i> .	Acetogenina; corossolona; annonacinona.	<i>L. donovani</i> e <i>L. major</i> foram mais suscetível à annonacinona.	(VILA-NOVA et al., 2013)
Brasil	<i>Platymiscium floribundum</i>	C	Hexânico; Clorofórmico; Etanólico	<i>L. major</i> ; <i>L. Mexicana</i> ; <i>L. donovani</i> .	Escoparona; Cumarina	<i>L. mexicana</i> mais suscetível a annonacinone e scoparone.	(VILA-NOVA et al., 2013)
Nigéria	<i>Jatropha multifida</i>	C	Metanólico	<i>L. donovani</i> .	Diterpenoides Latirana Macrocíclico	Citotóxico	(FALODUN et al., 2014)
Índia	<i>Azadirachta indica</i>	F	Hexânico; Acetato de Etila; Alcoólico Aquoso	<i>L. donovani</i> .	Nimbolideo; solamina; gedunina; vepinina; meldenina; azadirona.	Fragmentação do material genético; despolarização da membrana mitocondrial induzindo apoptose; aumento produção de ROS.	(DAYAKAR et al., 2015)
Brasil	<i>Piper amalago</i>	F	Clorofórmico	<i>L. amazonensis</i> . (<i>amastigota e promastigota</i>).	Ácido Propanoico; ésteres; lignina; terpenos; amidas.	Aumento da produção de N.O.	(CARRARA et al., 2013)
Brasil	<i>Piper malocophyllum</i>	F	O.E	<i>L. infantum</i> (<i>amastigota e promastigota</i>).	Gibbilimbol B	Alteração na permeabilidade da membrana plasmática do parasito.	(VARELA et al., 2016)
Irã	<i>Euphorbia eryadenia</i>	F	Metanólico	<i>L. major</i>	N.A.	N.A.	(OSKUEE et al., 2014)
Brasil	<i>Dipteryx alata Vog.</i>	F	Hexânico	<i>L. amazonensis</i> .	Tanino; flavonoides; triterpenos; esteroides.	Atravessa a membrana dos macrófagos e interfere diretamente na viabilidade parasitária.	(RIBEIRO et al., 2014)
Brasil	<i>Jacaranda cuspidifolia Mart.</i>	F	Etanólico	<i>L. amazonenses</i>	Tanino; flavonoides; alcaloides; esteroides; saponinas.	Atravessa a membrana dos macrófagos e interfere diretamente na viabilidade parasitária.	(RIBEIRO et al., 2014)

Irã	<i>Calendula officinalis</i>	FL	Metanólico	<i>L. major</i>	Alcaloides; saponinas; triterpenos; flavonoids.	N.A.	(NIKMEHR et al., 2014)
Irã	<i>Datura stramonium</i>	S	Metanólico	<i>L. major</i>	Alcaloides; saponinas; triterpenos; flavonoids.	N.A.	(NIKMEHR et al., 2014)
Irã	<i>Salvia officinalis</i>	F	Metanólico	<i>L. major</i>	Alcaloides; saponinas; triterpenos; flavonoids.	N.A.	(NIKMEHR et al., 2014)
Peru	<i>Pseudelephantopus spiralis (Less.)</i>	F	Aquoso	<i>L. infantum</i>	Sesquiterpeno tipo Hirsutinolide - lactonas	N.A.	(GIRARDI et al., 2015)
Brasil	<i>Lippia gracilis</i>	F	O.E	<i>L. chagasi</i>	Timol; β -cariofileno; p -cimeno; carvacrol.	Alteração nas propriedades das membranas plasmáticas causando sua ruptura.	(de MELO et al., 2013)
Cuba	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	F	O.E	<i>L. infantum</i> ; <i>L. amazonensis</i> .	Ascaridol; carvacrol; cariofileno.	Não conhecido	(MONZOTE et al., 2014)
Paquistão	<i>Ocimum basilicum</i>	F	Metanólico	<i>L. tropica</i>	Ácido rosmarinico; ácido caféico; ácido vanílico; ácido litospermico; ácido benzo-hidroilico	N.A.	(KHAN et al., 2015)
Cuba	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	F	O.E	<i>L. amazonenses</i>	p -cimeno; ascaridol; carvacrol; isoscaridol; acetado de neomentila; tiglato de hexila; óxido de cariofileno; apiol.	Relacionado com ações antioxidantes, anti-inflamatórias e imunostimulantes dos compostos.	(MONZOTE et al., 2014)
Brasil	<i>Croton cajucara Benth</i>	F/CA	Hexânico	<i>L. amazonensis (amastigota e promastigota)</i> .	Terpenos	Ativação da enzima trypanothione redutase.	(LIMA et al., 2015)
Brasil	<i>Senna spectabilis</i>	F	Extrato cru	<i>L. major</i>	Cassina; espectralina.	Capacidade de se ligar ao ergosterol que constitui a membrana de Leishmania.	(MELO et al., 2014)
Egito	<i>Euphorbia peplus L.</i>	F	Metanólico	<i>L. donovani</i>	Simiarenol; 1-Hexacosanol; b -sitosterol; b -sitosterol-3-O-glicosideo	Inibe o crescimento afetando marcadores celulares, incluindo a membrana celular.	(AMIN, MOAWAD, & HASSAN, 2016)
Argentina	<i>Lessonia vadosa</i>	F	Extração por fluido supercrítico	<i>L. amazonensis</i> ; <i>L. infantum</i> . (<i>amastigota e promastigota</i>).	Fucosterol	Imunomodulação, modificando a resposta antiparasitária dos macrófagos.	(BECERRA et al., 2015)
Brasil	<i>Casearia sylvestris</i>	F	Metanólico	<i>L. infantum</i> .	Casearina A, B, G e J	Alteração na permeabilidade da membrana plasmática.	(BOU et al., 2014)
Brasil	<i>Myracrodruon urundeuva (Engl.) Fr. All.</i>	F	O.E	<i>L. amazonensis (amastigota e promastigota)</i> .	β -mirceno; α -mirceno; c cariofileno.	Altera a permeabilidade celular e interfere no potencial de membrana da mitocôndria levando ao estresse oxidativo.	(CARVALHO et al., 2017)

Índia	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	F	Metanólico	<i>L. donovani</i> (amastigota e promastigota).	Ácido glicirrízico; licochalcona A; ácido glicirretínico	Inibição da enzima HMGR e depleção dos níveis de ergosterol.	(DINESH et al., 2017)
Brasil	<i>Zingiber officinalis Roscoe</i>	R	Aquoso	<i>L. amazonensis</i> .	Flavonoides; saponinas.	Aumento da produção de N.O.	(DUARTE et al., 2016)
Índia	<i>Vitex peduncularis</i>	F	Metanólico	<i>L. donovani</i> (amastigota e promastigota)	flavonol aglicon - vitecetina	Aumento da produção de N.O.	(RUDRAPAUL et al., 2014)
Brasil	<i>Pterodon pubescens benth.</i>	FR	Extração por fluido supercrítico	<i>L. amazonensis</i> (amastigota e promastigota)	geranilgeraniol	Possível atividade inibitória contra enzimas específicas nos parasitos.	(SANTOS et al., 2016)
Brasil	<i>Azadirachta indica (A Juss.)</i>	F/FR	Etanólico	<i>L. amazonenses</i> (amastigota e promastigota)	Terpenoides – limonoides.	N.A.	(CARNEIRO et al., 2012)
Índia	<i>Zingiber zerumbet (L.) Smith</i>	R	O.E	<i>L. donovani</i> (amastigota e promastigota)	Zerumbona; Cariofileno; camfeno; eucaliptol; Canfora.	Induz o estresse oxidativo e aumento no nível de peroxidação lipídica com alteração do potencial de membrana mitocondrial que leva à apoptose.	(MUKHERJEE et al., 2016)
Brasil	<i>Eugenia uniflora</i>	F	Etanólico	<i>L. braziliensis</i> (promastigota)	flavonoides -miricitrina, quercetina e quercetina-3-O-ramnosídeo; esteroides, monoterpenos, triterpenos, taninos, antraquinonas, fenóis, cineol.	N.A.	(SANTOS et al., 2013)
Brasil	<i>Dimorphandra gardneriana</i>	S	Hexânico; Acetato de Etila; Metanólico; Aquoso	<i>L. infantum chagasi</i> (amastigota e promastigota)	Rutina; quercetina	inibição da enzima AChE gerando danos a membrana celular.	(VILA-NOVA et al., 2012)
Brasil	<i>Platymiscium loribundum</i>	C	Hexânico, Clorofórmico; Etanólico	<i>L. infantum chagasi</i> (amastigota e promastigota)	cumarina, escoparona,	inibição da enzima AChE gerando danos a membrana celular.	(VILA-NOVA et al., 2012)
Nigéria	<i>Vernonia amygdalina</i>	F	Metanólico	<i>L. major</i> (amastigota e promastigota)	flavonoides e saponinas taninos, esteróis	Possível aumento de citocinas pro-inflamatórias ou indução de espécies reativas de Nitrogênio resultando em estresse oxidativo.	(ALAWA et al., 2012)
Tunísia	<i>Artemisia herba-alba</i>	F	O.E	<i>L. infantum</i>	Canfora; 1,8-cineol; chrysanthenona; α -thujona; β -thujona.	Indução de apoptose pela parada do ciclo celular em sub-G0 / G1.	(ALLOUI et al., 2016)
Tunísia	<i>Artemisia campestris</i>	F	O.E	<i>L. infantum</i>	β -pineno; limoneno; α -pineno; g-terpineno; β -mirceno.	Indução de apoptose pela parada do ciclo celular em sub-G0 / G1.	(ALLOUI et al., 2016)
Arábia Saudita	<i>Achillea biebersteinii Afan.</i>	FL	Metanólico	<i>L. amazonensis</i>	N.A.	N.A.	(AL-SOKARI et al., 2015)
Brasil	<i>Ferula galbaniflua resin;</i>	RE	O.E	<i>L. amazonensis</i>	Ftalato de etila 8-pimareno de metila -18-oate; β -pineno.	N.A.	(ANDRADE et al., 2016)

Brasil	<i>Casearia sylvestris</i>	F	Metanólico	<i>L. amazonensis</i>	Diterpenos; alcaloides; esteroides; saponinas; Taninos; flavonoides	N.A.	(ANTINARELI et al., 2015)
Argentina	<i>Stevia aristata D. Don ex Hook. & Arn.</i>	F	Diclorometano	<i>L. braziliensis</i>	flavonoides eupatorina; cirsimaritina; 5-desmetilsinensetina	N.A.	(BEER et al., 2016)
Irã	<i>Zataria multiflora Boiss</i>	F	O.E; Metanólico	<i>L. tropica (amastigota e promastigota)</i>	Carvacrol; timol	Possível ação sobre a membrana celular causando dano e depleção do seu conteúdo.	(DEZAKI et al., 2016)
Brasil	<i>Allamanda schottii</i>	F/R	Diclorometano	<i>L. brasiliensis L. amazonenses</i>	Plumieride	Não conhecido	(FILHO et al., 2013)
Brasil	<i>Eugenia umbelliflora Berg</i>	FR	Hexânico	<i>L. brasiliensis L. amazonenses</i>	Meroterpenoide; Eugenol A,	Não conhecido	(FILHO et al., 2013)
Brasil	<i>Rapanea ferruginea,</i>	F	Etanólico	<i>L. brasiliensis L. amazonenses</i>	Ácido mirsinóico B.	Não conhecido	(FILHO et al., 2013)
Brasil	<i>Garcinia achachairu</i>	F/S	Metanólico	<i>L. brasiliensis L. amazonenses</i>	guttiferona A	Não conhecido	(FILHO et al., 2013)
Brasil	<i>Solanum sisymbriifolium</i>	F	Clorofórmic	<i>L. brasiliensis L. amazonenses</i>	Cilistol A; cilstadiol	Não conhecido	(FILHO et al., 2013)
Irã	<i>Caesalpinia gilliesii</i>	FL	Etanólico	<i>L. major</i>	Diterpenoides; isovouacaperol; sitosterol; flavonoides; ácido gálico; taninos; ácido benzoico; homoisoflavonoides	Possível relação com atividade antiviral e larvicida.	(MANJILI et al., 2012)
Irã	<i>Juniperus excelsa M.Bieb.</i>	F	Etanólico	<i>L. major</i>	terpenos	Inibição da peroxidação lipídica.	(MOEIN et al., 2017)
Brasil	<i>Eugenia uniflora L.</i>	F	O.E	<i>L. amazonensis. (amastigota e promastigota)</i>	Curzereno; γ -elemeno; trans- β -elemenono	Afeta os fosfolipídios nas membranas plasmáticas levando à lise e estimulam a despolarização das membranas mitocondriais levando à apoptose.	(RODRIGUES et al., 2013)
Itália	<i>Eremurus persicus (Jaub & Spach) Boiss.</i>	R	Etanólico	<i>L. infantum</i>	aloesaponol III 8-metil eter(-)-ASME	Inibição da proliferação e/ou lise dos promastigotos.	(ROSSI et al., 2017)
Burkina Faso	<i>Lantana ukambensis</i>	F	Metanólico	<i>L. donovani.</i>	Polifenóis; triterpenos, saponinas; flavanonas;	N.A.	(SAWADOGO et al., 2012)
Irã	<i>Scrophularia striata Boiss (S. striata)</i>	F	Etanólico	<i>L. major (amastigota e promastigota)</i>	Alcaloides; resina glicosídica; iridoides;	Interferem com o metabolismo de aminoácidos aromáticos no parasito.	(ZAHIRI et al., 2016)

N.A.: Não se aplica; F: Folhas; FL: Flor; R: Raiz; FR: Fruto; S: Semente; C: Cerne; CA: Casca; RE: Resina; O.E: Óleo Essencial; N.O.: Óxido nítrico; TGI: Trato Gastrointestinal.

Tabela 3: Estudos realizados com formas amastigotas.

País	Nome científico	Parte da planta utilizada	Extrato/ Fração (F)	Espécie do parasito	Principais compostos	Mecanismo de ação – atividade leishmanicida.	Referência
Brasil	<i>Dorstenia mannii</i>	N.A.	N.A.	<i>L. amazonenses</i>	4-hidroxilnonchocarpina; 6,8-diprenilriodictiol; lonchocarpina	N.A.	(SANDJO et al., 2016)
Brasil	<i>Zanthoxylum buesgenii</i>	N.A.	N.A.	<i>L. amazonenses</i>	buesgenina	N.A.	(SANDJO et al., 2016)
África do Sul	<i>Bridelia mollis</i>	R	Metanólico	<i>L. donovani</i>	Polifenóis; triterpenos; glicosídeos; lignans.	São necessários estudos para determinar o modo de ação.	(BAPELA, KAISER, & MEYER, 2017)
África do Sul	<i>Syzygium cordatum</i>	F	Metanólico	<i>L. donovani</i>	Terpenoides; fenilpropanoides; flavonoides; taninos hidrolisados; lignan.	São necessários estudos para determinar o modo de ação.	(BAPELA, KAISER, & MEYER, 2017)
África do Sul	<i>Vangueria infausta</i>	R	Metanólico	<i>L. donovani</i>	Terpenoides; glicosídeos.	São necessários estudos para determinar o modo de ação.	(BAPELA, KAISER, & MEYER, 2017)
África do Sul	<i>Xylopia parviflora</i>	R	Metanólico	<i>L. donovani</i>	Isoquinolina alcaloides; acetogeninas; terpenos; óleos essenciais.	São necessários estudos para determinar o modo de ação.	(BAPELA, KAISER, & MEYER, 2017)
Brasil	<i>Syzygium cumini (L.)</i>	F	O.E.	<i>L. amazonenses (amastigota e promastigota).</i>	α -pineno; β -ocimeno.	Imunomodulação em decorrência do aumento da produção de N.O.	(RODRIGUES et al., 2015)
Brasil	<i>Piper amalago</i>	F	Clorofórmico	<i>L. amazonensis (amastigota e promastigota).</i>	Ácido Propanóico; ésteres; lignans; terpenos; amidas.	Aumento da produção de N.O.	(CARRARA et al., 2013)
Brasil	<i>Piper malocophyllum</i>	F	O.E	<i>L. infantum (amastigota e promastigota).</i>	Gibbilibol B	Alteração na permeabilidade da membrana plasmática do parasito.	(VARELA et al., 2016)
Peru	<i>Renalmia thyrsoidea</i>	F	Acetato de Etila	<i>L. amazonensis</i>	Diarilheptanoides	induced the mRNA level of Dectin-1	(CABANILLAS et al., 2014)
Brasil	<i>Croton cajucara Benth</i>	F/CA	Hexânico	<i>L. amazonenses (amastigota e promastigota).</i>	Terpenos	Ativação da enzima trypanothione redutase.	(LIMA et al., 2015)
Argentina	<i>Lessonia vadosa</i>	F	Extração por fluido supercrítico	<i>L. amazonensis; L. infantum (amastigota e promastigota).</i>	Fucosterol	Imunomodulação, modificando a resposta antiparasitária dos macrófagos.	(BECERRA et al., 2015)
Brasil	<i>Myracrodruon urundeuva (Engl.) Fr. All.</i>	F	O.E	<i>L. amazonensis (amastigota e promastigota).</i>	β -mirceno; α -mirceno; cariofileno.	Altera a permeabilidade celular e interfere no potencial de membrana da mitocôndria levando ao estresse oxidativo.	(CARVALHO et al., 2017)
Índia	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	F	Metanólico	<i>L. donovani (amastigota e promastigota).</i>	Ácido Glicirrizico; licochalcona A; ácido glicirretínico.	Inibição da enzima HMGR e depleção dos níveis de ergosterol.	(DINESH et al., 2017)
Índia	<i>Vitex peduncularis</i>	F	Metanólico	<i>L. donovani (amastigota e promastigota)</i>	Aglicona - vitacetina	Aumento da produção de N.O.	(RUDRAPAUL et al., 2014)

Brasil	<i>Pterodon pubescens benth.</i>	FR	Extração por fluido supercrítico	<i>L. amazonensis. (amastigota e promastigota)</i>	geranilgeraniol	Possível atividade inibitória contra enzimas específicas nos parasitos.	(SANTOS et al., 2016)
Índia	<i>Withania somnifera</i>	R	Etanólico	<i>L. donovani.</i>	Lactonas esteroidais	Aumenta a eficácia de fármacos anti-leishmania através da geração de imunidade mediada por IFN- γ e IL-12.	(TRIPATHI et al., 2017)
Brasil	<i>Pterodon pudescens</i>	F	Etanólico	<i>L. amazonensis.</i>	Taninos catequinos, flavonas, esteroids, triterpenoides, flavonoides; xantinas	Induz a resistência de macrófagos a <i>L. amazonensis.</i>	(ARRAIS-SILVA et al., 2014)
Brasil	<i>Azadirachta indica (A. Juss.)</i>	F/FR	Etanólico	<i>L. amazonenses (amastigota e promastigota)</i>	Terpenoides – limonoides.	N.A.	(CARNEIRO et al., 2012)
Índia	<i>Zingiber zerumbet (L.) Smith</i>	R	O.E	<i>L. donovani. (amastigota e promastigota)</i>	Zerumbona; cariofileno; canfeno; eucaliptol; Canfora.	Induz o estresse oxidativo e aumento no nível de peroxidação lipídica com alteração do potencial de membrana mitocondrial que leva à apoptose.	(MUKHERJEE et al., 2016)
Brasil	<i>Dimorphandra gardneriana</i>	S	Hexânico; Acetato de Etila; Metanólico; Aquoso	<i>L. infantum chagasi (amastigota e promastigota)</i>	Rutina; quercetina	inibição da enzima AChE gerando danos a membrana celular.	(VILA-NOVA et al., 2012)
Brasil	<i>Platymiscium loribundum</i>	C	Hexânico, Clorofórmico; Etanólico	<i>L. infantum chagasi (amastigota e promastigota)</i>	cumarina, escoparona,	inibição da enzima AChE gerando danos a membrana celular.	(VILA-NOVA et al., 2012)
Nigéria	<i>Vernonia amygdalina</i>	F	Metanólico	<i>L. major. (amastigota e promastigota)</i>	flavanoídes e saponinas; taninos, steróis	Possível aumento de citocinas pró-inflamatórias ou indução de espécies reativas de Nitrogênio resultando em estresse oxidativo.	(ALAWA et al., 2012)
Arábia Saudita	<i>Periploca aphylla Decne.</i>	F/G	Metanólico	<i>L. infantum</i>	N.A.	N.A.	(AL-MUSAYEIB et al., 2012)
Irã	<i>Zataria multiflora Boiss</i>	F	O.E; Metanólico	<i>L. tropica (amastigota e promastigota)</i>	Carvacrol; timol	Possível ação sobre a membrana celular causando dano e depleção do seu conteúdo.	(DEZAKI et al., 2016)
Iêmem/ Arábia Saudita	<i>Verbascum bottae (Deflers) Huber-Mor.</i>	F	Metanólico	<i>L. infantum</i>	N.A.	N.A.	(MOTHANA et al., 2013)
Brasil	<i>Eugenia uniflora L.</i>	F	O.E	<i>L. amazonensis. (amastigota e promastigota)</i>	Curzereno; elemeno; elemenone	Afeta os fosfolípidios nas membranas plasmáticas levando à lise e estimulam a despolarização das membranas mitocondriais levando à apoptose.	(RODRIGUES et al., 2013)
Irã	<i>Scrophularia striata Boiss (S. striata)</i>	F	Etanólico	<i>L. major (amastigota e promastigota)</i>	Alcaloides; glicosídeos resinados; iridoide	Interferem com o metabolismo de aminoácidos aromáticos no parasito.	(ZAHIRI et al., 2016)

N.A.: Não se aplica; F: Folhas; FL: Flor; R: Raiz; FR: Fruto; S: Semente; C: Cerne; CA: Casca; RE: Resina; O.E: Óleo Essencial; N.O.: Óxido nítrico; TGI: Trato Gastrointestinal.

Discussão

A leishmaniose é uma zoonose causada por parasitos do gênero *Leishmania* que infectam diversas células do organismo humano e desencadeiam uma série de alterações clínicas (KAYE; SCOTT, 2011), que vão desde alterações cutâneas até o comprometimento de órgãos vitais, com o baço, fígado e medula óssea (MALEKI et al., 2016; MANS et al., 2016).

Diante das dificuldades encontradas com as drogas disponíveis no mercado, as quais tem apresentado elevada toxicidade (BAPELA; KAISER; MEYER, 2017) e, em alguns casos, resistência por parte do parasito (SANDJO et al., 2016), inúmeras pesquisas têm sido realizadas com o objetivo de encontrar novas alternativas para o tratamento da leishmaniose. Nesse contexto, chama-se a atenção para o foco em compostos oriundos de plantas, as quais podem apresentar moléculas que tragam bons resultados no futuro. É importante notar que por serem componentes de plantas é necessário que as substâncias sejam extraídas por meio de diferentes meios de extração. Assim, em alguns casos, o método de extração pode interferir diretamente na atividade farmacológica do extrato obtido (SANTOS et al., 2016).

Em alguns dos trabalhos avaliados, foram utilizados óleos essenciais provenientes das plantas (ALOUÍ et al., 2016; ANDRADE et al., 2016; CARVALHO et al., 2017; de MELO et al., 2013; DEZAKI et al., 2016; ESSID et al., 2015; MACHADO et al., 2012; MONZOTE, PASTOR, SCULL; GILLE, 2014; MONZOTE et al., 2014; MUKHERJEE et al., 2016; RODRIGUES et al., 2015; RODRIGUES et al., 2013; VARELA et al., 2016). Os componentes dos óleos essenciais possuem caráter lipofílico e dessa maneira, conseguem atravessar a membrana plasmática, interferindo na composição desta. Assim, a permeabilidade da membrana será alterada pela entrada do óleo essencial e a célula do parasito poderá sofrer lise (RODRIGUES et al., 2015).

Na tabela 2 estão descritos os trabalhos que apresentavam os requisitos de acordo com a metodologia adotada e que tiveram resultados positivos, no entanto, avaliando os produtos provenientes de plantas em promastigotos. O promastigoto é a forma infecciosa e flagelada do parasita *Leishmania*. Este que é inoculado no hospedeiro pelo inseto no momento da picada. Comparativamente, pode-se notar que mais trabalhos avaliaram a ação anti-*Leishmania* em promastigotos do que nos amastigotos.

Assim como nos trabalhos com amastigotos, em muitos casos foram utilizados os óleos essenciais das plantas (ALOUÍ et al., 2016; ANDRADE et al., 2016; CARVALHO et al., 2017; de MELO et al., 2013; ESSID et al., 2015; MACHADO et al., 2012; MONZOTE et al., 2014; MONZOTE et al., 2014; MUKHERJEE et al., 2016; RODRIGUES et al., 2015; RODRIGUES et al., 2013; VARELA et al., 2016). Apesar de não ser o mesmo tipo celular, os mecanismos de ação propostos foram semelhantes entre as duas formas do parasitas.

Um alvo proposto por alguns autores foi a membrana plasmática do *Leishmania* (DINESH et al., 2017). O parasito possui uma via metabólica chamada de via mevalonato onde são sintetizados esteróis e isoprenoides. O ergosterol é o componente principal da membrana plasmática deste organismo e está relacionado com a manutenção da integridade

estrutural celular e proteção contra estresses bióticos (GALEA & BROWN, 2009). Assim, é considerado um bom alvo seletivo para fármacos contra a leishmaniose.

O ácido glicirrízico (GA) é o composto ativo da *Glycyrrhiza glabra* e já foi descrito como tendo atividades antimicrobianas, antivirais, antialérgicas e antioxidantes (DINESH et al., 2017). Além disso, já foram propostos diversos mecanismos de ação para como este ácido é capaz de inibir o crescimento de alguns parasitos, como alteração na imunomodulação do hospedeiro, com aumento de liberação de citocinas em macrófagos infectados por *Leishmania* (BHATTACHARJEE et al., 2012).

A entrada do parasito no macrófago ocorre com a ligação deste em receptores fagocíticos específicos (LOVE; MENTINK KANE; MOSSER, 1998). Só o fato de *Leishmania* ser um parasito intracelular, ele consegue evadir a resposta imune via anticorpos do hospedeiro (SACKS; SHER, 2002). Além disso, já foi descrito que *L. major* é capaz de induzir a interleucina 10 (IL-10) (Th2), produzindo células T CD25⁺ regulatórias evitando a remoção total do parasito (BE-LKAID et al., 2001). Por outro lado, animais considerados resistentes à infecção por *L. major* apresentam como característica a produção de IL-12 e IFN- γ (Th1), que são citocinas extremamente importantes para a síntese de óxido nítrico no interior da célula infectada, reduzindo assim a carga parasitária (BEAMAN; BEAMAN, 1984; HEINZEL et al., 1989).

Além disso, o parasito apresenta um arsenal de moléculas com a finalidade de burlar o funcionamento adequado do sistema imune do hospedeiro, como por exemplo a LACK (um análogo do receptor da Kinase C de mamíferos) que parece estar envolvida com a indução de uma resposta tipo Th2 na infecção por *L. major* (KELLY; STETSON; LOCKSLEY, 2003) as Cisteíno-Peptidases (CP), que são proteínas relacionadas com o processo de diferenciação de promastigotas para amastigotas, assim como na ativação de uma resposta imune tipo Th2 (SILVA-ALMEIDA et al., 2012; WILLIAMS et al., 2006), a Fosfatidilserina (PS), cuja exposição na superfície da membrana de *L. amazonensis* simula a apoptose de parasito e induz à sua fagocitose de maneira silenciada, favorecendo assim a sobrevivência no interior do vacúolo parasitóforo (EL-HANI, 2012; WANDERLEY; BARCINSKI, 2010). Além disso, quando infectado por um promastigoto, é desencadeado no macrófago do hospedeiro um mecanismo oxigênio-dependente que visa a eliminação do organismo. Neste, são sintetizadas espécies intermediárias reativas de oxigênio, como H₂O₂, radical OH e ânion de superóxido (O₂⁻) (BEAMAN; BEAMAN, 1984). No entanto, muitos patógenos intracelulares são capazes de detoxificar as espécies reativas de oxigênio, conseguindo persistir e sobreviver no interior do macrófago (GHOSH; GOSWAMI; ADHYA, 2003).

GA foi capaz de suprimir o crescimento *in vitro* de promastigos e amastigotos de *L. donovani*, bem abaixo da concentração considerada como citotóxica (DINESH et al., 2017). Dessa forma, concluiu-se que GA é capaz de se ligar a uma enzima específica da biossíntese de ergosterol causando redução em sua produção e consequente morte ao parasita (DINESH et al., 2017).

Assim, é possível que um composto ativo de uma planta tenha mais de um alvo na célula, sendo capaz de interferir de diferentes maneiras dependendo do tipo celular e dos alvos disponíveis (DINESH et al., 2017). Ademais, no caso

de disparidade na atividade anti-*Leishmania* de um mesmo fitoterápico, isso pode ser explicado pelas diferenças bioquímicas e metabólicas entre os dois estágios de vida do parasita (GUPTA; GOYAL; RASTOGI, 2001).

Na tabela 3 estão descritos os resultados positivos referentes aos trabalhos que utilizaram algum produto vegetal como tratamento para leishmaniose cuja investigação foi realizada com a forma amastigota do parasito. Nesse momento do ciclo de vida, o parasito já está dentro do macrófago do hospedeiro, se multiplicando (SINGH et al., 2014). Mesmo assim, modelos utilizando este tipo celular de *Leishmania* são importantes pois são os amastigotos os responsáveis pelas manifestações clínicas da leishmaniose (DI GIORGIO et al., 2005). Além disso, é a melhor maneira de relacionar a atividade *in vitro* de uma droga anti-*Leishmania* com sua efetividade (MARTINEZ-ROJANO ET AL., 2008).

Com base nos mecanismos de ação propostos pelos autores dos trabalhos realizados com amastigotos de *Leishmania*, pode concluir que grande parte está associada com estresse oxidativo na célula e com alterações no ambiente do macrófago, criando espécies reativas que funcionam como microbiocidas (ALAWA et al., 2012; ARRAIS-SILVA et al., 2014; BECERRA et al., 2015; CARRARA et al., 2013; CARVALHO et al., 2017; MUKHERJEE et al., 2016; RODRIGUES et al., 2015; RUDRAPAUL et al., 2014).

Um dos principais mecanismos do hospedeiro para eliminação de patógenos é a produção de óxido nítrico, por meio da enzima óxido nítrico sintetase induzível (OLEKHNOVITCH; BOUSSO, 2015). IFN- γ produzido pelas células Th1 induzirão produção da enzima óxido nítrico sintetase induzível nos macrófagos. Essa enzima catalisa a oxidação do nitrogênio guanidino da L-arginina em óxido nítrico, causando a morte do patógeno (HORTA et al., 2012; OLEKHNOVITCH; BOUSSO, 2015).

Já em outros trabalhos (DEZAKI et al., 2016; RODRIGUES et al., 2013; VARELA et al., 2016), o mecanismo de ação do produto vegetal tem como alvo de ação a membrana plasmática, aumentando a sua permeabilidade ou despoliarizando-a, e fazendo com que a célula sofra lise.

O mecanismo de ação da folha de *Scrophularia striata* Boiss contra *L. major* foi o mais distinto dentre os mecanismos propostos. Zahiri et al. (2016) dizem que a maneira exata como ocorre a inibição ainda não foi estudada em detalhes mas que alcaloides já foram descritos interferindo no metabolismo de aminoácidos aromáticos no parasita (NILFOROUSHZADEH et al., 2008).

Das cerca de 500.000 plantas, estimadas no mundo, grande parte permanece inexplorada com relação ao seu potencial de uso na medicina, produtos naturais e não processados são utilizados pela humanidade há séculos e passados através do conhecimento popular (KHAN et al., 2015). A identificação de produtos naturais e a ampla gama de técnicas de separação disponíveis aumentam a chance de se encontrarem novos produtos efetivos contra infecções por protozoários e podem ser fonte de novos e mais específicos compostos antileishmania (BAPELA; KAISER; MEYER, 2017; RIBEIRO et al., 2014).

Independente da classe de metabólitos (alcaloides, terpenoides, flavonoides e outros polifenóis) significativa efeito antiprotozoário tem sido observado (SANDJO et al., 2016). Principalmente pelas propriedades antiparasitárias e o

modo de ação altamente seletivo (SINGH et al., 2014).

Com base nos resultados aqui explorados pode-se dizer que o uso de fitoterápicos no tratamento da leishmaniose é uma alternativa promissora aos fármacos utilizados atualmente. No entanto, é importante que mais estudos sejam realizados especialmente visando investigar se os compostos ativos das plantas utilizadas possuem efeitos citotóxicos e como estes se comportam *in vivo*.

Conclusão

Com base na pesquisa bibliográfica e revisão sistemática realizada, o viés de utilização da produtos vegetais como forma de tratar a leishmaniose existe e é muito viável. As vantagens da utilização da fitoterapia incluem o baixo custo, baixa incidência de efeitos colaterais e sua efetividade. Comparado com as drogas farmacêuticas utilizadas atualmente para tratamento da leishmaniose, que possuem alta toxicidade e que já existem mecanismos pelos quais os parasitos se tornam resistente a estes junto com o fato de não ter uma vacina efetiva contra esta doença, isso representa uma saída possível nos locais onde a incidência da leishmaniose é alta. Além disso, é necessário que sejam consideradas as espécies vegetais disponíveis no local, visando a diminuição nos custos do fitoterápico. Finalmente, é importante que as pesquisas com diferentes fitoterápicos tenham prosseguimento para que possam desenvolver os medicamentos a base de plantas mais seguro e eficaz possível, sempre visando a segurança do paciente.

Referências

- AL-MUSAYEIB, N. M. et al. Study of the *in vitro* antiplasmodial, antileishmanial and antitrypanosomal activities of medicinal plants from Saudi Arabia. **Molecules**, v. 17, n. 10, p. 11379-11390, 2012.
- AL-SOKARI, S. S. et al. Evaluation of Antileishmanial Activity of Albaha Medicinal Plants against *Leishmania amazonensis*. **BioMed Research International**, p. 1-6, 2015.
- ALAWA, J. N. et al. Infectivity of Macrophages and the Histopathology of Cutaneous Lesions, Liver and Spleen is Attenuated by Leaf Extract of Vernonia Amygdalina in Leishmania Major Infected BALB/c Mice. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, v. 9, n. 1, 2012.
- ALOUI, Z. et al. Asteraceae Artemisia campestris and Artemisia herba-alba Essential Oils Trigger Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Leishmania infantum Promastigotes. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 1, n. 15, 2016.
- AMIN, E.; MOAWAD, A.; HASSAN, H. Biologically-guided isolation of leishmanicidal secondary metabolites from Euphorbia peplus L. **Saudi Pharmaceutical Journal**, p. 4-8, 2016.
- ANDRADE, M. A. et al. Essential oils: *in vitro* activity against *Leishmania amazonensis*, cytotoxicity and chemical

- composition. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 1, p. 444, 2016.
- ANTINARELLI, L. M. R. et al. Antileishmanial activity of some Brazilian plants, with particular reference to *Casearia sylvestris*. **Anais Da Academia Brasileira de Ciencias**, v.87, n.2, p.733-742, 2015.
- ARRAIS-SILVA, W. W. et al. Preliminary phytochemical and antileishmanial studies of the ethanolic extracts of *Pterodon pubescens*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, p. 561-565, 2014.
- BAHMANI, M. et al. Leishmaniosis phytotherapy: Review of plants used in Iranian traditional medicine on leishmaniasis. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 5, n. 9, p. 695-701, 2015.
- BAPELA, M. J.; KAISER, M.; MEYER, J. J. M. South African Journal of Botany Antileishmanial activity of selected South African plant species. **South African Journal of Botany**, v. 108, p. 342-345, 2017.
- BEAMAN, L.; BEAMAN, B. L. The Role of Oxygen and its Derivatives in Microbial Pathogenesis and Host Defense. **Annual Review of Microbiology**, v. 38, n. 1, p. 27-48, 1984.
- BECERRA, M. et al. Antileishmanial activity of fucosterol recovered from *Lessonia vadosa* Searles (Lessoniaceae) by SFE, PSE and CPC. **Phytochemistry Letters**, v. 11, p. 418-423, 2015.
- BEER, M. F. et al. Trypanocidal and leishmanicidal activities of flavonoids isolated from *Stevia satureiifolia* var. *satueiifolia*. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 10, p. 1-8, 2016.
- BELKAID, Y. et al. The role of interleukin (IL)-10 in the persistence of *Leishmania major* in the skin after healing and the therapeutic potential of anti-IL-10 receptor antibody for sterile cure. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 194, n. 10, p. 1497-506, 2001.
- BHATTACHARJEE, S. et al. Glycyrrhizic acid suppresses Cox-2-mediated anti-inflammatory responses during *Leishmania donovani* infection. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 8, p. 1905-1914, 2012.
- BOU, D. D. et al. Antiparasitic activity and effect of casearins isolated from *Casearia sylvestris* on *Leishmania* and *Trypanosoma cruzi* plasma membrane. **Phytomedicine**, v. 21, n. 5, p. 676-681, 2014.
- CABANILLAS, B. J. et al. Leishmanicidal compounds and potent PPAR γ activators from *Renealmia thyrsoidea* (Ruiz & Pav.) Poepp. & Endl. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 157, p. 149-155, 2014.
- CARNEIRO, S. M. P. et al. The cytotoxic and antileishmanial activity of extracts and fractions of leaves and fruits of *Azadirachta indica* (A Juss.). **Biological Research**, v. 45, n. 2, p. 111-116, 2012.
- CARRARA, V. da S. et al. Antileishmanial activity of amides from *Piper amalago* and synthetic analogs. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 23, n. 3, p. 447-454, 2013.
- CARVALHO, C. E. S. et al. Anti-Leishmania activity of essential oil of *Myracrodruon urundeuva* (Engl.) Fr. All.: Composition, cytotoxicity and possible mechanisms of action. **Experimental Parasitology**, 2017.
- DA SILVA SANTOS, E. et al. Optimization of extraction method and evaluation of antileishmanial activity of oil and nanoemulsions of *Pterodon pubescens* benth. fruit extracts. **Experimental Parasitology**, v. 170, p. 252-260, 2016.
- DA SILVA SANTOS, É. et al. Optimization of extraction method and evaluation of antileishmanial activity of oil and nanoemulsions of *Pterodon pubescens* benth. fruit extracts. **Experimental Parasitology**, v. 170, p. 252-260, 2016.
- DAL PICOLO, C. R. et al. Antileishmanial activity evaluation of adunchalcone, a new prenylated dihydrochalcone from *Piper aduncum* L. **Fitoterapia**, v. 97, p. 28-33, 2014.
- DAYAKAR, A. et al. *In vitro* and in vivo evaluation of anti-leishmanial and immunomodulatory activity of Neem leaf extract in *Leishmania donovani* infection. **Experimental Parasitology**, v. 153, p. 45-54, 2015.
- DE ALBUQUERQUE MELO, G. M. et al. Leishmanicidal activity of the crude extract, fractions and major piperidine alkaloids from the flowers of *Senna spectabilis*. **Phytomedicine**, v. 21, n. 3, p. 277-281, 2014.
- DE MELO, J. O. et al. Antidermatophytic and antileishmanial activities of essential oils from *Lippia gracilis* Schauer genotypes. **Acta Tropica**, v. 128, n. 1, p. 110-115, 2013.
- DEZAKI, E. S. et al. Chemical composition along with anti-leishmanial and cytotoxic activity of *Zataria multiflora*. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 5, p. 752-758, 2016.
- DI GIORGIO, C. et al. *In Vitro* Antileishmanial Activity of Diphyllin Isolated from *Haplophyllum bucharicum*. **Planta Medica**, v. 71, n. 4, p. 366-369, 2005.
- DINESH, N. et al. Glycyrrhizic acid attenuates growth of *Leishmania donovani* by depleting ergosterol levels. **Experimental Parasitology**, v. 176, p. 21-29, 2017.
- DUARTE, M. C. et al. Antileishmanial activity and mechanism of action from a purified fraction of *Zingiber officinalis* Roscoe against *Leishmania amazonensis*. **Experimental Parasitology**, v. 166, p. 21-28, 2016.
- EL-HANI, C. Apoptosis and apoptotic mimicry in

- Leishmania: an evolutionary perspective. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 2, 96.
- ESSID, R. et al. Antileishmanial and cytotoxic potential of essential oils from medicinal plants in Northern Tunisia. **Industrial Crops and Products**, v. 77, p. 795-802, 2015.
- FALODUN, A. et al. Isolation of antileishmanial, antimalarial and antimicrobial metabolites from *Jatropha multifida*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 4, n. 5, 374-8, 2014.
- FILHO, V. C. et al. Evaluation of antileishmanial activity of selected Brazilian plants and identification of the active principles. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 1, n. 7, 2013.
- GALEA, A. M.; BROWN, A. J. Special relationship between sterols and oxygen: Were sterols an adaptation to aerobic life? **Free Radical Biology and Medicine**, v. 47, n. 6, p. 880-889, 2009.
- GANFON, H. et al. Antiparasitic activities of two sesquiterpenic lactones isolated from *Acanthospermum hispidum* D.C. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 141, n. 1, p. 411-417, 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.
- GIRARDI, C. et al. Evaluation of antiplasmodial and antileishmanial activities of herbal medicine *Pseudelephantopus spiralis* (Less.) Cronquist and isolated hirsutinolide-type sesquiterpenoids. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 170, p. 167-174, 2015.
- GUPTA, N.; GOYAL, N.; RASTOGI, A. K. *In vitro* cultivation and characterization of axenic amastigotes of *Leishmania*. **Trends in Parasitology**, v. 17, n. 3, p. 150-153, 2001.
- HEINZEL, F. P. et al. Reciprocal expression of interferon gamma or interleukin 4 during the resolution or progression of murine leishmaniasis. Evidence for expansion of distinct helper T cell subsets. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 169, n. 1, p. 59-72, 1989.
- HORTA, M. F. et al. Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide in Cutaneous Leishmaniasis. **Journal of Parasitology Research**, v. 2012, p. 1-11, 2012.
- HUBERT, D. J. et al. *In vitro* leishmanicidal activity of some Cameroonian medicinal plants. **Experimental Parasitology**, v. 134, n. 3, p. 304-308, 2013.
- KAYE, P.; SCOTT, P. Leishmaniasis: complexity at the host-pathogen interface. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 9, n. 8, p. 604-615, 2011.
- KELLY, B. L.; STETSON, D. B.; LOCKSLEY, R. M. *Leishmania major* LACK antigen is required for efficient vertebrate parasitization. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 198, n. 11, p. 1689-98, 2003.
- KHAN, I. et al. Evaluation of antileishmanial, antibacterial and brine shrimp cytotoxic potential of crude methanolic extract of Herb *Ocimum basilicum* (Lamiaceae). **Journal of Traditional Chinese Medicine**, v. 35, n. 3, p. 316-322, 2015.
- KHEIRI MANJILI, H. et al. Anti-leishmanial and toxicity activities of some selected Iranian medicinal plants. **Parasitology Research**, v. 111, n. 5, p. 2115-2121, 2012.
- LIMA, G. S. et al. Antileishmanial activity and trypanothione reductase effects of terpenes from the Amazonian species *Croton cajucara* Benth (Euphorbiaceae). **Phytomedicine**, v. 22, n. 12, p. 1133-1137, 2015.
- LOVE, D. C.; MENTINK KANE, M.; MOSSER, D. M. *Leishmania amazonensis*: the phagocytosis of amastigotes by macrophages. **Experimental Parasitology**, v. 88, n. 3, p. 161-71, 1998.
- MACHADO, M. et al. Monoterpenic aldehydes as potential anti-*Leishmania* agents: Activity of *Cymbopogon citratus* and citral on *L. infantum*, *L. tropica* and *L. major*. **Experimental Parasitology**, v. 130, n. 3, p. 223-231, 2012.
- MALEKI, F. et al. *In vitro* and *in vivo* susceptibility of *Leishmania major* to some medicinal plants. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 7, n. 1, p. 37-42, 2016.
- MANS, D. R. A. et al. *In vitro* evaluation of traditionally used Surinamese medicinal plants for their potential anti-leishmanial efficacy. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 180, p. 70-77, 2016.
- MAQUIAVELI, C. do C. et al. *Stachytarpheta cayennensis* extract inhibits promastigote and amastigote growth in *Leishmania amazonensis* via parasite arginase inhibition. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 192, p. 108-113, 2016.
- MARTINEZ-ROJANO, H. et al. Activity of Hydroxyurea against *Leishmania mexicana*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, n. 10, p. 3642-3647, 2008.
- MCCONVILLE, M. J.; HANDMAN, E. The molecular basis of *Leishmania* pathogenesis. **International Journal for Parasitology**, v. 37, n. 10, p. 1047-1051, 2007.
- MOEIN, M. et al. Antileishmanial Activities of Greek Juniper (*Juniperus excelsa* M.Bieb.) Against *Leishmania major* Promastigotes. **Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine**, v. 22, n. 1, p. 31-36, 2017.
- MONZOTE, L. et al. Essential oil from *Chenopodium ambrosioides* and main components: Activity against

- Leishmania, their mitochondria and other microorganisms. **Experimental Parasitology**, v. 136, n. 1, p. 20-26, 2014.
- MONZOTE, L. et al. Antileishmanial activity of essential oil from *Chenopodium ambrosioides* and its main components against experimental cutaneous leishmaniasis in BALB/c mice. **Phytomedicine**, v. 21, p. 8-9, 2014.
- MOTHANA, R. A. et al. Evaluation of the *in vitro* antiplasmodial, antileishmanial and antitrypanosomal activities of selected medicinal plants from the Arabian Peninsula. **Planta Med**, v. 79, n. 13, p. 24, 2013.
- MUKHERJEE, D. et al. Induction of apoptosis by zerumbone isolated from *Zingiber zerumbet* (L.) Smith in protozoan parasite *Leishmania donovani* due to oxidative stress. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 20, n. 1, p.48-55, 2016.
- NIKMEHR, B. et al. *In vitro* anti-leishmanial activity of methanolic extracts of *Calendula officinalis* flowers, *Datura stramonium* seeds, and *Salvia officinalis* leaves. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 12, n. 6, p. 423-427, 2014.
- NILFOROUSHZADEH, M. A. et al. Comparison of *Thymus vulgaris* (Thyme), *Achillea millefolium* (Yarrow) and propolis hydroalcoholic extracts versus systemic glucantime in the treatment of cutaneous leishmaniasis in balb/c mice. **Journal of Vector Borne Diseases**, v. 45, n. 4, p. 301-6, 2008.
- OLEKHNOVITCH, R.; BOUSSO, P. Induction, Propagation, and Activity of Host Nitric Oxide: Lessons from *Leishmania* Infection. **Trends in Parasitology**, v.31, n.12, p.653-664, 2015.
- OSKUEE, R. K. et al. Evaluation of leishmanicidal effect of *Euphorbia erythadenia* extract by *in vitro* leishmanicidal assay using promastigotes of *Leishmania major*. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 4, s. 2, p. 581-583, 2014.
- RIBEIRO, T. G. et al. Antileishmanial activity and cytotoxicity of Brazilian plants. **Experimental Parasitology**, v. 143, n. 1, p. 60-68, 2014.
- RODRIGUES, K. A. D. F. et al. *Syzygium cumini* (L.) Skeels essential oil and its major constituent α -pinene exhibit anti-*Leishmania* activity through immunomodulation *in vitro*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 160, p. 32-40, 2015.
- RODRIGUES, K. A. DA F. et al. *Eugenia uniflora* L. Essential Oil as a Potential Anti- *Leishmania* Agent: Effects on *Leishmania amazonensis* and Possible Mechanisms of Action. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, n. 1, 2013.
- ROSSI, D. et al. (R)-(-)-Aloesaponol III 8-methyl ether from *eremurus persicus*: A novel compound against leishmaniasis. **Molecules**, v. 22, n. 4, 2017.
- RUDRAPAUL, P. et al. New flavonol methyl ether from the leaves of *Vitex peduncularis* exhibits potential inhibitory activity against *Leishmania donovani* through activation of iNOS expression. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 87, p. 328-335, 2014.
- SACHDEVA, H.; SEHGAL, R.; KAUR, S. *Tinospora cordifolia* as a protective and immunomodulatory agent in combination with cisplatin against murine visceral leishmaniasis. **Experimental Parasitology**, v. 137, n. 1, p. 53-65, 2014.
- SACKS, D.; SHER, A. Evasion of innate immunity by parasitic protozoa. **Nature Immunology**, v. 3, n. 11, 2002.
- SANDJO, L. P. et al. Individual and combined antiparasitic effect of six plant metabolites against *Leishmania amazonensis* and *Trypanosoma cruzi*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 7, p. 1772-1775, 2016.
- SANTOS, K. K. A. et al. Atividade leishmanicida *in vitro* de *Eugenia uniflora* *Momordica charantia*. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, v. 34, n. 1, p. 47-50, 2013.
- SAWADOGO, W. R. et al. *In vitro* antileishmanial and antitrypanosomal activities of five medicinal plants from Burkina Faso. **Parasitology Research**, v. 110, n. 5, p. 1779-1783, 2012.
- SILVA-ALMEIDA, M. et al. Proteinases as virulence factors in *Leishmania* spp. infection in mammals. **Parasites & Vectors**, v. 5, n. 1, p. 160, 2012.
- SINGH, N. et al. Natural product based leads to fight against leishmaniasis. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 1, p. 18-45, 2014.
- TRIPATHI, C. D. P. et al. *Withania somnifera* chemotype NMITLI 101R significantly increases the efficacy of antileishmanial drugs by generating strong IFN- γ and IL-12 mediated immune responses in *Leishmania donovani* infected hamsters. **Phytomedicine**, v. 24, 2017.
- VANDESMET, V. C. S. et al. The use of herbs against neglected diseases: Evaluation of *in vitro* leishmanicidal and trypanocidal activity of *Stryphnodendron rotundifolium* Mart. **Saudi Journal of Biological Sciences**. 2015.
- VARELA, M. T. et al. Gibbilimbol analogues as antiparasitic agents - Synthesis and biological activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* (L.) infantum. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 4, 2016.
- VILA-NOVA, N. S. et al. Different susceptibilities of *Leishmania* spp. promastigotes to the *Annona muricata* acetogenins annonacinone and corosolone, and the *Platymiscium floribundum* coumarin scoparone.

Experimental Parasitology, v. 133, n. 3, p. 334-338, 2013.

VILA-NOVA, N. S. et al. Leishmanicidal and cholinesterase inhibiting activities of phenolic compounds of *Dimorphandra gardneriana* and *Platymiscium floribundum*, native plants from Caatinga biome. **Pesquisa Veterinaria Brasileira**, v. 32, n. 11, p. 1164-1168, 2012.

WANDERLEY, J. L. M.; BARCINSKI, M. A. Apoptosis and apoptotic mimicry: The *Leishmania* connection. **Cellular and Molecular Life Sciences**, 2010.

WILLIAMS, R. A. et al. Cysteine peptidases CPA and CPB are vital for autophagy and differentiation in *Leishmania mexicana*. **Molecular Microbiology**, v. 61, n. 3, p. 655-674, 2006.

ZAHIR, A. A. et al. Evaluation of antileishmanial activity of South Indian medicinal plants against *Leishmania donovani*. **Experimental Parasitology**, v. 132, n. 2, p. 180-184, 2012.

ZAHIRI, M. et al. Therapeutic Effect of *Scrophularia striata* Ethanolic Extract against Localized Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER). **Iranian Journal of Public Health**, v. 45, n. 10, 2016.

Recebido: 29/10/2017

Aceito: 04/08/2018