



## POTENCIAL TERAPÊUTICO LEISHMANICIDA DE PRODUTOS NATURAIS CONTRA *LEISHMANIA AMAZONENSIS*

Joyce Cordeiro Borges<sup>1</sup>; Anderson dos Santos Ramos<sup>2</sup>; Lucas Matheus Barreto Santana<sup>3</sup>; Geilza Carla de Lima Silva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Graduando em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: joyce.cordeiro3@gmail.com

<sup>2</sup>Graduando em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: andersongemios@hotmail.com

<sup>3</sup>Graduando em Ciências Biológicas, Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). E-mail: lucas96barreto@gmail.com

<sup>4</sup>Mestranda em Biologia Aplicada à Saúde, Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). E-mail: geilza\_55@yahoo.com.br

**Resumo:** A leishmaniose, uma infecção causada por protozoários do gênero *Leishmania*, é uma das principais doenças negligenciadas no mundo. A *Leishmania amazonensis* é o agente etiológico da leishmaniose cutânea e cutânea difusa, forma clínica mais grave da leishmaniose cutânea. As drogas de escolha para o tratamento da leishmaniose são os antimoniais pentavalentes, que geralmente apresentam efeitos adversos como toxicidade. A descoberta de novos tratamentos para leishmaniose é um desafio para a pesquisa científica, devido ao aumento da resistência parasitária. Neste cenário, existe uma necessidade de desenvolver novas terapias seguras e eficazes no que tange os efeitos positivos e, nesse contexto, os produtos naturais podem ser considerados como uma alternativa promissora contra a *L. amazonensis*. Diante do exposto, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão bibliográfica de literatura sobre as atividades biológicas e farmacológicas de óleos essenciais e extratos de plantas medicinais brasileiras com atividade frente ao agente etiológico da leishmaniose. Para a revisão da literatura, foram selecionados artigos científicos das bases de dados eletrônicas SCIENCE DIRECT e PUBMED, com ano de publicação entre 2010-2017, através de uma combinação específica de palavras-chaves. Segundo os artigos, os produtos naturais vem sendo alvo de estudos experimentais, onde os extratos e óleos oriundos de diversos vegetais tem mostrado propriedade anti-leishmanicida *in vitro* e *in vivo* em animais experimentais. As atividades dos produtos naturais frente às formas promastigostas e amastigostas de *L. amazonensis* são atribuídas à presença de compostos bioativos tais como alcalóides, chalconas, triterpenóides, naftoquinonas, quinonas, terpenos, esteróides, lignanas, saponinas e flavonóides, encontrados nas plantas medicinais. O presente estudo evidencia que os produtos naturais, cujas atividades farmacológicas têm sido bem caracterizadas, possui perfis positivos na terapêutica da Leishmaniose.

**Palavras-chave:** *Leishmania amazonensis*, Atividade leishmanicida, Compostos bioativos, Plantas medicinais, Produtos naturais.

### 1. INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença infecciosa parasitária causada por mais de 20 espécies de protozoários do gênero *Leishmania*. É considerada uma das doenças mais negligenciadas em termos de pesquisa e desenvolvimento (FREITAS-JUNIOR et al., 2012; KAYE; SCOTT, 2011) e é uma das seis doenças tropicais mais importantes do mundo, ocorrendo principalmente em países subdesenvolvidos, afetando aproximadamente 12 milhões de pessoas em 88 países do mundo (FEASEY ET AL., 2010; SHUKLA et al., 2011; WHO et al., 2014). Estima-se mais de 22.000 casos no Brasil,



com 32% deles na região amazônica (WHO, 2012; MS, 2014). A leishmaniose é caracterizada por lesões cutâneas ulcerativas (leishmaniose cutânea localizada), nódulos não ulcerativos (leishmaniose cutânea difusa), inflamação destrutora da mucosa (Leishmaniose mucosa) e infecção visceral disseminada (leishmaniose visceral), dependendo da espécie de parasita e da resposta imune do hospedeiro (ORYAN, 2015; ROGERS, 2012). No Brasil já foram identificadas sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*. As três principais espécies são: *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* e *L. (L.) amazonensis* (BRASIL, 2007).

A *L. amazonensis* é o agente etiológico da leishmaniose cutânea e cutânea difusa, a mais grave forma clínica da leishmaniose cutânea (WHO, 2010). Os tratamentos específicos para tal manifestação clínica são baseados em Antimoniais pentavalentes e na Anfotericina B, utilizados como terapia de primeira linha (SUNDAR; CHAKRAVARTY, 2013). O tratamento recomendado tem sido associado a casos de infecção persistente, fato relacionado à imunidade do hospedeiro e à capacidade deste parasita em modulá-lo. Consequentemente, produtos naturais à base de plantas medicinais surgem como uma fonte potencial para obtenção de novos compostos capazes de tratar a leishmaniose.

As plantas são capazes de produzir diversos metabólitos - alcalóides, chalconas, triterpenóides, dentre outros - que exibem uma vasta atividade farmacológica, sendo utilizados contra a leishmaniose (CHOUHAN et al., 2014; MONZOTE, 2011). Dessa forma, produtos de origem natural são mais acessíveis e sustentáveis quando comparado com os tratamentos de primeira linha para a leishmaniose (SINGH et al., 2014).

Os óleos essenciais demonstram grande potencial na terapêutica da leishmaniose por apresentar diversos compostos químicos (ANGEL et al., 2014). Adicionalmente, compostos isolados a partir de extratos de plantas, indicam uma elevada atividade leishmanicida, revelando assim o potencial terapêutico das plantas como uma nova alternativa para o tratamento da leishmaniose.

Neste sentido, o objetivo do estudo foi apresentar, através de uma revisão sistemática de literatura, um levantamento bibliográfico de artigos científicos visando analisar as potenciais aplicações de óleos essenciais e extratos de plantas medicinais no Brasil contra a *L. amazonensis*.

## 2. METODOLOGIA



As revisões sistemáticas são consideradas estudos secundários, que tem nos estudos primários sua fonte de dados (GOMES; CAMINHA, 2014). A revisão da literatura foi realizada utilizando artigos científicos das bases de dados eletrônicas SCIENCE DIRECT e PubMed/Medline, sendo esta escolha justificada pelo fato de que nessas bases encontram-se um grande número de revistas indexadas da área de biologia molecular, farmacologia e afins. A busca bibliográfica foi realizada em abril de 2017. A combinação de palavras-chaves utilizadas no levantamento bibliográfico foram “*Leishmaniasis*” “*Plants activity*”, “*Extract and oil*”, “*Leishmania amazonensis*”, “*Brazil*” e “*Medicinal plants from brazil*”. Além disso, optou-se por selecionar artigos no idioma inglês, com delineamento experimental, com ano de publicação entre o período de 2010-2017.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. O papel dos produtos naturais no tratamento da leishmaniose

A partir do conhecimento do uso popular de produtos naturais, foram desenvolvidos estudos utilizando extratos de plantas de diversas famílias e na purificação de metabólitos de classes químicas variadas no intuito de avaliar suas atividades biológicas, avaliando seus perfis como agentes terapêuticos frente a leishmaniose e outras doenças parasitárias (TELES et al., 2011).

O Brasil apresenta a maior biodiversidade do mundo e estima-se que há aproximadamente 55 mil espécies descritas correspondentes a 22% do total de espécies no mundo. A grande maioria da população brasileira (80%) utiliza apenas 37% dos medicamentos disponíveis no mercado e dependem quase que exclusivamente dos medicamentos de origem natural (CARVALHO et al., 2008).

A leishmaniose é considerada principalmente uma doença do mundo subdesenvolvido e, portanto, cresce o interesse das indústrias farmacêuticas em desenvolver agentes leishmanicida eficazes e mais acessíveis (NADHMAN et al., 2014). Logo, com o conhecimento tradicional e os estudos laboratoriais, os produtos naturais (extratos e compostos isolados) vem ganhado o cenário atual na descoberta de novos agentes anti-leishmanicidas (ULLAH et al., 2016).

Estudos vem comprovando a eficácia da atividade contra a *L. amazonensis* de plantas no Brasil. Em um estudo foi investigada a atividade leishmanicida de cinco espécies de plantas utilizadas na medicina popular no Brasil e os extratos obtidos das espécies *Hyptis*



*pectinata* (L.) Poit, *Aloe vera* L., *Ruta graveolens* L., *Pfaffia glomerata* (Spreng.) Pedersen, e *Chenopodium ambrosioides* L, exibiram atividade direta contra formas promastigotas (QUEIROZ et al., 2014). A composição química e o potencial biológico do óleo essencial de *Syzygium cumini* (L.) cultivada no Brasil, mostrou-se com atividade significativa contra a *L. amazonensis* (DIAS et al., 2013).

Estudos realizados *in vitro* e *in vivo* (Tabela 1) com extratos e óleos essenciais, mostram várias espécies de plantas cultivadas no Brasil com atividade leishmanicida já comprovada.

### 3.2. Extratos

Em um estudo realizado por Carrara et al. (2013), utilizando produtos naturais contra as formas promastigotas e amastigotas intracelulares de *Leishmania*, foi avaliado *in vitro* a inibição do crescimento em concentração de 50% de protozoários (IC<sub>50</sub>), a citotoxicidade em relação aos macrófagos e a concentrações citotóxicas de 50% (CC<sub>50</sub>). A capacidade de induzir a produção de óxido nítrico também é investigada, a fim de determinar se esse mecanismo resulta na ativação da atividade anti-leishmanicida.

Ribeiro et al. (2014), buscando estudar a atividade leishmanicida *in vitro* de 16 diferentes plantas medicinais brasileiras, observaram que macrófagos murinos de fase estacionária infectados com promastigotas de *L. amazonensis* foram expostos a 44 extratos e frações isoladas por 48 h a 37 °C, para avaliar a atividade antileishmaniana e a citotoxicidade, respectivamente. Os extratos que apresentaram maior potencial foram o extrato hexano de *Dipteryx alata* e *Syzygium cumini*, os extratos etanólicos e hexano de folhas de *Hymenaea courbaril*, o extrato etanólico de *H. stignocarpa*, o extrato etanólico de *Jacaranda caroba*, e o extrato etanólico de folhas de *J. cuspidifolia*. Os extratos que mais se destacaram foram o de *D. alata* (IC<sub>50</sub> de 0.08 µg/mL) e *J. cuspidifolia* (IC<sub>50</sub> de 13.22 µg/mL), apresentando maior índice de seletividade, com alta atividade leishmanicida e baixa citotoxicidade. Observou redução na carga parasitária em macrófagos infectados tratados com extratos e frações de *D. alata* e *J. Cuspidifolia*, sendo de 95,80%, 98,31% e 97,16%, respectivamente.

O extrato hexano de *Virola surinamensis* apresentou efeito antipromastigota (VEIGA et al., 2017). Nesse estudo, foi verificado que o extrato apresentou alta atividade contra promastigotas de *L. amazonensis*, inibindo o crescimento de promastigotas (IC<sub>50</sub> = 79,7 + 1,3 µg/mL). No entanto, o seu fracionamento reduziu a atividade antipromastigota em (IC<sub>50</sub> > 200 µg/mL). Todas as amostras testadas apresentaram baixa citotoxicidade (CC<sub>50</sub> > 500µg /mL) e



o índice de seletividade do extrato hexano foi superior a 5.

A *Pterodon pubescens* Benth. é uma das espécies do gênero *Pterodon* que são nativas do Brasil. Extratos de frutas de *P. pubescens*, apresentaram atividade anti-leishmanicida e a nanoemulsão do extrato otimizaram o seu desempenho contra promastigotas e amastigotas de *L. amazonensis*. As nanoemulsões com extrato de *P. pubescens* mostraram um melhor índice de seletividade e melhor atividade significativa contra parasitas ( $IC_{50} = 2,7 \mu\text{g/mL}$  para nanoemulsão de extrato hexano;  $IC_{50} = 1,9 \mu\text{g/mL}$  para nanoemulsão de extrato supercrítico), mostrando-se promissores em testes *in vitro* (SANTOS et al., 2016). O extrato hexano do pericarpo de frutos de *Garcinia brasiliensis* apresentou atividade nas formas extracelulares (promastigotas) e intracelulares (amastigotas) de *L. amazonensis*, demonstrando ser biologicamente ativo contra *L. Amazonensis* (PEREIRA et al., 2010).

A *Morinda citrifolia* Linn é uma planta popularmente conhecida como noni, cultivada do Brasil (BASAR et al., 2010). Almeida-Souza et al. (2016) avaliou o suco de suas frutas de acordo com sua ação contra macrófagos no peritônio de camundongos BALB/c infectados com *L. amazonensis*. A atividade contra promastigotas, mostrou um  $IC_{50}$  de  $275,3 \mu\text{g/mL}$ . A análise por microscopia eletrônica de transmissão foi utilizada para analisar possíveis alterações ultraestruturais nas promastigotas e os resultados foram satisfatórios, pois mostraram uma vacuolização citoplasmática, inclusão lipídica e aumentos da atividade de exocitose dos macrófagos infectados. O tratamento do suco apresentou uma  $IC_{50}$  de  $208,4 \mu\text{g/mL}$  contra amastigotas intracelulares e um aumento da produção de óxido nítrico em macrófagos infectados e não infectados.

Resultados promissores demonstraram a importância de espécies do gênero *Hypericum* como fonte de compostos potencialmente úteis para o tratamento da leishmaniose. Extratos de *H. carinatum*, *H. linoides* e *H. polyanthemum* foram capazes de matar os parasitas de *L. amazonensis* de maneira dependente da dose. Estes extratos apresentaram baixa citotoxicidade contra macrófagos peritoneais de camundongos BALB/c *in vitro* após 48h de incubação. A *H. polyanthemum* apresentou atividade leishmanicida significativa com uma  $IC_{50}$  de  $36,1 \mu\text{g/ml}$  (DAGNINO et al., 2015).

Uma fração de diclorometano rico obtida das partes aéreas de *Tanacetum parthenium* (L.), foi avaliada sobre os efeitos anti-leishmania *in vitro* e *in vivo*. O estudo *in vitro* da fração indicou um valor de  $IC_{50}$  de  $2,40 \pm 0,76 \mu\text{g} /\text{mL}^{-1}$  contra a forma promastigota e  $1,76 \pm 0,25 \mu\text{g}/\text{ml}^{-1}$  contra a forma amastigota. O tratamento intramuscular *in vivo*, diminuiu o crescimento e o tamanho das lesões em camundongos. A fração também diminuiu





significativamente a população de parasitas em comparação com os animais que foram tratados com o medicamento de referência. Os níveis plasmáticos de malondialdeído foram aumentados ligeiramente causando apoptose celular, atribuído a sua rica composição química, em comparação com o grupo controle, demonstrando eficácia do tratamento sem toxicidade ou genotoxicidade (RABITO et al., 2014).

Resultados obtidos de Nogueira et al. (2013), revelaram que a *Physalis angulata* foi capaz de reduzir formas do parasita *L. amazonensis* em macrófagos infectados e mostrou um elevado índice seletivo. Concluindo que a extrato etanólico concentrado de *P. angulata* pode representar uma opção para o tratamento da leishmaniose cutânea.

A atividade anti-leishmania e de citotoxicidade foi avaliada *in vitro* de extratos aquosos (AEs) e extratos hidroalcoólicos (HAEs) de algumas plantas utilizadas como medicamentos de uma reserva indígena Brasileira. A melhor atividade encontrada no trabalho foi com HAE das folhas de *Zanthoxylum rhoifolium*, com uma IC<sub>50</sub> de 143 mg/ml e o HAE da casca de *Schinus terebinthifolius* com IC<sub>50</sub>= 180 mg/ml (MOURA-COSTA et al., 2012).

**Tabela 1.** Lista dos principais extratos e óleos mencionados nesta revisão, incluindo as espécies de plantas pelas quais foram obtidas e ainda valores da concentração inibitória frente a *L. amazonenses*.

Nome da Planta	Nome popular	Parte da planta utilizada	Extratos/Óleos	Estudos <i>in vitro/in vivo</i>	Concentração Inibitória (50)	Referência
<i>Virola surinamensis</i> (rol.) warb	Ucuúba	Pó das folhas	Extrato hexânico	<i>In vitro</i>	79,7 ± 1,3 µg/mL frente a formas promastigotas	(VEIGA et al., 2017)
<i>Pterodon pubescens</i> benth.	Sucupira branca	Frutos	Extratos supercrítico e hexânico	<i>In vitro</i>	2,7 µg/mL para nanoemulsão de extrato hexano; 1,9 µg mL para nanoemulsão de extrato supercrítico	(SANTOS et al., 2016).



<i>Dipteryx alata</i> e <i>Syzygium cumini</i>	Baru e Jamelão	Folhas	Extrato hexano de <i>D. alata</i> e extrato etanólico de <i>J. cuspidifolia</i>	<i>In vitro</i>	<i>D. alata</i> (0.08 µg/mL) e <i>J. cuspidifolia</i> (13.22 µg/mL)	(RIBEIRO et al. 2014)
<i>Chenopodium ambrosioides</i>	Erva-de-santa-maria	-----	Óleo essencial	<i>In vivo</i>		(MONZOTE et al., 2014).
<i>Morinda citrifolia</i> Linn.	Noni	Fruto	suco dos frutos	<i>In vitro</i>	208,4 µg/mL frente a formas amastigotas e frente a formas promastigotas 275,3 µg/mL	(ALMEIDA-SOUZA et al., 2016)
<i>Tanacetum parthenium</i> (L.)	Tanacetão	Parte aérea	Fração de diclorometano rico em lactonas sesquiterpênicas	<i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	2,40 ± 0,76 µg/mL -1 frente a formas promastigotas e 1,76 ± 0,25 µg/ml-1 frente a formas amastigotas	(RABITO et al., 2014)
<i>Syzygium cumini</i> (L.)	Jambolão	----- --	Óleo essencial	<i>In vitro</i>	43,9 e 38,1 mg/mL frente a formas amastigotas	(RODRIGUES et al., 2015)
<i>Hypericum polyanthemum</i>	-----	----- -	Extrato	<i>In vitro</i>	36,1 µg/ml.	(DAGNINO et al., 2015).
<i>Syzygium cumini</i>	-----	Folhas	Óleo essencial	<i>In vitro</i>	60 mg ml.	(DIAS et al., 2013).

### 3.3. Óleos essenciais



Diferentes óleos essenciais (EOS) foram avaliados frente a sua atividade contra formas promastigotas de *L. amazonensis*, bem como a sua citotoxicidade em células de mamíferos. Óleos essenciais obtidos a partir das espécies *Cinnamodendron dinisii*, *Matricaria chamomilla*, *Myroxylon peruiferum*, *Salvia sclarea*, *Bulnesia sarmientoi*, *Ferula galbaniflua*, *Siparuna guianensis* e *Melissa officinalis* foram ativos contra promastigotas com IC<sub>50</sub>/24h variando de 54.05 a 162.25µg/mL. Dentre os compostos químicos analisados o óxido de etileno presente em *F. galbaniflua* mostrou-se eficaz contra as formas promastigotas e apresentou baixa atividade citotóxica contra as células (CC<sub>50</sub>/24h). Assim, a *F. galbaniflua* representa um forte candidato para estudos futuros que visam explorar a atividade de seus compostos químicos frente a esses parasitas patogênicos (ANDRADE et al., 2016).

Em estudo, comparou-se a atividade contra a leishmaniose cutânea *in vivo* do óleo essencial de *C. Ambrosioides* e seus principais componentes químicos. O efeito anti-leishmaniano foi avaliado em camundongos BALB/c infectados com *L. Amazonensis* e tratados com o óleo essencial, compostos principais e uma mistura artificial de componentes puros por via intralesional a 30 mg/kg a cada 4 dias durante 14 dias. O óleo essencial impediu o desenvolvimento da lesão comparado ( $p < 0,05$ ) com animais não tratados. Além disso, a eficácia do óleo essencial também foi estatisticamente superior ( $p < 0,05$ ) em comparação com a Glucantime®, medicamento de referência (MONZOTE et al., 2014).

A composição química e o potencial biológico do óleo essencial extraído de folhas de *Syzygium cumini* coletadas no Brasil foram examinados. As análises por cromatografia gasosa de massa revelaram uma elevada abundância de monoterpenos (87,12%) contidos no óleo. O essencial óleo mostrou atividade significativa contra *L. amazonensis*, com um valor IC<sub>50</sub> igual a 60 mg/ml. Assim, o essencial óleo de *S. cumini* mostrou uma promissora atividade como um agente leishmanicida e pode ser rico no combate a doenças tropicais negligenciadas como a leishmaniose (DIAS et al., 2013).

Rodrigues et al. 2015 demonstram que os efeitos anti-leishmania do óleo essencial de *S. cumini* (ScEO) e o seu principal constituinte  $\alpha$ -pineno são mediadas pela atividade imunomoduladora, com evidências a partir do aumento observado tanto na atividade fagocítica como na atividade lisossômica e os níveis elevados de óxido nítrico (NO). O óleo essencial de *T. riparia* (TrEO) mostrou-se atividade efetora pela modulação de citocinas em células do líquido peritoneal de camundongos BALB/c infectados com *L. amazonensis*. O TrEO inibiu algumas das citocinas, impedindo o crescimento do parasita e o estabelecimento da infecção, incluindo o fator estimulador de colônias





de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), interleucina-4 (IL-4), IL-10 e fator de necrose tumoral (TNF). O TrEO bloqueou a inibição de IFN- $\gamma$  e IL-12. Estes resultados sugerem que TrEO pode ser uma alternativa terapêutica contra a leishmaniose quando se considera a sua atividade imunomoduladora (DEMARCHI et al., 2016).

Os óleos essenciais de *M. indicam* var. Rosa (EOMiR) e de *M. indica* var. Espada (EOMiE) foram avaliados quanto à sua citotoxicidade contra as células tumorais humanas HEP-2, HT-29, NCI-H292 e HL-60. O EOMiR e o EOMiE foram mais eficazes contra o HL-60, com valores de IC<sub>50</sub> de 12,3 e 3,6  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. Os óleos essenciais de *M. indicam* foram eficazes na destruição de formas parasitárias de *L. amazonensis* e na inibição do crescimento de células tumorais. Esses resultados, contribuem para o conhecimento da biodiversidade brasileira como fonte de agentes terapêuticos (RAMOS et al., 2014).

Os efeitos do óleo essenciais de *Lippia sidoides* (LSEO) e seu principal composto o timol foram analisados para o crescimento, viabilidade e ultraestrutura de *L. amazonensis*. O óleo essencial e o timol mostraram atividade significativa contra formas promastigotas com IC<sub>50</sub>/48 horas de 44,38 e 19,47 $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente. Contudo, o timol mostrou toxicidade contra macrófagos peritoneais e baixa seletividade contra as promastigotas quando comparado com o LSEO bruto. Por outro lado, não se observou efeito citotóxico em macrófagos tratados com o óleo essencial bruto. A incubação de macrófagos infectados com LSEO mostrou uma redução acentuada na sobrevivência de amastigotas nos macrófagos. Alterações morfológicas significativas como o acúmulo de grandes gotas lipídicas no citoplasma, membrana rompida e células enrugadas foram normalmente observadas em parasitas tratados (MEDEIROS et al., 2011).

#### 4. CONCLUSÕES

Diante dos resultados do presente estudo, é perceptível a grande necessidade de desenvolver novas terapias, que diminuam os efeitos adversos das drogas de primeira linha contra a *L. amazonensis*. Os produtos naturais de origem vegetal apresentam um grande potencial como fortes candidatos para o tratamento da leishmaniose, pois são mais acessíveis e sustentáveis. Nessa perspectiva, observa-se que os compostos bioativos presentes nos extratos e óleos essenciais possuem atividade citotóxica frente a formas parasitárias da *L. amazonensis* em estudos *in vitro* e *in vivo*, sendo a atividade imunomoduladora muito importante para tal. Apesar dos avanços, há a necessidade de novos estudos dos compostos



bioativos presentes nos produtos naturais, afim de potencializar suas atividades contra a *L. amazonensis*.

## 5. REFERÊNCIAS

ALMEIDA-SOUZA, F. et al. Morinda citrifolia Linn. fruit (Noni) juice induces an increase in NO production and death of Leishmania amazonensis amastigotes in peritoneal macrophages from BALB/c. **Nitric Oxide**, [s.l.], v. 58, p.51-58, ago. 2016.

ANDRADE, M. A. et al. Essential oils: in vitro activity against Leishmania amazonensis, cytotoxicity and chemical composition. **Bmc Complementary And Alternative Medicine**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.1-8, 8 nov. 2016.

ANGEL, G. R. et al. Essential oil composition of eight starchy Curcuma species. **Industrial Crops And Products**, [s.l.], v. 60, p.233-238, set. 2014.

BASAR, S. et al. Analgesic and Antiinflammatory Activity of Morinda citrifolia L. (Noni) Fruit. **Phytother Res**, 24, 384, 38-42, 2010;

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 2. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007.

CARRARA, V. S. et al. Antileishmanial activity of amides from Piper amalago and synthetic analogs. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.447-454, maio 2013.

CARVALHO, A. C. B. et al. Situação do registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 18, n. 2, p.314-319, jun. 2008.

CHOUHAN, G. et al. Exploring the Role of Medicinal Plant-Based Immunomodulators for Effective Therapy of Leishmaniasis. **Frontiers In Immunology**, [s.l.], v. 5, p.1-7, 5 maio 2014.

DAGNINO, A. P. et al. Leishmanicidal activity of lipophilic extracts of some Hypericum species. **Phytomedicine**, [s.l.], v. 22, n. 1, p.71-76, jan. 2015.

DIAS, C. N. et al. Molluscicidal and Leishmanicidal Activity of the Leaf Essential Oil of Syzygium cumini (L.). **Skeelsfrom Brazil. Chemistry & Biodiversity**, [s.l.], v. 10, n. 6, p.1133-1141, jun. 2013.

FEASEY, N. et al. Neglected tropical diseases. **British Medical Bulletin**, v. 93, p.179–200, 2010.

FREITAS-JUNIOR, L. H. et al. Visceral leishmaniasis treatment: what do we have, what do we need and how to deliver it?. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 2, p. 11-19, 2012.

GOMES, I. S.; CAMINHA, I, O. Guia para estudos de revisão sistemática: uma opção metodológica para as Ciências do Movimento Humano. **Movimento**, Porto Alegre, v. 20, n.1, p. 395-411, 2014.



KAYE, P.; SCOTT, P. Leishmaniasis: complexity at the host–pathogen interface. **Nature Reviews Microbiology**, [s.l.], v. 9, n. 8, p.604-615, 11 jul. 2011.

MEDEIROS, M. G. F. de et al. In vitro antileishmanial activity and cytotoxicity of essential oil from *Lippia sidoides* Cham. **Parasitology International**, [s.l.], v. 60, n. 3, p.237-241, set. 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretária de Vigilância em Saúde. Leishmaniose tegumentar americana. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/014/setembro/09/LT-Casos.pdf>>. Acesso em: 10 abril. 2017.

MONZOTE, L. Antileishmanial patents antileishmanial current drugs and relevant patents. **Recent Pat Antiinfect Drug Discov**, v. 6, p.1–26, 2011.

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**, [s.l.], v. 21, n. 8-9, p.1048-1052, jul. 2014.

MOURA-COSTA, G. F. et al. Antimicrobial activity of plants used as medicinals on an indigenous reserve in Rio das Cobras, Paraná, Brazil. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 143, n. 2, p.631-638, set. 2012.

NADHMAN, A. et al. PEGylated silver doped zinc oxide nanoparticles as novel photosensitizers for photodynamic therapy against *Leishmania*. **Free Radical Biology And Medicine**, [s.l.], v. 77, p.230-238, dez. 2014.

NOGUEIRA, R. C. et al. Genotoxicity and antileishmanial activity evaluation of *Physalis angulata* concentrated ethanolic extract. **Environmental Toxicology And Pharmacology**, [s.l.], v. 36, n. 3, p.1304-1311, nov. 2013.

ORYAN, A. Plant-derived compounds in treatment of leishmaniasis. **Iranian journal of veterinary research**, v.16, No. 1, P. 1-19, 2015.

PEREIRA, I. O. et al. Leishmanicidal activity of benzophenones and extracts from *Garcinia brasiliensis* Mart. fruits. **Phytomedicine**, [s.l.], v. 17, n. 5, p.339-345, abr. 2010.

QUEIROZ, A. C. de et al. Antileishmanial Activity of Medicinal Plants Used in Endemic Areas in Northeastern Brazil. **Evidence-based Complementary And Alternative Medicine**, [s.l.], v. 2014, p.1-9, 2014.

RABITO, M. F. et al. In vitro and in vivo antileishmania activity of sesquiterpene lactone-rich dichloromethane fraction obtained from *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bip. **Exp. Parasitol**, v.143, p. 18-23, 2014.

RAMOS, E. H. S. et al. Chemical Composition, Leishmanicidal and Cytotoxic Activities of the Essential Oils from *Mangifera indica* L. var. Rosa and Espada. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2014, p.1-9, 2014.

RIBEIRO, T. G. et al. Antileishmanial activity and cytotoxicity of Brazilian plants. **Experimental Parasitology**, [s.l.], v. 143, p.60-68, ago. 2014.

RODRIGUES, K. A. F. et al. *Syzygium cumini* (L.) Skeels essential oil and its major constituent  $\alpha$ -pinene exhibit anti-*Leishmania* activity through immunomodulation in vitro. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 160, p.32-40, fev. 2015.

ROGERS, M. E. The role of leishmania proteophosphoglycans in sand fly transmission and



infection of the Mammalian host. **Frontiers in microbiology**, 3, 223, 2012.

SANTOS, É. S. et al. Optimization of extraction method and evaluation of antileishmanial activity of oil and nanoemulsions of *Pterodon pubescens* benth. fruit extracts. **Experimental Parasitology**, [s.l.], v. 170, p.252-260, nov. 2016.

SHUKLA, A. K.; PATRA, S.; DUBEY, V. K. Deciphering molecular mechanism underlying anti leishmanial activity of *Nyctanthes arbortristis*, an Indian medicinal plant. **Journal of Ethnopharmacology**, 134,996–998, 2011.

SINGH, N. et al. Natural product based leads to fight against leishmaniasis. **Bioorg Med Chem**, 22, 18–45, 2014.

SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY, J. Leishmaniasis: an update of current pharmacotherapy. **Expert Opin Pharmacother**, 14, 53– 63, 2013.

TELES, C. B. G. et al. Activity of the Lupane isolated from *Combretum leprosum* against *Leishmania amazonensis* promastigotes. **J Braz Chem Soc**, 22, 936-942, 2011.

ULLAH, N. et al. Plants as Antileishmanial Agents: Current Scenario. **Phytotherapy Research**, [s.l.], v. 30, n. 12, p.1905-1925, 5 out. 2016.

VEIGA, A. et al. *Leishmania amazonensis* and *Leishmania chagasi*: In vitro leishmanicide activity of *Virola surinamensis* (rol.) warb. **Experimental Parasitology**, [s.l.], v. 175, p.68-73, abr. 2017.

WHO. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the control of leishmaniasis. **World Health Organ Tech. Rep. Ser.**, 949: 5-11, 2010.

WHO. Leishmaniasis Availableat. Disponível em:  
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>>. Acesso em: 10 abril. 2017.

WHO. Leishmaniasis. Disponível em: <<http://www.who.int/leishmaniasis/en/>>. Acesso em: 10 abril. 2017.