

LEISHMANIOSES: EPIDEMIOLOGIA E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTOS À BASE DE PRODUTOS NATURAIS

LEISHMANIASIS: EPIDEMIOLOGY AND PERSPECTIVES OF TREATMENTS BASED ON NATURAL PRODUCTS

DOI: 10.16891/2317-434X.v.10.e1.a2022.pp1273-1282

Recebido em: 09.08.2021 | Aceito em: 22.11.2021

Thially Braga Goncalves^a, Weberty Mayk Eufrásio de Figueiredo^b, Júlio Cesar de Castro e Silva Filho^a, Tarcisio Meirelle Aurélio França Júnior^a, Maria Jania Teixeira^c, Francisco Roberto de Azevedo^d

**Universidade Federal do Piauí^a
Centro Universitário INTA^b
Universidade Federal do Ceará^c
Universidade Federal do Cariri^d
*E-mail: thially@gmail.com**

RESUMO

As leishmanioses são antropozoonoses causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, consideradas grande problema de saúde pública e representam um complexo de doenças com importante espectro clínico e grande diversidade epidemiológica. Este trabalho visa divulgar o conhecimento, por meio de uma revisão bibliográfica, sobre manifestações clínicas das leishmanioses, assim como epidemiologia e tratamento, incluindo o uso de plantas medicinais. Para isso foram utilizadas as bases de dados LILACS, MEDLINE, SCIELO e PUBMED com leishmaniose servindo como descritor nuclear e leishmaniose tegumentar, visceral e tratamento como descritores complementares. As leishmanioses foram diferenciadas em dois tipos, visceral e tegumentar. Os pacientes podem apresentar febre prolongada, hepatoesplenomegalia, leucopenia, hipergamaglobulinemia, perda de peso e se não tratados, evoluem para um quadro de caquexia, entre outros sinais e sintomas. Essas patologias estão presentes, endemicamente, em 98 territórios, e causam cerca de 30.000 mortes por ano. Portanto, é de fundamental importância que essa doença seja tratada. No Brasil, até 2014, o protocolo de medicamentos de primeira escolha no tratamento das leishmanioses era o uso de antimoniais pentavalentes. Quando os antimoniais não são efetivos, outras medicações usadas incluem pentamidina e anfotericina B. Nesse contexto, as plantas medicinais também surgem como uma alternativa terapêutica para o tratamento dos diversos tipos de manifestação da leishmaniose. Destarte, fica nítida a necessidade de aprofundar-se os estudos sobre a leishmaniose, uma doença endêmica do Brasil e que possui manifestações graves.

Palavras-chave: Leishmaniose; Epidemiologia; Tratamento.

ABSTRACT

Leishmaniasis are anthroponosis caused by protozoa of the *Leishmania* genus, considered a major public health problem and represent a complex of diseases with an important clinical spectrum and great epidemiological diversity. This work aims to disseminate knowledge, through a literature review, on clinical manifestations of leishmaniasis, as well as epidemiology and treatment, including the use of medicinal plants. For this, LILACS, MEDLINE, SCIELO and PUBMED databases were used with leishmaniasis serving as nuclear descriptor and tegumentary, visceral and treatment leishmaniasis as complementary descriptors. Leishmaniasis was differentiated into two types, visceral and integumentary. Patients used to report prolonged fever, hepatosplenomegaly, leukopenia, hypergammaglobulinemia, weight loss and, if left untreated, progress to cachexia, among other signs and symptoms. These pathologies are endemically present in 98 territories, and cause over 30,000 deaths per year. The most important point is How this disease is treated. In Brazil, until 2014, the first-choice drug protocol in the treatment of leishmaniasis was the use of pentavalent antimonials. When antimonials are not effective, other medications used include pentamidine and amphotericin B. In this context, medicinal plants also appear as a therapeutic alternative for the treatment of different types of manifestations of leishmaniasis. Thus, it's necessary broaden studies about leishmaniasis, an endemic disease in Brazil that has severe manifestations.

Keyword: leishmaniasis; epidemiology; treatment.

INTRODUÇÃO

As leishmanioses são antropozoonoses causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, consideradas grande problema de saúde pública e representam um complexo de doenças com importante espectro clínico e grande diversidade epidemiológica. A Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma que de 700 mil a 1 milhão de novos casos de diferentes formas clínicas ocorrem por ano e que parte majoritária das Américas, da África e da Ásia podem ser consideradas endêmicas (WHO, 2021).

Por se tratar de um complexo grupo de doenças quanto às diferenças no quadro clínico e epidemiológico, as leishmanioses foram diferenciadas em diversos tipos. A capacidade infectiva da *Leishmania* depende da virulência do parasito, bem como do tipo de resposta imune do hospedeiro (GOTO & LINDOSO, 2012).

Mais de 90% dos casos mundiais de Leishmaniose Visceral (LV) ocorrem em seis países (Índia, Bangladesh, Sudão, Sudão do Sul, Etiópia e Brasil) e, apesar de uma ampla distribuição, cerca de um terço dos casos de Leishmaniose Tegumentar (LT) ocorrem nas Américas, na bacia do Mediterrâneo e na Ásia Ocidental. Nesse contexto, ao longo dos últimos anos, tem-se observado o aumento da incidência da patologia em questão para áreas não endêmicas, o que pode ser explicado, em parte, pela evolução dos métodos de diagnóstico e notificação, mas também por fatores como migração, associação da leishmaniose a infecções oportunistas, surgimento de resistência aos medicamentos usados no tratamento e adaptação dos ciclos de transmissão aos ambientes peridomiciliares (ANVERSA, et al, 2018). Dessa forma, a busca por novos tratamentos reveste-se de grande valor.

No tocante ao tratamento utilizado atualmente, a quimioterapia de primeira escolha baseia-se em antimoniais pentavalentes complexados a carboidratos, na forma de estibogluconato de sódio (Pentostan®) e antimoniato de meglumina (Glucantime®). Tais medicamentos possuem elevada toxicidade e podem favorecer a proliferação de sorotipos resistentes. O uso continuado dos medicamentos pode causar efeitos adversos como toxicidades cardíaca, hepática, pancreática, renal e do sistema músculo-esquelético (BRASIL, 2017). A segunda escolha para o tratamento, Anfotericina B, é um antibiótico macrolídeopoliênico, que atua sobre o ergosterol da membrana celular, possibilitando a formação de poros que alteram a permeabilidade celular e o balanço iônico, causando a morte da célula. Este fármaco possui alta toxicidade e diversas contraindicações (NEVES, 2011).

Como a variabilidade quanto à eficácia do tratamento com antimoniais na leishmaniose tem sido um problema recorrente, fármacos alternativos e novas formulações têm sido desenvolvidos. A busca de compostos que possibilitem o desenvolvimento de novos fármacos efetivos, mais seguros, com baixo custo, sem efeitos colaterais e que não induzam resistência, é essencial (SEN, 2011). Dois parâmetros principais são utilizados nessa busca por novas ações terapêuticas para compostos de origem vegetal: a avaliação de informações etnomédicas e screening de diversas espécies de plantas. O primeiro se apresenta mais eficaz por se basear no conhecimento popular. Numerosos compostos de origem vegetal têm-se mostrado com potenciais atividades antiparasitárias em modelos *in vitro* e *in vivo* (GONÇALVES, 2017). O uso popular tem demonstrado que caule, raízes, folhas, sementes e frutos de diversas plantas apresentam eficiência na cura de diversas enfermidades (MONZOTE et al., 2009).

Modelos *in vivo* e *in vitro* tem relatado atividade leishmanicida de extratos de plantas e seus metabólitos ativos pertencentes a diversos grupos químicos, tais como, terpenóides, flavonóides, diferentes tipos de alcalóides como os quinolínicos, os isoquinolínicos e os indólicos (KLEIN et al., 2009). Como parte da pesquisa por novos e melhores medicamentos com alta viabilidade e baixa toxicidade, o Programa de Doenças Tropicais da OMS considera a investigação sobre o uso de plantas no tratamento de leishmaniose como essencial e de alta prioridade (OMS, 2011). Assim, o presente artigo intenta inserir o enfoque da epidemiologia e perspectivas de tratamentos alternativos e controle da transmissibilidade da leishmaniose como elemento de contribuição para os estudos e intervenções no campo da saúde.

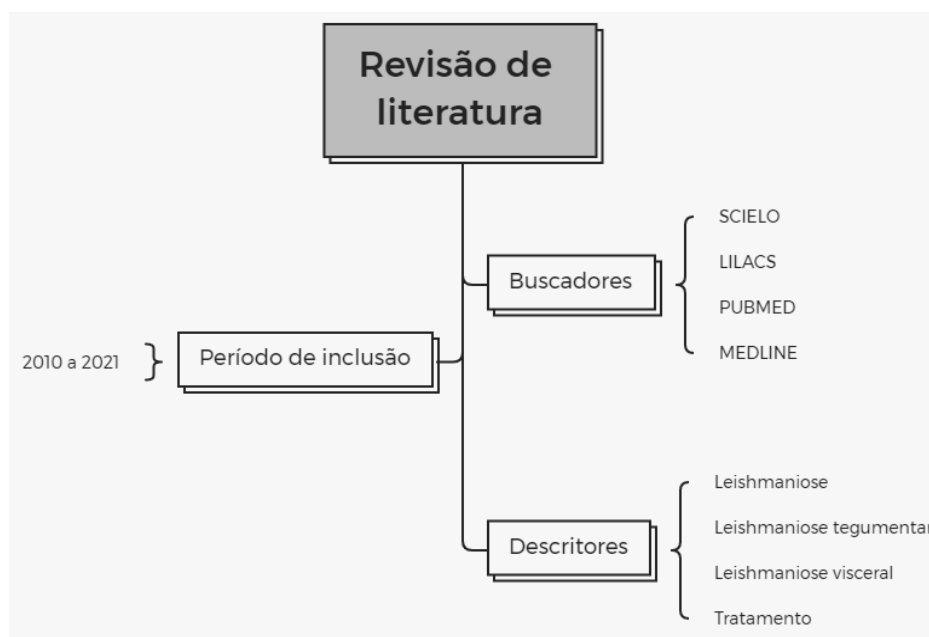
METODOLOGIA

Este é um estudo de revisão bibliográfica, desenvolvido a partir de produções científicas indexadas nas seguintes bases de dados: LILACS, MEDLINE, SCIELO e PUBMED que enfocam a leishmaniose como descritor nuclear e leishmaniose tegumentar, visceral e tratamento como descritores complementares.

A revisão responde a uma pergunta específica e utiliza métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos, para coletar e analisar os dados destes a serem incluídos na revisão. O

recorte temporal abrangeu o período compreendido entre 2010 e 2021. Também se buscou utilizar livros-textos que apresentam a leishmaniose, para suporte no entendimento de conceitos e suas aplicabilidades, uma vez que essa abordagem se configura como recente.

Figura 1. Esquemática do procedimento metodológico para revisão de dados de pesquisa de literatura



DESENVOLVIMENTO

Agentes etiológicos e aspectos clínicos

As leishmanioses estão entre as doenças tropicais mais negligenciadas no mundo e são consideradas um sério problema de saúde pública. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as leishmanioses encontram-se amplamente distribuídas pelo mundo, principalmente em regiões tropicais e subtropicais do Oriente Médio, Sul da Ásia, África e América Latina, sendo endêmicas em pelo menos 98 países e aproximadamente 0,2-0,4 e 0,7-1,2 milhões de novos casos de Leishmaniose Visceral (LV) e Leishmaniose Tegumentar (LT) ocorrem anualmente, respectivamente (ANVERSA et al., 2018). As leishmanioses podem apresentar-se com comprometimento da pele, mucosas ou vísceras. Elas são infecções causadas por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania* e sua transmissão ocorre envolvendo mais de 20 espécies de insetos flebotomíneos fêmeas (PAHO, 2017).

Os protozoários do gênero *Leishmania* se alternam entre duas formas morfológicas durante seu ciclo de vida, amastigotas e promastigotas, que são encontrados em hospedeiros vertebrados e vetores flebotomíneos, respectivamente. As formas têm um cinetoplasto localizado próximo ao núcleo que é multiplicado dentro das células do hospedeiro vertebrado. Nesse cenário, as fêmeas flebotomíneas são infectadas durante a alimentação em um hospedeiro vertebrado pela ingestão de sangue e/ou linfa intersticial contendo macrófagos parasitados por formas amastigotas de *Leishmania* (CONCEIÇÃO-SILVA & ALVES 2014). No trato digestivo do inseto, as formas amastigotas se diferenciam em promastigotas. Posteriormente, elas passam por vários estágios até se tornarem promastigotas metacíclicas, que são as formas infecciosas para o homem. A transmissão da doença ocorre através da picada do inseto infectado no momento da hematofagia. Existem relatos de transmissão congênita e por meio de transfusão de sangue e compartilhamento de seringas entre usuários de drogas (ANVERSA et al., 2018).

A doença tem apresentação diversa, com um amplo espectro de formas clínicas, que variam desde uma infecção assintomática a manifestações tegumentares ou viscerais (ANVERSA, et al, 2018). Essas manifestações dependem de interações complexas que abrangem parasito e hospedeiro, tais como, espécie, cepa, forma evolutiva, número inicial, e

no hospedeiro, mecanismos imunes inatos e adaptativos (CONCEIÇÃO-SILVA & ALVES 2014).

Nas Américas, a forma visceral é causada pela espécie *Leishmania infantum* e na forma tegumentar são relatadas pelo menos 16 espécies diferentes (PAHO, 2019). No Brasil, as principais espécies causadoras da Leishmaniose Tegumentar (LT) são *Leishmania amazonensis*, *Leishmania guyanensis* e *Leishmania braziliensis*. Dentre essas, a *Leishmania braziliensis* possui ampla distribuição do sul do Pará ao Nordeste, atingindo o Centro sul do país e algumas áreas da Amazônia. É a espécie mais frequentemente encontrada em todo o território nacional (BRASIL, 2010).

A Leishmaniose Visceral (LV), também conhecida como calazar, é a forma mais grave da doença, e apresenta alta letalidade, quando não tratada adequadamente. Os pacientes com LV podem apresentar febre prolongada, hepatoesplenomegalia, leucopenia, hipergamaglobulinemia, perda de peso e se não tratados, evoluem para um quadro de caquexia (BRASIL, 2014).

A Leishmaniose Tegumentar (LT), por outro lado, consiste de um conjunto de doenças infecciosas causadas por várias espécies de protozoários digenéticos da ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania*. Acometem a pele e/ou mucosas do homem, e de várias espécies de animais silvestres e domésticos das regiões tropicais e subtropicais do Velho e Novo Mundo. Nas Américas, são transmitidas através da picada das fêmeas de algumas espécies de flebotomíneos (Diptera, Psychodidae, Phlebotominae), gêneros *Lutzomyia* e *Psychodopygus*. A infecção é caracterizada por parasitismo das células do sistema fagocítico mononuclear da derme e das mucosas (BRASIL, 2010; WHO, 2021).

A patologia em questão pode manifestar-se como leishmaniose cutânea localizada (LCL), leishmaniose mucosa (LM) e leishmaniose cutânea difusa (LCD). A LCL é caracterizada por lesões isoladas no local da picada do inseto vetor e pela formação de úlceras com bordas elevadas, fundo plano e superfície granulosa, geralmente autolimitada. A LM apresenta destruição tecidual progressiva associada com intensa resposta inflamatória que leva à destruição de tecido epitelial, principalmente das narinas e da cavidade oral (WHO, 2021). De forma mais rara, lesões nas mucosas podem surgir, quando ocorre úlcera cutânea. Nestas circunstâncias, ela passa a ser denominada de leishmaniose mucocutânea (LMC). Parte dos pacientes com lesões cutâneas iniciais não fazem tratamento ou o fazem inadequadamente. Curas espontâneas ou tratamentos curtos e irregulares constituem um forte risco para o aparecimento da forma mucocutânea (BRASIL, 2010). A LCD, forma difusa da LT, é uma expressão relativamente rara que provavelmente ocorre devido à disseminação hematogênica ou linfática do parasita. Nestes casos, as lesões cutâneas são numerosas, geralmente pequenas e ulceradas, distribuídas por várias áreas do corpo (ANVERSA et al., 2018).

Epidemiologia

Reconhecidas como doenças negligenciadas, as leishmanioses estão presentes, endemicamente, em 98 países e territórios, onde mais de 350 milhões de pessoas correm risco de contraí-las. Esse quadro resulta, anualmente, em cerca de 20.000 a 30.000 mortes (WHO, 2021). A LT constitui um problema de saúde pública. É considerada pela OMS como uma das seis mais importantes doenças infecciosas, devido ao seu alto coeficiente de detecção e capacidade de produzir deformidades (LORÍA-CERVERA; ANDRADE-NARVÁEZ, 2014).

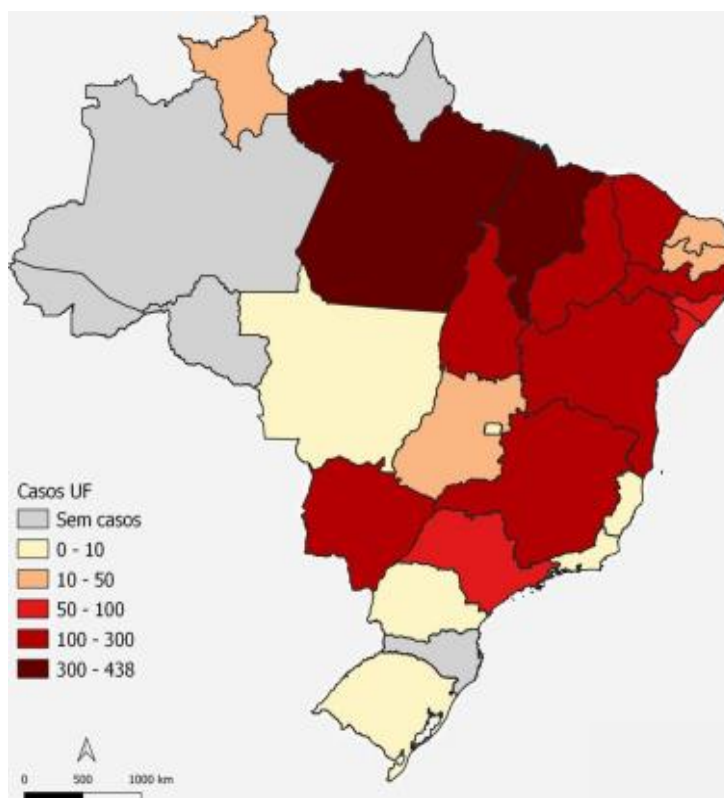
Estima-se a ocorrência de 0.7-1.2 milhões de novos casos por ano, principalmente no litoral do Mediterrâneo, nas Américas e Ásia (PACE, 2014). Nas Américas, um total de 940.396 casos novos de leishmaniose cutânea (LC) e mucosa (LM) foram reportados por 17 dos 18 países endêmicos no período de 2001-2017, com uma média anual de 55.317 casos (PAHO, 2019).

No Brasil, a partir da década de 80, a LT foi diagnosticada em 19 estados, tendo se verificado crescimento tanto no número de casos de LT registrados quanto na sua expansão geográfica. Desde 2003, foram confirmados casos em todos os estados brasileiros (BRASIL, 2011). A epidemiologia da leishmaniose possui dois perfis: o de surtos epidêmicos associados ao desmatamento para construção de estradas e exploração de recursos para a expansão da agricultura, e o de ocorrência de casos em áreas da periferia de centros urbanos (BRASIL, 2010). Alguns estudos relatam que a infecção do homem pelo parasito no ambiente peridomiciliar tem aumentado. Isso ocorre devido à adaptação do vetor a ambientes cada vez mais próximos às moradias em consequência das mudanças no meio ambiente provocadas pelo homem (MENEZES, 2016).

Segundo dados recentes da Organização Mundial da Saúde (OMS), apenas no ano de 2019 foram notificados 18.150 casos de leishmaniose no Brasil, sendo 2.529 de leishmaniose visceral (Figura 1), o que representa 97% dos casos da América (WHO, 2021). De 2000 a 2015, a Região Nordeste, a mais acometida, notificou 8.076 casos (PAHO, 2017).

É importante observar que, no ano de 2019, a Região Nordeste do Brasil foi responsável pelo maior número de casos confirmados de LV (1241 casos) em relação às demais regiões do país, o que correspondeu a 49% dos casos confirmados. Nesse mesmo ano, entre os estados membros da Região Nordeste, o Ceará foi o responsável pelo segundo maior número de casos confirmados de LV (259 casos). Neste “ranking” aparecem em primeiro e terceiro lugares os estados do Maranhão (390 casos) e da Bahia (152 casos) (BRASIL, 2020).

Figura 2. Casos de leishmaniose visceral por UF em 2019



Fonte: Ministério da Saúde. Casos de leishmaniose visceral. Brasil, 1980 a 2019.

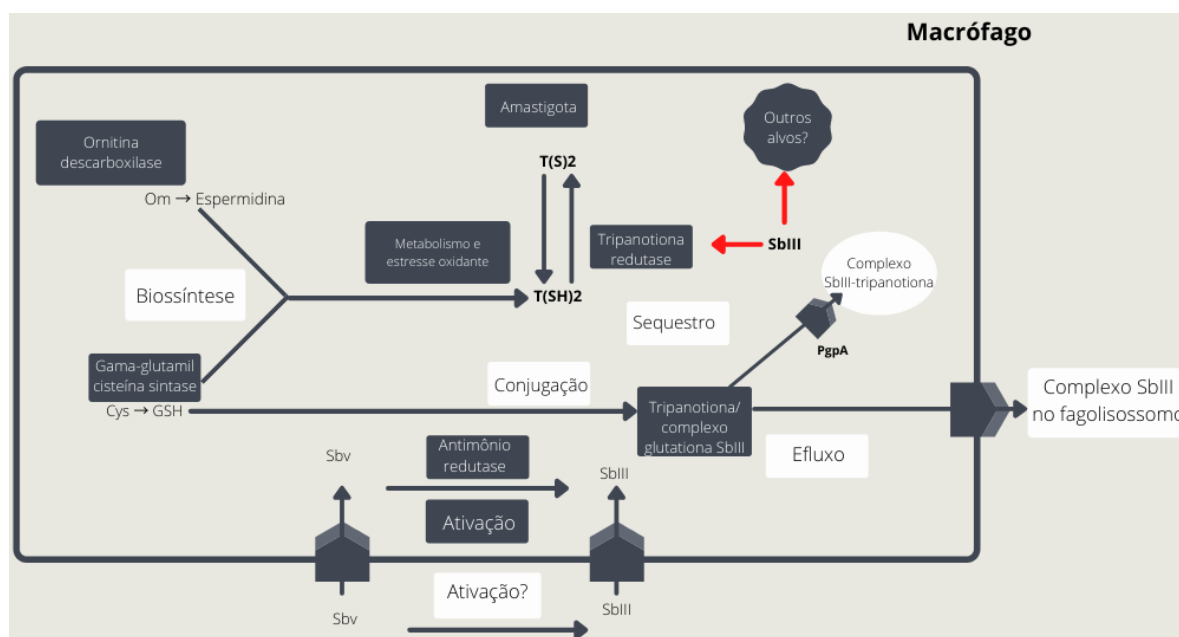
Tratamento

Desde o início do século XX, a OMS recomenda a administração de antimonial para o tratamento das leishmanioses. No entanto, distintas orientações terapêuticas existem em diferentes países e regiões do mundo, o que demonstra a complexidade da abordagem terapêutica nas leishmanioses. Na atualidade, o tratamento contra a leishmaniose baseia-se na utilização de cinco fármacos: os antimoniais pentavalentes, a anfotericina B e a sua formulação lipossômica, a miltefosina, a paromomicina e a pentamidina. Excetuando os compostos antimoniais, todos os outros medicamentos não foram desenvolvidos inicialmente com a finalidade de tratamento para leishmaniose. Além disso, estão associados a abandono do tratamento e efeitos adversos como toxicidade, administração prolongada e possível surgimento de resistência por parte do parasito (Tiwari, et al., 2018). No Brasil, preconiza-se um tipo de protocolo de tratamento para cada apresentação da leishmaniose, incluindo como primeira escolha, por exemplo, antimoniais pentavalentes e anfotericina B (BRASIL, 2017).

Os antimoniais pentavalentes possuem eficácia no processo de cura, que é dependente de fatores relacionados ao hospedeiro e às características do parasito, em torno de 26,3% e são utilizados no tratamento de leishmanioses há mais de cinquenta anos (NEVES, 2011). O uso continuado destes antimoniais apresentam várias inconveniências que incluem dor no local da injeção, artralgias e mialgias, toxicidade cardíaca, pancreatite, e em alguns casos, insuficiência hepática e renal. Estes medicamentos também requerem tratamento prolongado e elevado custo financeiro para serem adquiridos pelos pacientes (OLIVEIRA et al., 2017).

Os antimoniais pentavalentes possuem ação contra as amastigotas intracelulares, interferindo na bioenergética do parasito, pois inibem tanto a glicólise quanto a oxidação dos ácidos graxos, acompanhada da redução na produção de ATP e GTP. Para que isso ocorra, a conversão da forma pentavalente em trivalente parece ser importante (BRASIL, 2014).

Figura 3. Mecanismo de ação do antimonial pentavalente (Glucantime)



Fonte: Modificado de Croft et al, 2006.

Quando os antimoniais não são efetivos, outras medicações usadas incluem pentamidina, cujos estudos iniciais apontaram eficácia semelhante aos antimoniais e anfotericina B (desoxicolato, dispersão coloidal e lipossomal) que apresenta excelentes resultados terapêuticos, incluindo nos casos resistentes aos antimoniais, no entanto, são medicações que requerem administração injetável e supervisão clínica ou hospitalização durante o tratamento devido a possíveis efeitos secundários, além do alto custo (NEVES, 2011).

Em uma atualização do esquema terapêutico da Leishmaniose no Brasil, de acordo com a Portaria nº 67, de 19 de novembro de 2015, o uso da Pentoxifilina 400 mg foi ampliado para o tratamento adjuvante da LM pelo Sistema Único de Saúde-SUS. O medicamento deve ser utilizado em associação ao antimoniato de N-metilglucamina e é indicado como primeira escolha para pacientes com LM com idade superior a 12 anos, excetuando: gestação; lactação; histórico de hemorragia recente; hipersensibilidade à pentoxifilina, a outras metilxantinas ou a algum de seus excipientes; coinfeção pelo HIV; imunossuprimidos; transplantados; insuficiência renal, hepática ou cardíaca. (Brasil, 2015).

A pentoxifilina, conhecida comercialmente como Tentral® é utilizada e desenvolvida para o tratamento de doença vascular periférica, sendo capaz de agir em diversos tipos celulares, incluindo macrófagos e neutrófilos. Entre as principais ações celulares observadas para esse fármaco, consta a modulação da produção de citocinas, com a inibição da síntese de TNF- α de IFN- γ . Estas observações indicam que a Pentoxifilina age por estimular alterações nas respostas celulares tipo Th1 e Th2. Estudos demonstraram que a associação da Pentoxifilina com antimoniais pentavalentes para tratamento de pacientes com LC e LM, pode levar à cura das lesões em nove de dez pacientes com LM em 90 dias após a terapia com completa reepitelização do tecido (ALMEIDA, 2011).

Apesar da existência de muitas pesquisas, e do uso de outros tratamentos, a quimioterapia de primeira escolha para as diferentes formas clínicas da leishmaniose é ainda baseada em antimoniais pentavalentes complexados a carboidratos, na forma de estibogluconato de sódio (Pentostan) e antimoniato de meglumina (Glucantime). Fármacos esses de elevada toxicidade e que podem levar à resistência do microrganismo, além de o uso continuado do medicamento poder provocar vários efeitos adversos que levam ao abandono do tratamento (PELLISSARI, 2011). Como a variabilidade quanto à eficácia do tratamento com antimoniais na leishmaniose tem sido um problema recorrente,

drogas alternativas e novas formulações estão sendo avaliadas e registradas para uso em alguns países.

Portanto, torna-se essencial o controle da transmissibilidade do inseto vetor bem como a busca de compostos que possibilitem o desenvolvimento de novos fármacos efetivos, mais seguros, com baixo custo, com poucos efeitos colaterais e que não sejam tolerados pelo parasito. Pesquisas com substâncias anti-protozoárias, originárias de plantas medicinais, caracterizam uma tarefa multidisciplinar que envolve pesquisadores e estudantes dos campos da botânica, fitoquímica, parasitologia, farmacologia e medicina (CONCEIÇÃO-SILVA, 2014).

Plantas Medicinais como alternativa terapêutica

As plantas medicinais surgem como uma alternativa terapêutica para o tratamento dos diversos tipos de manifestação da leishmaniose. Para esse fim, são pesquisados compostos ativos como alcaloides, compostos fenólicos, terpenoides, flavonoides, entre outros. Nesse contexto, os mais promissores parecem ser os quinolínicos, os isoquinolínicos e os indólicos (alcaloides) (LIMA et al., 2015).

Esse fato se mostra de grande valia, tendo em vista que o Brasil é o detentor da maior diversidade biológica do mundo, sendo que 67% das espécies vegetais do mundo encontram-se nas florestas tropicais brasileiras, cuja área corresponde a 7% da superfície da terra (BRASIL, 2012). O conhecimento sobre o uso de plantas medicinais é amplo, havendo tecnologia para expansão de pesquisas na área. Baseado nisso e fundamentado na Portaria nº 971 de 2006, foi estabelecida a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, aprovada através do decreto Nº 5.813. A ANVISA estabeleceu também uma atualização da legislação através da RDC nº 10/2010, cujas diretrizes para o desenvolvimento de ações garantem o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional (BRASIL, 2012).

Como parte da pesquisa por novos e melhores medicamentos com alta viabilidade e baixa toxicidade, o Programa de Doenças Tropicais da OMS vem considerando a investigação sobre o uso de plantas no tratamento de leishmaniose como essencial e de alta prioridade (OMS, 2011).

Alguns estudos *in vitro* e *in vivo* evidenciam ação direta e indireta promissora sobre o parasito da planta *P. reticulata*, pertencente à família Leguminosae e conhecida popularmente como vinhático, a qual, em sua constituição, apresenta compostos taninos e flavonoides. Uma outra espécie que tem mostrado bons resultados é a *V. haenkeana*, que vem sendo utilizada principalmente no preparo de xarope indicado para a resolução de males como a bronquite, a tosse insistente e a própria coqueluche. A parte mais utilizada é a casca do caule desta planta, com atividade leishmanicida mediana. Ademais, a *L. pacari* apresentou atividade leishmanicida significativa (LIMA et al., 2015).

Um outro resultado concreto é o do extrato etanólico de folhas de *Astronium fraxini folium*, que demonstrou ação *in vitro* e *in vivo* em modelo de hamster infectado com *L. braziliensis* (LIMA, 2013).

O óleo essencial e extrato etanólico e acetato de *Plectranthus amboinicus* apresentou ação sobre as formas promastigotas e amastigotas de *L. braziliensis*, comprovando-se esses resultados em modelos de infecção em BALB/C e hamster (GONÇALVES, 2017). Ademais, outras espécies que mostraram resultados positivos em testes foram *P. anisum*, *C. verum*, *C. tinctorius*, *C. cyminum* e *A. persarum* (MALEKI, 2017).

Tabela 1. Estudos *in vitro* e *in vivo* do efeito leishmanicida de plantas medicinais

Planta	Modelo experimental utilizado	Espécie de <i>Leishmania</i> spp	Redução da Carga Parasitária	Composto isolado	Efeito do composto	Fonte
<i>A. fraxinifolium</i>	Camundongos e hamsters	<i>L. braziliensis</i>	–	–	Redução da espessura da lesão	LIMA et al., 2013
<i>A. persarum</i>	Camundongos	<i>L. major</i>	36,58%	–	–	MALEKI et al., 2017
<i>C. Cyminium</i>	Camundongos	<i>L. major</i>	60,75%	–	Redução do tamanho das úlceras	MALEKI et al., 2017
<i>C. verum</i>	Camundongos	<i>L. major</i>	74,16%	–	Redução do número de	MALEKI et al., 2017

<i>C. tinctorius</i>	Camundongos	<i>L. major</i>	70,14%	–	parasitas no baço Redução do número de parasitas no baço	MALEKI et al., 2017
<i>L. pacari</i>	Placas com poços	<i>L. amazonensis</i>	–	Flavonoides, triterpenoide, esteroides e taninos	–	LIMA et al., 2015
<i>P. amboinicus</i>	Camundongos e hamsters	<i>L. braziliensis</i>	67,24%	Flavonoides, glicosídeos digitálicos, taninos e esteroides	Redução do tamanho da lesão	GONÇAL VES et al., 2017
<i>P. anisum</i>	–	<i>L. major</i>	80,08%	–	Redução do tamanho das úlceras	MALEKI et al., 2017
<i>P. reticulata</i>	Placas com poços	<i>L. amazonensis</i>	–	Taninos e flavonoides	–	LIMA et al., 2015
<i>V. haenkeana</i>	Placas com poços	<i>L. amazonensis</i>	–	Flavonoides, triterpenoide, esteroides e taninos	–	LIMA et al., 2015

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse artigo pode contribuir de forma significativa para o desenvolvimento científico em uma área de grande importância para a saúde pública e para o desenvolvimento sustentável, salientando-se que o controle e tratamento das leishmanioses são prioridade da Organização Mundial da Saúde. Assim, podendo-se contribuir para o desenvolvimento de agentes naturais que atuem como inseticida ou repelente, para insetos vetores da Leishmaniose ou com o desenvolvimento de um tratamento que reduza os custos e riscos de efeitos adversos do tratamento convencional como, por exemplo, o que está sendo desenvolvido com as plantas *Artemisia*, *Allium sativum*, *Achillea millefolium*, *Peganum harmala* e *Thymus vulgaris*, as quais apresentam baixa toxicidade e uma eficácia semelhante à dos fármacos mais utilizados (SOOSAREI, 2017).

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Olga Laura Sena; SANTOS, Jussamara Brito. Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 86, p. 497-506, 2011. DOI: doi.org/10.1590/S0365-05962011000300012.

ANVERSA, Laís. et al. Human leishmaniasis in Brazil: A general review. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2018, v. 64, n. 3, p. 281-289. DOI: doi.org/10.1590/1806-9282.64.03.281.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS. PORTARIA Nº 67, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde, 2020. Leishmaniose tegumentar. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-tegumentar-lt>. Acesso em: 29/07/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde, 2020. Leishmaniose visceral. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral-lt>.

br/assuntos/saude-de-a-a-z/l/leishmaniose-visceral.
Acesso em: 29/07/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na Atenção Básica/Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Leishmaniose Visceral: Recomendações Clínicas para a redução da letalidade. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. 1ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. 1. ed., 5. reimpr. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

CONCEIÇÃO-SILVA, F.; ALVES, C. R. Leishmanioses do continente americano / Leishmaniasis in the Americas. Rio de Janeiro; Editora Fiocruz; 2014.

CROFT, Simon L.; SUNDAR, Shyam; FAIRLAMB, Alan H. Drug resistance in leishmaniasis. *Clinical microbiology reviews*, v. 19, n. 1, p. 111-126, 2006.

DE OLIVEIRA, Luiz Filipe Gonçalves et al. Natural products and phytotherapy: an innovative perspective in leishmaniasis treatment. *Phytochemistry reviews*, v. 16, n. 2, p. 219-233, 2017.

DIDWANIA, Nicky et al. Alternative chemotherapy—the unmet demand against leishmaniasis. *Frontiers in immunology*, v. 8, p. 1779, 2017.

GERVAZONI, Luiza FO et al. Use of natural products in

leishmaniasis chemotherapy: an overview. *Frontiers in chemistry*, v. 8, p. 1031, 2020.

GONÇALVES, Thially Braga. Estudo *in vitro* e *in vivo* da atividade leishmanicida do extrato acetato de etila de *Plectranthusamboinicus* (Lour.) Spreng. frente à *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*. 2017.

GOTO, Hiro; LINDOSO, José Angelo Lauletta. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Infectious Disease Clinics*, v. 26, n. 2, p. 293-307, 2012. DOI: doi.org/10.1016/j.idc.2012.03.001.

KLEIN, T.; LONGHINI, R.; BRUSCHI, M.L.; MELLO, J.C.P. Fitoterápicos: um mercado promissor. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v.30, p. 241-248, 2009.

LIMA, Patrícia Carvalho et al. Avaliação da capacidade leishmanicida de espécies vegetais do cerrado. *Revista de Patologia Tropical/Journal of Tropical Pathology*, v. 44, n. 1, p. 45-55, 2015. DOI: doi.org/10.5216/rpt.v44i1.34800.

LIMA, S.C.G. et al. *In Vitro* and *In Vivo* Leishmanicidal Activity of *Astronium fraxinifolium* (Schott) and *Plectranthusamboinicus* (Lour.) Spreng against *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis*. *BioMed Research International*, 2013. DOI: doi.org/10.1155/2014/848293.

LORÍA-CERVERA, E.N. & ANDRADE-NARVÁEZ, F.J.. Animal models for the study of leishmaniasis immunology. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 56(1):1-11, January-February, 2014. DOI: doi.org/10.1590/S0036-46652014000100001.

MALEKI, Fatemeh 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, 2017. DOI: doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.11.008.

MENEZES, Júlia Alves et al. Fatores de risco peridomiciliares e conhecimento sobre leishmaniose visceral da população de Formiga, Minas Gerais. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 19, p. 362-374, 2016. DOI: doi.org/10.1590/1980-5497201600020013.

MONZOTE, L. Current Treatment of Leishmaniasis: A Review. *The Open Antimicrobial Agents Journal*, v.1, p.9-19. 2009.

NEVES, Leandro Ourives et al. Estudo clínico

randomizado comparando antimoniato de meglumina, pentamidina e anfotericina B para o tratamento da leishmaniose cutânea ocasionada por *Leishmaniaguyanensis*. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 86, p. 1092-1101, 2011. DOI: doi.org/10.1590/S0365-05962011000600005.

OLIVEIRA, D.A.S.; FIGUEIREDO, M.F.; BRAGA, P.E.T. Perfil epidemiológico dos casos de leishmaniose tegumentar americana na serra da meruoca, Ceará, no período de 2001 a 2012. *Sanare, Sobral*, V.13, n.2, p.36-41, 2014.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (WHO -World Health Organization) The world medicines situation 2011. Traditional medicines: global situation, issuesandchallenges. Geneva. p. 12, 2011.

PACE, D. Leishmaniasis. *Jour. ofInfect.*, v. 69, p. 10-18, 2014.

Pan American Health Organization (PAHO): Leishmaniasis: EpidemiologicalReportoftheAmericas. LeishmaniasisReportNumber 5 - April, 2017.

Pan American Health Organization (PAHO): Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas. Informe de Leishmanioses Número 7 - Março, 2019.

PELLISSARI, Daniele Maria et al. Tratamento da leishmaniose visceral e leishmaniose tegumentar americana no Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 20, n. 1, p. 107-110, 2011. DOI: dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000100012.

ROATT, Bruno Mendes et al. Recentadvancesand new strategiesonleishmaniasistreatment. *AppliedMicrobiologyandBiotechnology*, p. 1-13, 2020.

SEN, Rupashree; CHATTERJEE, Mitali. Plantderivedtherapeutics for thetreatmentofLeishmaniasis. *Phytomedicine*, v. 18, n. 12, p. 1056-1069, 2011. DOI: doi.org/10.1016/j.phymed.2011.03.004.

SOOSAREI, Masoud et al. Medicinal plantswithpromisingantileishmanialactivity in Iran: a systematicreviewand meta-analysis. *Ann MedSurg (Lond)*, 2017. DOI: [10.1016/j.amsu.2017.07.057](https://doi.org/10.1016/j.amsu.2017.07.057).

Tiwari, N.,Gedda, M. R.,Tiwari, V. K.,Singh,S. P.,& Singh, R. K. Limitations of Current Therapeutic Options, Possible Drug Targets and Scope of Natural Products in Control of Leishmaniasis. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. v. 18, n. 1. 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021.

Leishmaniasis. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/leishmaniasi>. Acesso em: 28/07/2021.