



Produtos naturais com potencial leishmanicida

Gil, E.S.^{1*}; Paula, J.R.¹; Nascimento, F.R.F.²; Bezerra, J.C.B.³

¹Laboratório de Produtos Naturais, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, UFG, Goiânia, GO, Brasil

²Laboratório de Imunofisiologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, UFMA, São Luís, MA, Brasil.

³Instituto de Pesquisa em Doenças Tropicais, IPTESP, Universidade Federal de Goiás, UFG, Goiânia, GO, Brasil

Recebido 29/01/2009 - Aceito 18/02/2009

RESUMO

A leishmaniose é uma parasitose causada por protozoários do gênero *Leishmania*. É uma doença endêmica que abrange mais de 80 países, incluindo alguns do continente europeu e, principalmente, países sub-desenvolvidos ou em desenvolvimento. Nesta revisão discute-se sobre as opções terapêuticas tradicionais e atuais, cuja atividade leishmanicida pode conduzir ao desenvolvimento racional de novos fármacos. Ressaltando-se o uso de produtos naturais na pesquisa e tratamento de Leishmaniose (ex. quinolonas, chalconas e extratos brutos).

Palavras-chave: leishmaniose; leishmanicidas; produtos naturais

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose, também conhecida como calazar indiano, botão do oriente, ferida brava, úlcera de Bauru, uta e úlcera dechiclero, foi primeiramente descrita em 1903 por Leishman e Donovan (Rath et al., 2003). Interferências do homem sobre o meio ambiente e ecossistema (Amato et al., 2000), levaram a uma alteração no ciclo de parasitos da espécie *Leishmania* sp, resultando na Leishmaniose, uma doença tropical potencialmente fatal considerada pela OMS como a segunda protozoose mais importante em saúde pública.

No Brasil, a Leishmaniose atinge 19 estados, sendo que mais de 90% dos casos humanos da doença concentram-se na região Nordeste, havendo ainda focos importantes nas regiões Centro-Oeste, Norte e Sudeste (Monteiro & Lacerda, 1994; Maia-Elkhoury et al., 2008).

O aumento da incidência tem como causas principais a devastação das florestas e aumento da população, falta de saneamento e higiene, bem como imunossupressão e desnutrição, que implicam na maior suscetibilidade do hospedeiro (Ashford, 2000).

As manifestações clínicas da doença são variáveis e, dependendo da virulência da espécie infectante,

suscetibilidade do hospedeiro e co-infecções, podem ser divididas em três grupos principais (Pedrosa & Rocha, 2004).

i) Leishmaniose visceral ou Calazar: é a forma mais grave, sendo sistêmica pode atingir fígado, baço e medula óssea, levando o paciente à morte.

ii) Leishmaniose cutânea: caracteriza-se por úlceras crônicas na pele, desenvolvidas no local da picada do inseto vetor.

iii) Leishmaniose mucocutânea: caracteriza-se por úlceras crônicas similares à forma cutânea, porém tendem a reaparecer mesmo após cicatrização em mucosas do nariz e da boca, em geral associadas a infecções secundárias levando a destruição de grandes extensões de tecido.

ARSENAL TERAPÊUTICO

O arsenal terapêutico disponível para tratamento da Leishmaniose, assim como de outras doenças tropicais é bastante precário, sendo atualmente restrito a duas linhas de medicamentos: os antimoniais e os não-antimoniais.

Antimoniais

Embora sejam os fármacos de primeira escolha, apresentam eficácia limitada e algumas vezes significativa toxicidade e efeitos adversos (Amato et al., 2000).

Dentre os compostos antimoniais, destacam-se os complexos de antimônio trivalentes, tais como o tartarato antimonial de potássio (Tartarato emético), antimoniato de bis-catecol-3,5-dissulfonato sódico (Stibophen®, Repodral®, Fuadina®) e tioglicolato de sódio e antimônio, bem como antimoniais pentavalentes, como antimoniato de *N*-metilglucamina (Glucantime®, antimoniato de meglumina), gluconato de antimônio(V) sódico (Pentostan®, Solustibosan®, estibogluconato sódico) e uréia estibamina (Estibamine) (Rath et al., 2003). Entretanto, devido a cardiotoxicidade e intolerância gastrointestinal dos antimoniais trivalentes, Sb(III), são os antimoniais pentavalentes, Sb(V), que apresentam maior

*Autor correspondente: Eric de Souza Gil - Laboratório de Produtos Naturais - Faculdade de Farmácia - Universidade Federal de Goiás, UFG - Av. Universitária com 1ª Avenida s/n, Setor Universitário - CEP: 74605-220 - Goiânia - GO, Brasil - Telefone: (62) 3209-6044 e-mail: ericgil@farmacia.ufg.br

uso terapêutico. No Brasil, o medicamento antimonial de escolha é o antimoniato de *N*-metilglucamina o qual, se administrado de forma contínua e com posologia adequada, é eficaz no tratamento dos três grupos de leishmaniose. Por sua vez, baixas dosagens e tratamentos descontínuos levam a falhas na terapia e ao aparecimento de formas resistentes conforme resultados mostrados por Rath et al. (2003) e pelo nosso laboratório (Gil et al., 2007).

O mecanismo de ação de antimoniais pentavalentes no combate à *Leishmania* é ainda controverso e pouco compreendido (Chai et al., 2005).

Quanto ao desenvolvimento da resistência, observa-se que uma vez estabelecida para complexos trivalentes, há alta incidência de resistência cruzada para complexos pentavalentes, porém surpreendentemente há aumento da suscetibilidade a drogas de segunda geração como pentamidina e anfotericina B (Serenio et al., 2000).

A combinação entre antimoniais e interferon-gama ou alopurinol, tem sido proposta como alternativa para melhora da eficácia terapêutica destes compostos (Amato et al., 2000).

Pentamidina

A pentamidina é a droga de segunda escolha comumente recomendada, embora também apresente efeitos adversos significantes e requeira a administração parenteral. De caráter catiônico, pode apresentar-se na forma de isotionato ou cloridrato.

A pentamidina (Lomidina®) é uma molécula de grande interesse no tratamento de leishmaniose visceral e mucocutânea refratária a antimoniais pentavalentes (Amato et al., 2000). A alta toxicidade desta droga, com relatos de morte repentina, é um fator limitante de seu emprego terapêutico. Dentre os principais efeitos adversos ou colaterais, estão a hipoglicemia, hipotensão, alterações cardíológicas e nefrotoxicidade (Rath et al., 2003).

O uso da tecnologia de lipossomas tem sido investigado para reduzir a toxicidade (Cauchtier et al., 2000; Papagiannaros et al., 2005).

Para o mecanismo de ação da pentamidina a teoria mais aceita tem sido a inibição da topoisomerase mitocondrial (Kramp et al., 2005).

O mecanismo de resistência pode estar associado a um decréscimo do potencial da membrana mitocondrial com redução do acúmulo do fármaco em terapias prolongadas (Mukherjee et al., 2006).

Anfotericina B

A anfotericina B, um antibiótico macrolídeo, derivado de uma cepa de *Streptomyces nodosus*, pertence ao grupo dos fármacos leishmanicidas de segunda geração e é usada extensivamente no caso de falhas no tratamento com compostos antimoniais. Apesar de sua elevada toxicidade

e do fato de também requerer administração parenteral, a anfotericina B tem sido proposta como agente terapêutico de escolha para leishmaniose visceral e infecção sistêmica por fungos (Amato et al., 2000; Serenio et al., 2000).

Uma alternativa à redução da toxicidade é o uso de novos sistemas de liberação, tais como lipossomas, nanotecnologia e polímeros carreadores (Nan et al., 2004; Kayser et al., 2003; Cohen, 1998).

O mecanismo de ação, assim como da toxicidade, envolve a formação de poros artificiais ao longo da membrana celular do parasito e do hospedeiro, alterando a permeabilidade seletiva a cátions e levando à morte celular (Cohen, 1998). No caso da *Leishmania*, a letalidade do antibiótico é agravada por lise coloidal osmótica devido ao influxo iônico exacerbado. Além disso, a anfotericina B também interfere na síntese do ergosterol, um importante componente de membrana (Dogra & Saxena, 1996).

COMPOSTOS EM ESTUDO

A demanda por novos fármacos leishmanicidas tem se intensificado com o aumento da resistência aos antimoniais pentavalentes, bem como a fármacos de segunda geração. Outrossim, o número de quimioterápicos disponíveis, principalmente para tratamento de doenças crônicas, está muito abaixo do satisfatório (Vouldoukis et al., 2006).

Neste contexto, vários compostos foram relatados, porém nenhum dos compostos testados ou mesmo em uso apresentam eficácia e segurança adequadas (Raychaudhury et al., 2005; Franck et al., 2004).

Produtos Naturais

A ausência de uma vacina contra leishmaniose leva a uma necessidade urgente de drogas efetivas para substituir ou suplementar aquelas de uso corrente (Rocha et al., 2005). A busca de novas drogas anti-leishmaniais tem levado a um grande interesse no estudo de medicamentos tradicionais como origem de protótipos para o desenvolvimento de novos compostos quimioterápicos com melhor atividade e menos efeitos colaterais (Araújo et al., 1998).

O reino vegetal é sem dúvida uma fonte valiosa de novas agentes medicinais. Neste trabalho de revisão são relacionados 101 plantas, suas famílias, distribuição geográfica, parte utilizada, tipos de extratos e o organismo testado. Também relaciona 288 compostos isolados de plantas superiores, classificados em grupos químicos apropriados e os microrganismos testados. Dos compostos isolados foi observado um predomínio de alcalóides (68), triterpenos (29), sesquiterpenos (19), miscelâneo de lactonas (18), quinóides (16), flavonóides (13), dentre outras classes de compostos isolados de plantas superiores (Rocha et al., 2005).

Alcalóides

O extrato alcaloídico bruto das cascas do caule de *Zanthoxylum chiloperone* var. *angustifolia* (Engl.) Chodat & Hassler (Rutaceae) exibiu atividade *in vitro* contra várias cepas de *Leishmania* ssp. a 100 µg/mL (Ferreira et al., 2002). Dois constituintes majoritários foram isolados e identificados como cantin-6-ona e 5-metoxicantin-6-ona. O efeito destes alcalóides foi também avaliado em ensaio *in vivo* usando camundongos BALB/c infectados com *Leishmania amazonensis*. Os camundongos foram tratados por cinco semanas após infecção com estes alcalóides por via oral (14 dias) ou intralesional (quatro dias) em doses diárias de 10 mg/kg. A droga referência, antimoniato de N-metilglucamina foi administrado por injeções subcutâneas a 100 mg/kg por 10 dias. Administração intralesional de cantin-6-ona reduziu a carga de parasitos, mas não significativamente quando comparado ao grupo não tratado, ao passo que a droga referência reduziu em 91% a carga de parasitos na lesão.

Triterpenos

Triterpenóides isolados do extrato metanólico das folhas de *Pourouma guianensis* (Moraceae) foram avaliados quanto a atividade inibitória contra as formas promastigota e amastigota intracelular de *Leishmania amazonensis* (Torres-Santos, et al., 2004). Dos onze compostos isolados apenas ácido ursólico e ácido oleanólico mostraram alta atividade contra amastigota intracelular (IC₅₀ de 27 µg/mL e 11 µg/mL respectivamente) superior ao da droga controle Glucantime (IC₅₀ de 83 µg/mL).

González et al. (2004) avaliaram os efeitos antiproliferativos de alcalóides diterpenoidais do tipo atisina contra protozoários parasitas de *Leishmania infantum* que causa leishmaniose humana e canina no Mediterrâneo. De um total de 43 compostos testados, incluindo alcalóides diterpenoidais C-19 e C-20 de algumas classes químicas, apenas 15,22-*o*-diacetil-19-oxodiidroatisina, azitina e isoazitina foram altamente ativos contra cultura dos parasitos (forma promastigota). Estes compostos também não foram tóxicos para a célula hospedeira em experimentos com formas amastigotas intracelular.

Chalconas

Dezoito análogos de uma chalcona natural ativa foram sintetizados a partir de xantoxilina e derivados. Estes análogos foram testados para atividade seletiva *in vitro* contra ambos promastigotas e amastigotas intracelulares de *L. amazonensis*. Três análogos contendo grupos nitro, fluoreto ou brometo, respectivamente, apresentaram aumento seletivo da atividade quando comparado com a chalcona natural (Boeck et al., 2006).

Pinero et al. (2006) e Boeck et al. (2006) utilizaram a administração subcutânea de trans-chalcones através de implantes de polímeros biodegradáveis sintéticos. Trans-chalcones são um grupo de produtos naturais caracterizados pela presença de 1,3-difenolprop-2-en-1-one, que apresenta largo espectro de ação antileishmanial (Pinero et al., 2006). Esses chalcones atuam inibindo a respiração celular dos parasitos, por alterar a estrutura das mitocôndrias dos mesmos. Apresenta alto poder de ação sobre a forma promastigota, inativando sua capacidade de infecção. Não houve alterações histológicas, sendo estes chalcones de baixo poder de toxicidade. A administração dessa droga usando polímeros biodegradáveis tem gerado grande interesse devido a sua biocompatibilidade e excelente biodegradabilidade (Pinero et al., 2006).

Dentre os chalcones antileishmaniais o mais estudado é o licochalcone que são compostos não tóxicos que agem em alvos específicos e críticos do parasito (Boeck et al., 2006).

Quinolonas

Kaur et al. (2006) e Romero et al. (2007) estudaram os representantes das 8-aminoquinolonas, em que se destaca o sitamaquine, que já se encontra na fase de ensaios clínicos para tratamento de leishmaniose visceral provocada por *L. donovani* (Romero et al., 2007). A natureza catiônica e anfifílica, bem como inerentes propriedades eletrostáticas, confere a esta molécula maior afinidade à membrana do parasito e, conseqüentemente, alto poder de invasão celular, permitindo que este fármaco atinja mais facilmente o alvo biológico. O sitamaquine tem a capacidade de afetar a morfologia, a integridade e a motilidade do parasito, apresentando assim, alta eficácia, principalmente sobre formas promastigotas do parasito (Romero et al., 2007).

Em outro estudo com moléculas da classe das 8-aminoquinolonas, observou-se boa atividade da primaquina contra formas promastigotas de *L. donovani*. Outrossim, estes compostos apresentaram atividade superior a Pentamidina, porém menos potente que a Anfoterecina B (Dardari et al., 2004; Kaur et al., 2006).

Saponinas

Plock et al. (2001) realizaram uma triagem preliminar de extratos de 50 plantas diferentes para suas possíveis atividades leishmanicidas contra as formas promastigotas de *Leishmania mexicana amazonensis*. Oito extratos apresentaram um mínimo de inibição de 50% a 100 µg/mL. O extrato etanólico de *Yucca filamentosa* L. mostrou a atividade leishmanicida mais forte (100% de inibição a 5 µg/mL). O fracionamento biomonitorado deste extrato levou ao isolamento de três componentes principais (Yuccasaponins MC 1-3). Em experimentos adicionais, o efeito de Yuccasaponin MC 3 nas formas promastigotas de

L. mexicana amazonensis foi quantificado e caracterizado usando citometria de fluxo e coloração fluorescente específica (iodeto de propídio, Syto 9 e Di-BAC₄). Os dados revelaram que a membrana dos promastigotas é atacada. O efeito de Yuccasaponin, C 3 em formas intracelular (amastigota) também foi caracterizado. Tratamento com 10 µg/mL de Yuccasaponin apresentou 100% da atividade leishmanicida após uma hora. Tratamento com 1 µg/mL apresentou inibição de 35%. Yuccasaponin apresentou atividade leishmanicida alta quando comparada com pentamidina, uma droga usada na prática clínica.

Glicosídeos

Mittal et al. (1998) estudaram o efeito hepatoprotetor do Picroliv, uma mistura padronizada de glicosídeos iridóides, preparada do extrato alcoólico das raízes e rizomas de *Picrorhiza kurroa* que cresce abundantemente nas regiões do Himalaia e sub-Himalaia. Neste estudo, avaliou-se os efeitos do Picroliv (dose oral de 12,5 mg/kg por sete dias) isolado e em combinação com estibogluconato sódico na parasitemia, peroxidação lipídica e marcadores enzimáticos hepáticos de hamsters (*Mesocricetus auratus*) durante infecção com *Leishmania donovani*. Os resultados indicaram um efeito hepatoprotetor marcante de Picroliv em termos de marcadores bioquímicos, e uma atividade anti-leishmanial significativa indicando que pode ser utilizado como adjunto à quimioterapia ou em combinação com estibogluconato sódico na terapia da leishmaniose, deste modo aumentando a eficácia do anti-leishmanial.

Óleos Essenciais

Muitos dos estudos relacionados com atividade antileishmanial de produtos naturais tiveram origem em estudos etnofarmacológicos. A espécie vegetal *Chenopodium ambrosioides*, por exemplo, utilizada no nordeste do Brasil no tratamento de úlceras leishmanióticas (França et al., 1996), teve recentemente sua ação anti-leishmanial comprovada por grupos de pesquisa do Brasil e de Cuba. Monzote et al. (2007) examinaram a atividade do óleo essencial do *Chenopodium ambrosioides* sobre a *L. amazonensis* e cutânea, confirmando boa atividade contra as formas amastigota e promastigota do parasito quando administrado via intraperitoneal e oral em relação à droga de referência, Anfoterecina B. Uma possível toxicidade foi detectada, provocando danos no peritônio, baço, pâncreas, estômago, fígado, rins, coração e pulmão, possivelmente devido à administração intraperitoneal, onde foram constatados pequenos abscessos na cavidade peritoneal e morte de alguns animais. A administração oral e intralesional não apresentaram sinais de toxicidade. A eficácia do tratamento foi confirmada pela redução do tamanho das lesões e diminuição da carga parasitária, sendo a via intraperitoneal a mais eficaz, porém com

alta toxicidade. Pela via oral houve baixa eficácia e toxicidade. Não ocorreu cura de nenhum dos animais tratados (Monzote et al., 2007).

Em trabalho recente, Ueda-Nakamura et al. (2006) demonstraram a atividade leishmanicida do óleo essencial de *Ocimum gratissimum* L., bem como de seu principal constituinte, o eugenol. O óleo essencial rico em eugenol de *O. gratissimum* inibiu progressivamente o crescimento de *L. amazonensis* na faixa de concentração de 100 a 1000 µg/mL. O IC₅₀ do óleo essencial para promastigotas e amastigotas foi respectivamente de 135 e 100 µg/mL, e o IC₅₀ para o eugenol foi 80 µg/mL para formas promastigotas. *L. amazonensis* expostas ao óleo essencial em concentrações correspondentes ao IC₅₀ para promastigotas e para amastigotas conduziram a alterações estruturais observadas por microscopia de transmissão de elétrons. Dois ou mais núcleos ou flagelos foram observados em 31% e 23,3% de formas amastigotas e promastigotas tratadas respectivamente, sugerindo interferência na divisão celular. Dilatação mitocondrial considerável foi observada em promastigotas e amastigotas tratadas com óleo essencial, as quais tiveram alterações na membrana mitocondrial, com aumento significativo no número de cristas, em algumas amastigotas a matriz mitocondrial tornou-se menos elétron-densa.

Orhan et al. (2006) em estudo, utilizou-se das folhas, caule e sementes da *Pistacia vera* para extração do óleo essencial, que é lipofílico e com boa atividade sobre a forma amastigota da *L. donovani*. Neste óleo há quantidades elevadas de hidrocarbonetos monoterpênicos e monoterpênicos oxigenados, como o α-pineno, limoneno, campeno e o atermineol, que são componentes voláteis, onde está atribuída sua atividade anti leishmaniose. A droga referência foi a miltefosina e esse extrato apresentou baixa toxicidade em relação à mesma.

Acetogeninas

Doze acetogeninas de *Annonaceae* foram avaliadas *in vitro* para suas atividades antileishmanial na busca de novos protótipos com propriedades antileishmanial (Grandic et al., 2004). Os compostos foram comparativamente avaliados pelas concentrações inibitórias 50% (IC₅₀) contra formas promastigotas de *Leishmania donovani* obtendo valores entre 4,7 a 47,3 µm. O composto mais ativo foi Rolliniastatin 1 (IC₅₀ de 4,7 µmolL⁻¹).

Flavonóides e derivados polifenólicos

Araújo et al. (1998) testaram dois diarilheptanóides e um isoflavonóide isolados de *Centrolobium sclerophyllum* (Leguminosae) sobre formas extracelulares (promastigotas) de *Leishmania amazonensis*. Os diarilheptanóides, 2[β-(p-hidroxifenil)-etil]-6(p-hidroxifenil)-tetrahidropirano e 3-hidroxi-1,7-bis-(4', 4''-dihidroxifenil)-heptane, e o

isoflavonóide 7,3'-dihidroxi-4'-metoxi-isoflavona apresentaram boa atividade anti-leishmania com IC₅₀ de 77 nM, 86 nM e 140 nM, respectivamente.

Mendonça-Filho et al. (2004) avaliaram o efeito leishmanicida *in vitro* sobre *L. amazonensis* do extrato rico em polifenóis do mesocarpo fibroso dos frutos de *Cocos nucifera* L. (Palmae). O referido extrato apresentou concentração inibitória mínima de 10 µg/mL.

Paula-Junior et al. (2006) demonstraram o efeito leishmanicida do extrato hidroetanólico das folhas de *Caryocar brasiliense* Cambess sobre formas promastigotas de *L. amazonensis*. Além disso, o extrato demonstrou relevante capacidade antioxidante, similar às atividades da vitamina C e da rutina.

Williams et al. (2003) descrevem um método colorimétrico para medida da variabilidade de formas promastigotas de *Leishmania* baseado na redução do sal tetrazolium, XTT, a uma forma solúvel em água. Este método mostrou-se muito útil no estudo da atividade antileishmanial de produtos naturais com propriedades antioxidantes, tais como os flavonóides e outros compostos polifenólicos.

Extratos brutos

Nosso grupo avaliou o efeito de dez extratos de plantas medicinais em culturas de promastigotas de *L. amazonensis*. Os extratos hidroalcoólicos de *Julocroton triqueter* (Lam.) Didr. var. *triqueter* (Euphorbiaceae), *Dichorisandra sp* (Commelinaceae) e *Tephrosia cinera* (L) Pers. (Fabaceae) apresentaram maior eficácia em induzir a morte das promastigotas (Bezerra et al., 2006).

Espécies nativas do cerrado *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão) e *Caryocar brasiliensis* (Piqui) estudadas pelo nosso grupo quanto à atividade tripanomicida em cepas de *T. cruzi*, também são alvos promissores de investigação para este gênero de parasito (Soares, 2002).

Ainda em trabalhos realizados pelo grupo (Mendes, 2006)¹ foram padronizadas técnicas de estudos bioquímicos através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) avaliando excreção e consumo dos ácidos orgânicos em promastigotas de *L. amazonensis* e realizou bioensaios com extratos de *Magonia pubescens* A. Dt.-Hil. (tingui) e *Glycyrrhiza glabra* L. (alcaçuz) nas concentrações de 25, 50, 100 mg/L. Foram detectados ácidos característicos do funcionamento das vias glicolíticas, ciclo de Krebs e cadeia respiratória. Ambos os extratos testados apresentaram ação leishmanicida com melhor efeito para *Glycyrrhiza glabra* 100 mg/L e *Magonia pubescens* 25 mg/L, sendo que a primeira teve melhor ação na fase estacionária de crescimento, enquanto a *Magonia* na fase logarítmica. Estes estudos demonstram que os constituintes podem

atuar direta ou indiretamente no metabolismo do parasito, afetando vias essenciais como a cadeia respiratória e vias glicolíticas.

Araújo (2006), em estudo semelhante, caracterizou os ácidos orgânicos secretados e/ou consumidos por formas promastigotas de *L. amazonensis* em alta e baixa tensão de oxigênio e na presença dos fármacos azitromicina e antiomoniato de meglumina. Observou a excreção de succinato e fumarato em condições de baixa tensão de oxigênio, bem como sob ação dos dois fármacos. O succinato pode ser acumulado e reduzido a fumarato, sugerindo a ação da enzima NADH-fumarato redutase, presente em *Leishmania* e ausente no hospedeiro mamífero. Este fato é conhecido como inversão metabólica e ocorre quando há uma redução ou inibição da respiração. Dessa forma, a NADH-fumarato redutase pode ser um alvo de estudo de novos fármacos mais efetivos e menos agressivos ao paciente.

Ainda utilizando *Chenopodium ambrosioides*, Patrício et al. (2008) demonstraram que o extrato hidroalcoólico de suas folhas apresenta uma inibição significativa da carga parasitária em infecção de camundongos por *L. amazonensis*. Este achado reforça a ação leishmanicida *in vitro* que havia sido previamente demonstrada em nossos estudos usando promastigotas de *L. amazonensis* (Bezerra et al., 2006).

Outro exemplo que pode ser citado em relação ao uso popular sendo confirmado pelos estudos científicos é o caso da espécie vegetal *Stachytarpheta cayennensis*. Essa espécie também tem sido utilizada no tratamento de úlceras leishmanióticas (Costa et al., 1998) e possui atividade leishmanicida comprovada tanto para *L. amazonensis* quanto para *Leishmania braziliensis* conforme mostram nossos dados (Moreira et al., 2007).

Diante do exposto, observa-se que as plantas são uma importante fonte de produtos naturais biologicamente ativos, muitos dos quais podem constituir modelos para obtenção de novos fármacos com atividade frente a várias parasitoses negligenciadas. Destacando-se as espécies vegetais ricas em compostos como: alcalóides, terpenos, chalconas, flavonóides, saponinas, óleos essenciais, entre outros marcadores (Bezerra et al., 2006).

Outrossim, ressalta-se a importância de estudos de genotoxicidade no sentido de se comprovar a eficácia destes produtos naturais biologicamente ativos (Varanda, 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através desta extensiva revisão bibliográfica verifica-se que o arsenal terapêutico disponível para tratamento da leishmaniose, assim como para outras parasitoses tropicais carece de medicamentos mais eficazes. Fato este que se agrava com os mecanismos de resistência aos fármacos em uso. Assim sendo, o uso de extratos de plantas e

¹ Dissertação orientada por J.C.B. Bezerra

compostos purificados de plantas superiores representam uma excelente estratégia para busca de novas drogas para tratamento de leishmaniose.

Finalmente, a exploração sustentável de nossa biodiversidade, com base na etnofarmacologia e medicina popular é um campo ainda vasto e muito promissor.

ABSTRACT

Natural products with leishmanicide potential

The leishmaniasis is a parasitic disease caused by protozoons of the genus *Leishmania*. It is an endemic illness across 80 countries, some in the European continent but most of them in underdeveloped or developing regions. This article reviews traditional and current treatments whose leishmanicidal activity may lead to the rational development of new drugs. The main focus is the application of natural products to the treatment of leishmaniasis (e.g.: quinolines, chalcones and crude extracts).

Keywords: leishmaniasis; antileishmanials; natural products

REFERÊNCIAS

- Amato VS, Padilha ARS, Nicodemo AC, Duarte MIS, Valentini M, Uip DE, Boulos M, Amato VN. Use of Itraconazole in the treatment of mucocutaneous Leishmaniasis: A pilot study. *Int J Infec Dis* 2000; 4(3):153-7.
- Araujo CAC, Alegrio LV, Leon LL. Antileishmanial activity of compounds extracted and characterized from *Centrolobium sclerophyllum*. *Phytochemistry* 1998; 49(3):751-4.
- Araujo AA. *Avaliação dos produtos finais do metabolismo de Leishmania sp in vitro sob ação de drogas e em diferentes tensões de oxigênio*. [Dissertação] Goiânia: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, UFG; 2006.
- Ashford RW. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *Int J Parasitol* 2000; 30(12-13):1269-81.
- Bezerra JL, Costa GC, Lopes TC, Carvalho ICDS, Patricio FJ, Sousa SM, Amaral FMM, Rebelo JMM, Guerra RNM, Ribeiro MNS, Nascimento FRF. Avaliação da atividade leishmanicida *in vitro* de plantas medicinais. *Rev Bras Farmacogn* 2006; 16:631-7.
- Boeck P, Falcão CAB, Leal PC, Yunes RA, Filho VC, Santos ECT, Bergmann BR. Synthesis of chalcone analogues with increased antileishmanial activity. *Bioorg Med Chem* 2006; 14(5):1538-45.
- Cauchetier E, Paul M, Rivollet D, Fessi H, Astier A, Deniau M. Therapeutic evaluation of free and liposome-encapsulated atovaquone in the treatment of murine leishmaniasis. *Int J Parasitol* 2000; 30:777-83.
- Chai Y, Yan S, Wong ILK, Chow LMC, Sun H. Complexation of antimony (Sb-V) with guanosine 5'-monophosphate and guanosine 5'-diphospho-D-mannose: formation of both mono- and bis- adducts. *J Inorg Biochem* 2005; 99:2257-63.
- Cohen BE. Amphotericin B toxicity and lethality: a tale of two channels. *Int J Pharm* 1998; 162:95.
- Costa JML, Saldanha AC, Silva AR. Projeto Buriticupu Maranhão II. Plantas usadas como terapêutica da leishmaniose tegumentar americana na região de Buriticupu-Maranhão. *Rev Soc Bras Med Trop* 1998; 31(Supl. 1):126 (T248).
- Dardari Z, Lemrani M, Bahloul A, Sebban A, Hassar M, Kitane S, Berrada M, Boudouma M. Antileishmanial activity of new 8-hydroxyquinoline derivative designed 7-[5'-(3'-phenylisoxazolino)methyl]-8-hydroxyquinoline: preliminary study. *Farmaco* 2004; 59:195-9.
- Dogra J, Saxena VN. Itraconazole and leishmaniasis: a randomized double-blind trial in cutaneous disease. *Int J Parasitol* 1996; 26(12):1413-5.
- Ferreira ME, de Arias RA, de Ortiz ST, Inchausti A, Nakayama HC, Thouvenel AC, Hocquemiller R, Fournet A. Leishmanicidal activity of two canthin-6-one alkaloids, two major constituents of *Zanthoxylum chiloperone* var. *angustifolium*. *J Ethnopharmacol* 2002; 80(2-3):199-202.
- França F, Lago EL, Marsden PD. Plants used in the treatment of leishmanial ulcers due to *Leishmania (viannia) braziliensis* in the endemic area of Bahia, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1996; 29:229-32.
- Franck X, Fournet A, Prina E, Mahieux R, Hocquemiller R, Bruno F. Biological evaluation of substituted quinolines. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14:3635-8.
- Gil ES, Souza AR, Cunha LC, Negron ACV, Gonçalves ALS. Drogas Leishmanicidas: la importancia de los compuestos inorganicos en su tratamiento. *Latin Am J Pharm* 2007; 26:454-61.
- González P, Marín C, Rodríguez-González I, Hitos AB, Rosales MJ, Reina M, Díaz JG, González-Coloma A, Sánchez-Moreno M. In vitro activity of C20-diterpenoid alkaloid derivatives in promastigotes and intracellular of *Leishmania infantum*. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 25:136-41.

- Grandic SR, Fourneau C, Laurens A, Bories C, Hocquemiller R, Loiseau PM. *In vitro* antileishmanial activity of acetogenins from *Annonaceae*. *Biomed Pharmacother* 2004; 58:388-92.
- Kaur K, Patel SR, Patil P, Jain M, Khan SI, Jacob MR, Ganesan S, Tekwani BL, Jain R. Synthesis, antimalarial, antileishmanial, antimicrobial, cytotoxicity, and methemoglobin (MetHB) formation activities of new 8-quinolinamines. *Bioorg Med Chem* 2006; 15:915-30.
- Kayser O, Olbrich C, Yardley V, Kiderlen AF, Croft SL. Formulation of amphotericin B as nanosuspension for oral administration. *Int J Pharm* 2003; 254:73-5.
- Kramp KL, Dewitt K, Flora JW, Muddiman DC, Slunt KM, Houston TA. Derivatives of pentamidine designed target the *Leishmania* lipophosphoglycan. *Tetrah Lett* 2005; 46:695-8.
- Maia-Elkhoury ANS, Alves WA, Sousa-Gomes ML, Sena JM, Luna EA. Visceral leishmaniasis in Brazil: trends and challenges/ Leishmaniose visceral no Brasil: evolução e desafios. *Cad Saude Publ* 2008; 24(12):2941-7.
- Mendes JM. *Ação leishmanicida de extratos de plantas no desenvolvimento de promastigotas de Leishmania amazonensis e estudo do perfil metabólico utilizando a técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)*. [Dissertação] Goiânia: Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, UFG; 2006.
- Mendonça-Filho RR, Rodrigues IA, Alviano DS, Santos ALS, Soares RMA, Alviano CS, Lopes AHCS, Rosa MSS. Leishmanicidal activity of polyphenolic rich extract from Husk Fiber of *Cocos nucifera* Linn. (Palmae). *Res Microbiol* 2004; 155:136-43.
- Mittal N, Gupta N, Saksena S, Goyal N, Roy U, Rastogi AK. Protective Effect of picroliv from *Picrorhiza kurroa* against *Leishmania donovani* Infections in *Mesocricetus auratus*. *Life Sci* 1998; 63(20):1823-34.
- Monteiro PS, Lacerda MM, Arias JR. Controle da Leishmaniose no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994; 27:67-72.
- Monzote L, Montalvo AM, Scull R, Miranda M, Abreu J. Activity, toxicity and analysis of resistance of essential oil from *Chenopodium ambrosioides* after intraperitoneal, oral and intralesional administration in BALB/c mice infected with *Leishmania amazonensis*: A preliminary study. *Biomed Pharmacoth* 2007; 61(2-3):148-53.
- Moreira RCR, Costa GC, Lopes TC, Bezerra JL, Guerra RNM, Rebelo, JMM, Ribeiro MNS, Nascimento, FRF, Costa JML. Efeito leishmanicida *in vitro* de *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl (Verbenaceae) *Rev Bras Farmacogn* 2007; 17(1):59-63.
- Mukherjee A, Padmanabhan PK, Sahami MH, Barrett MP, Madhubala R. Roles for mitochondria in pentamidine susceptibility and resistance in *Leishmania donovani*. *Mol Biochem Parasitol* 2006; 145:1-10.
- Nan A, Croft SL, Yardley V, Ghandehari H. Targetable water-soluble polymer-drug conjugates for the treatment of visceral leishmaniasis. *J Control Release* 2004; 94(1):115-27.
- Orhan I, Aslan M, Sener B, Kaisen M, Tasdemir D. *In vitro* antiprotozoal activity of the lipophilic extracts of different parts of Turkish Pistacia vera L. *Phytomedicine* 2006; 13:735-9.
- Papagiannaros A, Bories C, Demetzos C, Loiseau PM. Antileishmanial and tripanocidal activities of new miltefosine liposomal formulations. *Biomed Pharmacoth* 2005; 59(10):545-50.
- Patrício FJ et al. Efficacy of the intralesional treatment with *Chenopodium ambrosioides* in the murine infection by *Leishmania amazonensis*. *J Ethnopharmacol* 2008; 115:313-9.
- Paula-Junior W, Rocha FH, Donatti L, Fadel-Picheth CMT, Weffort-Santos AM, Leishmanicidal, antibacterial, and antioxidant activities of *Caryocar brasiliensis* leaves hydroethanolic extract. *Rev Bras Farmacogn* 2006; 16(Supl):625-30.
- Pedrosa CMS, da Rocha EMM. Aspectos clínicos e epidemiológicos da leishmaniose visceral em menores de 15 anos procedentes de Alagoas, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37(4):300-4.
- Pinero J, Temporal RM, Gonçalves AJS, Jimenez IA, Bazzocchi IL, Oliva A, Perera A, Leon LL, Valladares B. New administration model of *trans*-chalcone biodegradable polymers for the treatment of experimental leishmaniasis. *Acta Trop* 2006; 98:59-65.
- Plock A, Sokolowska-Köhler W, Presber W. Application of flow cytometry and microscopical methods to characterize the effect of herbal drugs on *Leishmania sp.* *Exp Parasitol* 2001; 97:141-53.
- Rath S, Trivelin LA, Imbrunite TR, Tomazela DM, Jesús MN, Marzal PC. Antimoniais empregados no tratamento de leishmaniose; estado da arte. *Quím Nova* 2003; 26(4):550-5.
- Raychaudhury B, Banerjee S, Gupta S, Singh RV, Datta SC. Antiparasitic activity of a triphenyl tin complex against *Leishmania donovani*. *Acta Trop* 2005; 95:1-8.
- Rocha LG, Almeida JRGS, Macedo RO, Barbosa-Filho JM. Review of natural products with antileishmanial activity. *Phytomedicine* 2005; 12:514-35.

- Romero AMD, Loiseau PM, Chazalet MSP. Interaction of sistamaquine with membrane lipids of *Leishmania donovani* promastigotes. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1768(2):246-52.
- Sereno D, Holzmüller P, Lemestre JL. Efficacy of second line drugs on antimony-resistant amastigotes of *Leishmania infantum*. *Acta Trop* 2000; 74:25-31.
- Soares JDAH, Alves RK, Isac E, Bezerra JCB, Gomes MH, Santos SC, Ferri PH. Atividade tripanocida in vivo de *Stryphnodendron adstringens* (Barbatimão verdadeiro) e *Caryocar brasiliensis* (Pequi). *Rev Bras Farmacogn* 2002; 12(Supl):1-2
- Torres-Santos EC, Lopes D, Oliveira RR, Carauta JPP, Falcão CAB, Kaplan MAC, Rossi-Bergmann B. Antileishmanial activity of isolated triterpenoids from *Pourouma guianensis*. *Phytomed* 2004; 11:114-20.
- Ueda-Nakamura T, Mendonça-Filho RR, Morgado-Díaz JA, Maza PK, Dias-Filho BP, Cortez DAG, Alviano DS, Rosa MSS, Lopes AHCS, Alviano CS, Nakamura CV. Antileishmanial activity of Eugenol-rich essential oil from *Ocimum gratissimum*. *Parasitol Int* 2006; 55:99-105.
- Varanda EA. Atividade mutagênica de plantas medicinais. *Rev Cien Farm Básica Apl* 2006; 27(1):1-7.
- Vouldoukis I, Rougier S, Dugas B, Pino P, Mazier D, Woehrlé F. Canine visceral leishmaniasis: comparison of *in vitro* leishmanicidal activity of marbofloxacin, meglumine antimoniate and sodium stibogluconate. *Vet Parasitol* 2006; 135:137-46.
- Williams C, Espinosa OA, Montenegro H, Cubilla L, Capson TL, Ortega-Barría E, Romero LI. Hydrosoluble formazan XTT: its application to natural products drug discovery for *Leishmania*. *J Microbiol Methods* 2003; 55:813-6.