



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Ariel Ariane Coelho de Macedo

Revisão de literatura sobre eficácia de plantas da família Lamiaceae para o tratamento da leishmaniose tegumentar em modelos murinos

Florianópolis
2022

Ariel Ariane Coelho de Macedo

**Revisão de literatura sobre eficácia de plantas da família
Lamiaceae para o tratamento da leishmaniose tegumentar em modelos
murinos**

Trabalho Conclusão do
Curso de Graduação em Farmácia
do Centro de Ciências de Saúde da
Universidade Federal de Santa
Catarina como requisito para a
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia

Orientadora: Prof. Izabel
Galhardo Demarchi

Florianópolis
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca
Universitária da UFSC.

de Macedo, Ariel Ariane Coelho

Revisão de literatura sobre eficácia de plantas da
família Lamiaceae para o tratamento da leishmaniose
tegumentar em modelos murinos / Ariel Ariane Coelho de
Macedo ; orientador, Izabel Galhardo Demarchi, 2022.
50 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Leishmaniose tegumentar. 3. Lamiaceae.
4. agente antiprotozário. 5. flebotomíneos. I. Demarchi,
Izabel Galhardo. II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Ariel Ariane Coelho de Macedo

Revisão de literatura sobre eficácia de plantas da família Lamiaceae para o tratamento da leishmaniose tegumentar em modelos murinos

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia e aprovado em sua forma final pelo Curso Farmácia

Florianópolis, 08 de dezembro de 2022



Documento assinado digitalmente
Liliete Canes Souza Cordeiro
Data: 15/12/2022 12:03:44-0300
CPF: ***.397.380-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof. Liliete Canes Souza Cordeiro, Dra.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:



Documento assinado digitalmente
IZABEL GALHARDO DEMARCHI
Data: 15/12/2022 12:59:10-0300
CPF: ***.479.779-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof.(a) Izabel Galhardo Demarchi, Dra.
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina



Documento assinado digitalmente
EDUARDA TALITA BRAMORSKI MOHR
Data: 15/12/2022 23:06:09-0300
CPF: ***.760.799-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof.(a) Eduarda Talita Bramorski Mohr, Ma.
Avaliadora
Doutorando Pós-graduação em Farmácia/UFSC



Documento assinado digitalmente
Iara Fabricia Kretzer
Data: 15/12/2022 14:26:43-0300
CPF: ***.010.419-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof.^a Iara Fabrícia Kretzer. Dra.
Avaliador
Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado aos meus familiares, por sempre acreditarem em mim.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me iluminou e sustentou durante em todos os momentos, e que me deu as forças necessárias para enfrentar as dificuldades vivenciadas ao longo dessa caminhada. Agradeço também por todas as coisas incríveis que me permitiu vivenciar.

Aos meus pais, Adriana e Michael, por terem me ensinado e incentivado sempre a seguir o caminho dos estudos. Agradeço por sempre terem se dedicado a me proporcionar uma educação de qualidade. Obrigada pelo amor incondicional, pelo acolhimento nos momentos de dificuldade e por sempre acreditarem em mim. Sem vocês não chegaria até aqui.

Aos meus avós, Gilmar e Alba, por serem minha base e sempre me apoiarem na realização de meus sonhos. Sou grata por todo amor, cuidado e dedicação. Agradeço também a minha tia Andrea, por todo seu carinho e apoio. Amo muito vocês.

Aos familiares de coração que tiveram um papel muito significativo durante esses anos de graduação, em especial minha tia Naza por ser muito acolhedora e paciente, e à minha amiga Geovana, a qual considero como uma irmã, por estar presente em muitos momentos, sejam felizes ou tristes, e por sempre escutar com carinho meus desabafos. Sou grata por ter vocês em minha vida.

Aos amigos que tenho fora da vida acadêmica e aos que fiz durante, muito obrigada, vocês tiveram uma enorme importância. Em especial, agradeço à Brenda, que esteve muito presente nesta etapa final, por toda parceria e apoio.

Ao meu namorado por me apoiar, dar conforto e tornar meus dias mais leves. Sou muito grata por tudo que fizeste por mim no decorrer dos últimos meses e por ter sido muito presente.

A minha orientadora, agradeço por aceitar me orientar na realização deste trabalho, por ser uma profissional excelente com muito amor ao que faz, e acima de tudo um ser humano excepcional.

Por fim, agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina, pelo ensino de qualidade, e por ter agregado em meu desenvolvimento pessoal e profissional.

“À parte disso, tenho em mim todos os sonhos do mundo.”
(Fernando Pessoa)

RESUMO

A leishmaniose tegumentar é uma doença infecciosa não contagiosa causada por protozoários do gênero *Leishmania* caracterizada por lesões na pele e/ou mucosas. O tratamento da doença é limitado, uma vez que os fármacos disponíveis são poucos, de alto custo, e ainda apresentam efeitos adversos e falhas terapêuticas. Nesse contexto, as plantas medicinais vêm emergindo como fonte para a pesquisa de novas substâncias para o tratamento dessa doença, desde que sejam de fácil obtenção, baixo custo e seguro. As plantas da família Lamiaceae tem mostrado potencial leishmanicida e tem sido amplamente estudada por pesquisadores brasileiros. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre a eficácia das plantas da família Lamiaceae para o tratamento da leishmaniose tegumentar em murinos. Método: Estudos originais foram buscados em cinco bases de dados. Foram utilizados descritores exatos em ciências da Saúde e operadores booleanos. A seleção dos estudos foi realizada por dois revisores e os dados dos estudos incluídos foram extraídos para uma tabela de Excel padronizada. Resultados: Foram incluídos seis estudos experimentais em camundongos infectados com *Leishmania* (*L. major*, *L. braziliensis* e *L. amazonensis*), via intradérmica e subcutânea na cauda ou pata. As plantas estudadas foram *Tetradenia riparia*, *Plectranthus amboinicus*, *Salvia mirzayanii*, *Vitex agnus-castus*, *Satureja khuzestanica* e *Thymus vulgaris*. Os pesquisadores testaram óleos essenciais, extratos brutos aquosos e alcoólicos incorporados ou não em pomadas. As vias de administração foram tópicas e intralesional com tempo variando de 3 a 7 semanas de tratamento, iniciando logo após o aparecimento da lesão no local de inoculação (~1 mês). Os estudos avaliaram a carga parasitária da lesão por diluição limitante, medida da pata (cm) e sobrevida. As plantas que tiveram potencial efeito leishmanicida foram *Tetradenia riparia*, *Salvia mirzayanii*, *Satureja khuzestanica*, *Thymus vulgaris*. As pesquisas sugerem que outras concentrações e vias de administração dessas plantas e seus derivados sejam melhor estudados, e que essas plantas possuem potencial para o tratamento alternativo da leishmaniose tegumentar.

Palavras-chave: Leishmaniose; Lamiaceae; animais; estudos pré-clínicos; agente antiprotozoário.

ABSTRACT

Cutaneous leishmaniasis is a non-contagious infectious disease caused by protozoa of the genus *Leishmania* characterized by lesions on the skin and mucous membranes. The treatment of the disease is limited since the available drugs are few, expensive, and still have adverse effects and therapeutic failures. In this context, medicinal plants have emerged as a source for researching new substances for treating this disease, provided they are easy to obtain, low cost, and safe. Plants of the Lamiaceae family have shown leishmanicidal potential and have been widely studied by Brazilian researchers. In this literature review, we described the efficacy of plants from the Lamiaceae family for treating tegumentary leishmaniasis in preclinical studies. Method: Original studies were searched in five databases. Exact descriptors in Health Sciences and Boolean operators were used. Study selection was performed by two reviewers, and data from included studies were extracted into a standardized Excel table. Results: Six experimental studies were included in mice infected with *Leishmania* (*L. major*, *L. braziliensis*, and *L. amazonensis*), intradermally and subcutaneously in the tail or foot. The plants studied were *Tetradenia riparia*, *Plectranthus amboinicus*, *Salvia mirzayanii*, *Vitex agnus-castus*, *Satureja khuzestanica*, and *Thymus vulgaris*. The researchers tested essential oils, crude aqueous, and alcoholic extracts incorporated or not in ointments. The routes of administration were topical and intralesional with time varying from 3 to 7 weeks of treatment, starting soon after the appearance of the lesion at the site of inoculation (~1 month). The studies evaluated the parasitic load of the lesion by limiting dilution, paw measurement (cm), and survival. The plants with a potential leishmanicidal effect were *Tetradenia riparia*, *Salvia mirzayanii*, *Satureja khuzestanica*, *Thymus vulgaris*. Other concentrations and routes of administration of these plants and their derivatives should be better studied. These plants have the potential for the alternative treatment of tegumentary leishmaniasis.

Keywords: Leishmaniasis; Lamiaceae; animals; preclinical studies; antiprotozoal agent.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Forma clínica da leishmaniose cutânea.....	16
Figura 2 - Ciclo de transmissão da leishmaniose	17
Figura 3 - Distribuição mundial da leishmaniose cutânea.	18
Figura 4 - Imagem da planta Sálvia.....	20
Figura 5 - Imagem da planta Tetradenia riparia em floração.....	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estratégia PICOS e pergunta científica	23
Tabela 2- Caracterização geral dos estudos incluídos na revisão (N=6)	26
Tabela 3- Características do modelo experimental in vivo.	29
Tabela 4 - Resultados, conclusão e limitação.	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>L.</i>	<i>Leishmania</i>
LT	Leishmaniose Tegumentar
MS	Ministerio da Saude
OMS	Organização mundial da saúde
PBS	Tampão salino-fosfato
PROSPERO	Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas
PRISMA	Systematic Reviews and Meta-Analysis checklist
SKEO	Óleo essencial de <i>Satureja khuzestanica</i>
TREO	Óleo essencial de <i>Tetradenia riparia</i>
(V.)	<i>Viannia</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	JUSTIFICATIVA.....	21
3	OBJETIVOS	22
3.1	OBJETIVO GERAL.....	22
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
4	METODOLOGIA	22
4.1	ESTRATÉGIA DE BUSCA NA LITERATURA	23
4.2	EXTRAÇÃO DE DADOS	24
5	RESULTADOS.....	25
6	DISCUSSÃO	34
7	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS.....	38
	APÊNDICE 1.....	41

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar é uma doença infecciosa, não contagiosa, caracterizada por lesões/úlceras na pele e/ou mucosas, de bordas elevadas, infiltradas, de cor eritematoviolácea, que podem ser recobertas por secreção serosa ou seropurulenta (Figura 1). A doença é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, pertencente à família Trypanosomatidae. No Brasil, há sete espécies de parasitos envolvidos na ocorrência de casos de LT, e as mais prevalentes são: *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, *L. (Viannia) guyanensis* e *L. (V.) braziliensis* (BRASIL, 2017).

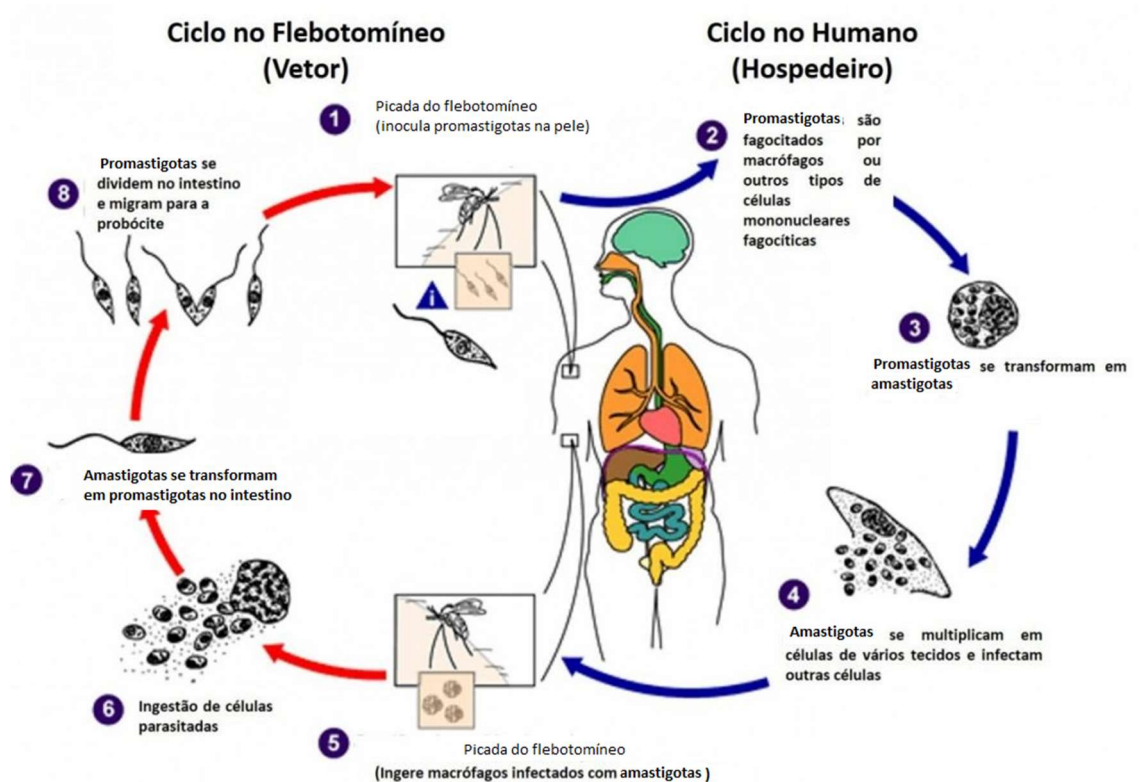
Figura 1 - Forma clínica da leishmaniose cutânea.



Fonte: Academia de medicina, 2020.

A transmissão ocorre a partir da picada de insetos flebotomíneos infectados, que durante o repasto sanguíneo inocula as formas promastigotas metacíclicas (infectantes) na pele do hospedeiro (mamíferos) (Figura 2). A morfologia desses protozoários é distinta, sendo a promastigota a sua forma infectante, com características alongadas com um núcleo no centro, um cinetoplasto terminal e um flagelo. Nos hospedeiros vertebrados, as formas promastigotas são fagocitadas por macrófagos e se transformam em amastigotas (redonda) que se dividem por divisão binária. As células saturadas de parasito lisa, favorecendo a infecção das células adjacentes. Ao se alimentarem de sangue, os flebotomíneos ingerem macrófagos e monócitos parasitados. As formas amastigotas são liberadas no intestino médio do inseto, e após divisão e se transformam nas formas promastigotas, infectantes para o homem, mantendo o ciclo da transmissão (CDC, 2020).

Figura 2 - Ciclo de transmissão da leishmaniose

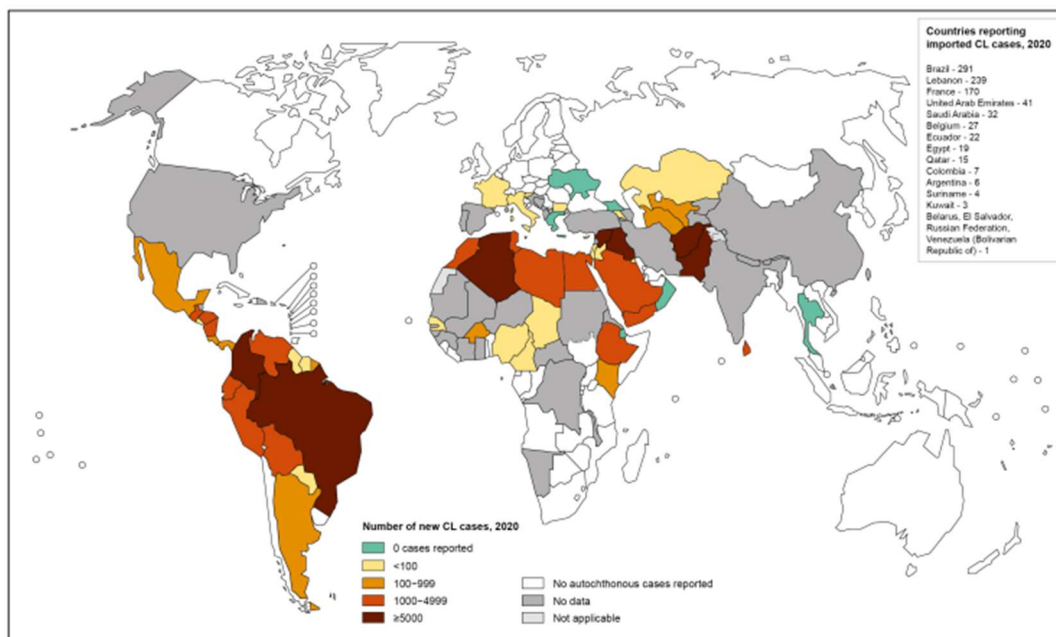


Fonte: CDC, 2020.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a leishmaniose está entre as seis infecções parasitárias mais frequentes e importantes do mundo, sendo considerado um problema de saúde pública global (OMS, 2022). A incidência da doença está estimada em um milhão de novos casos por ano (OMS, 2022) (Figura 3). Sua relevância se dá também devido ao risco de ocorrer deformidades no ser humano, podendo até acometer o psicológico, tendo reflexos no campo social e econômico, levando a poder ser considerada uma doença ocupacional (OMS, 2022).

Figura 3 - Distribuição mundial da leishmaniose cutânea.

Status of endemicity of cutaneous leishmaniasis worldwide, 2020



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2021. All rights reserved

Data Source: World Health Organization
Map Production: Control of Neglected
Tropical Diseases (NTD)
World Health Organization



Em verde: zero casos reportados. Em amarelo, menos que 100 casos; laranja (100-999 casos); vermelho (1000-4999 casos) e marrom (>5000). Áreas em branco, regiões em que casos não autóctones foram reportados. Em cinza escuro, não existem dados. Em cinza claro, não aplicado.

Fonte: Organização Mundial da Saúde (WHO, 2020).

O diagnóstico da doença se dá por métodos sorológicos, parasitológicos e moleculares. Após a detecção do caso, o tratamento de primeira escolha utilizado para as leishmanioses é baseado no uso de antimoniais pentavalentes, sendo o antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime, administração intramuscular), que apresentam relativamente alta toxicidade, baixa eficiência, alto custo e possível resistência antiparasitária. Devido a essas desvantagens, outros fármacos podem ser utilizados, como a anfotericina B (administração intramuscular ou endovenosa em ambiente hospitalar), mas que também apresenta importantes limitações, como nefrotoxicidade e falha terapêutica (BRASIL, 2017). O arsenal de medicamentos para o tratamento das leishmanioses é considerado limitado, e por isso, cada vez mais tem se investigado a atividade de outros compostos para o tratamento da doença. Os produtos naturais, por sua vez, são uma

ótima alternativa para ser usado como tratamento, visto que as plantas apresentam diversos metabólitos com ampla atividade farmacológica, com potencial de serem usados contra a leishmaniose. Além de mostrarem menos probabilidade de causar efeitos adversos, são comparativamente mais baratos, acessíveis e sustentáveis (TAJBAKHSI et al., 2021; PINART et al., 2020).

As plantas da família Lamiaceae tem mostrado potencial leishmanicida e por isso tem sido investigado em estudos *in vitro* (DEMARCHI et al. 2015, DEMARCHI et al., 2016, TERRON-MONICH et al. 2019) e *in vivo* (CARDOSO et al., 2015; KHEIRANDISH et al. 2011; JAFROODI et al., 2015). Essa planta pertence à ordem *Lamiales*, abrangendo cerca de 200 gêneros e, aproximadamente, 3.200 espécies, distribuídas em todo o mundo. A maioria das espécies é conhecida pelo seu uso condimentar, e muitas delas possuem atividade biológica já relatada na literatura, por diversos autores (LORENZI; MATOS, 2002).

A família *Lamiaceae* se encontra entre as principais famílias botânicas utilizadas no tratamento contra leishmaniose *in vitro* e *in vivo*, podendo ser explicado por três classes de metabólitos (encontrados principalmente em óleos essenciais, ácidos fenólicos, diterpenos e iridóides, que foram muito significativo na atividade contra espécies de *Leishmania* em ensaios *in vitro* (GAZIM et al., 2010A E 2010B; DEMARCHI et al., 2015; TERRON-MONICH et al., 2019).

A literatura relata que quarenta e duas espécies pertencentes a vinte e seis gêneros mostraram potencial de atividade antileishmania, principalmente nos estudos realizados nas espécies: *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. major*, e *L. tropica* utilizando formas promastigotas e/ou amastigotas (MACIEL, REIS e FIDELIS, 2022). O gênero da família *Lamiaceae* com mais espécies que apresentaram atividades contra leishmaniose *in vitro* é a *Salvia* (Figura 4), com 11 espécies, devido aos extratos e frações obtidos serem de baixa polaridade, se mostrando mais ativos nos ensaios antileishmania (MACIEL, REIS e FIDELIS, 2022).

Figura 4 - Imagem da planta Sálvia.



Foto: Irene Grassi, 2012

As propriedades antioxidantes e antimicrobianas dos óleos essenciais têm sido cada vez mais estudadas (GAZIM *et al.*, 2010a; 2010b, 2014). Os mesmos são formados por vários compostos de misturas complexas, porém alguns se evidenciam pelo fato de a atividade estar relacionada com esse conjunto de substâncias, como por exemplo os terpenos, que apresentam capacidade antimicrobiana, podendo agir tanto diretamente sobre o patógeno, alcançando membranas celulares e mitocôndria, ou indiretamente, na indução de resistência em plantas (DEMARCHI *et al.*, 2015).

A planta *Tetradenia riparia* (Figura 5), também da família *Lamiaceae*, bastante conhecida como falsa mirra, sendo usada na medicina tradicional, e também vista como medicina indígena ou popular. Seu óleo essencial é uma mistura complexa de terpenóides, incluindo monoterpenos, sesquiterpenos e diterpenos (hidrocarbonetos ou oxigenados). No Brasil, o potencial leishmanicida desta planta tem sido investigado e estudos *in vitro* (GAZIM *et al.*, 2010, DEMARCHI *et al.*, 2015, 2016), TERRON-MONICH *et al.* (2019) e *in vivo* (CARDOSO *et al.*, 2015).

Figura 5 - Imagem da planta *Tetradenia riparia* em floração.



Fonte: Conrado, 2020.

2 JUSTIFICATIVA

As leishmanioses são consideradas doenças tropicais negligenciadas, pois são doenças infecciosas, consideradas endêmicas em países em desenvolvimento, com população de baixa renda. Além de que, há poucos recursos e investimentos para pesquisas, controle e tratamento da leishmaniose. Há mais de 50 anos, o tratamento recomendado para essa doença é a base dos antimoniais pentavalentes ou anfotericina B. Mais recentemente, outros fármacos têm sido considerados para o tratamento da doença, como paramomicina e miltefosine. Embora existam tratamentos preconizados pela OMS e MS do Brasil, casos de falha terapêutica e efeitos adversos graves são reportados. Por isso, a busca por fármacos com menor toxicidade e com eficácia tem sido alvo de muitos pesquisadores. Para isso, as plantas medicinais têm sido amplamente investigadas para a busca de novos compostos leishmanicidas. Os produtos naturais têm sido muito estudados para o tratamento de leishmaniose tegumentar *in vitro* e *in vivo*, e visto que o Brasil é bastante rico em plantas da família *Lamiaceae*, e as mesmas têm mostrado resultados promissores em termos de eficácia e menor toxicidade.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Neste estudo, o objetivo foi elaborar uma revisão de literatura sobre a eficácia das plantas da família *Lamiaceae* para o tratamento da leishmaniose tegumentar em murinos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os estudos primários publicados na literatura sobre plantas da família *lamiaceae* com potencial leishmanicida em modelos murinos;
- Sintetizar de forma narrativa as evidências sobre a eficácia do uso de derivados de planta da família *Lamiaceae* para o tratamento de LT em modelos murinos.

4 METODOLOGIA

Para esse Trabalho de Conclusão de Curso, foi realizada uma revisão narrativa baseando-se nos principais estudos recuperados relacionados ao tema. Como parte deste estudo, estamos desenvolvendo uma revisão sistemática sobre o assunto registrada na PROSPERO (Reino Unido, PROSPERO 2022 CRD42022328758). A pergunta de pesquisa e a estratégia de busca foi realizada de acordo com a estratégia PICOS (HIGGINS *et al.*, 2011) (Tabela 1).

Tabela 1 – Estratégia PICOS e pergunta científica

PICOS	Crítérios de Inclusão	Crítérios de Exclusão
População	<i>In vivo</i> : Animais murinos (camundongos) infectados por espécies de <i>Leishmania</i>	<i>Animais não murinos e modelo de leishmaniose não tegumentar</i>
Intervenção	Qualquer forma de intervenção utilizando plantas ou derivados de <i>Lamiaceae</i> .	Nenhuma planta ou derivados de <i>Lamiaceae</i> foram testados.
Comparação	Qualquer controle	Nenhum grupo controle
Desfecho	Qualquer medição que mostre efeitos antileishmania.	Qualquer medida que não mostre resultados antileishmania ou resultados relevantes relacionados ao tópico.
Design do estudo	Estudos experimentais	Não experimental (modelo não animal)
Pergunta de pesquisa:	Qual a eficácia de plantas e derivados da família <i>Lamiaceae</i> para o tratamento de leishmaniose tegumentar em modelos murinos?	

Fonte: adaptado de PICOS *strategy for studies of intervention* (Needleman IG, 2002; Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. England: John Wiley & Sons, Ltd; 2011).

4.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA NA LITERATURA

Os artigos foram recuperados nas bases de dados do Pubmed, LILACS e EMBASE, Scopus e do *Google scholar* durante julho a setembro de 2022. Para isso foram utilizados descritores exatos em ciências da saúde e palavras combinadas em blocos de pesquisa (PICOS) e operadores booleanos. Não houve limitação do ano de publicação. Os estudos foram selecionados por dois pares de revisores, com parecer final de um especialista no assunto (IGD). No pubmed, a estratégia de busca foi realizada em dois blocos: Bloco 1 ("*Lamiaceae*"[*Mesh*]) OR (*lavandula*) OR (*lamiaceae*) OR (*vitex*) OR (*melissa*) OR (*Perilla*) OR (*satureja*) OR (*origanum*) OR (*mentha*) OR (*thymus*) OR (*tetradenia*) OR (*Salvia*) OR (*rosmarinus*) OR (*ocimum*) OR (*Hyptis*) OR (*Myrtus*); AND Bloco 2 (*Antiprotozoal agents* OR *leishmaniasis* OR *leishmania*).

4.2 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados foram extraídos para uma tabela de excel padronizada com no mínimo as variáveis PICOS:

- Modelo animal: Espécie animal, sexo, idade. Modelo de toxicidade/infecção e espécies de patógenos que são usados para induzir infecção em animais (tempo, via de inoculação, réplicas e outros).
- Intervenções de Interesse: Intervenção (por exemplo, espécie vegetal; parte da planta, derivados), veículo, tempo, via, número de administrações, dose; Quanto tempo após a infecção o tratamento começou, dia do acompanhamento.

Lista de plantas da família Lamiaceae:

- *Tetradenia riparia*
- *Thymus*
- *Menta piperita*
- *Lavandula*
- *Satureja*
- *Salvia*
- *Melissa*
- *Scutellaria*
- *Vitex*
- *Origanum*
- *Ocimum*
- *Rosmarinus*
- *Synandra*
- *Acanthomintha*
- *Achyropermum*
- *Acrymia*
- *Betonica*
- *Brazoria*

Foi realizada uma síntese narrativa dos resultados dos estudos incluídos, estruturados em torno dos modelos *in vitro* e *in vivo*. Além disso, sintetizamos os resultados de acordo com a intervenção medicamentosa, características do alvo.

5 RESULTADOS

Um total de 1167 estudos foram recuperados nas bases de dados, e foram selecionados seis estudos por conveniência sobre plantas da família *Lamiaceae* para o tratamento da leishmaniose tegumentar em modelos murinos.

Os artigos foram publicados durante o período de 2008 a 2021 (Tabela 2). A maioria dos estudos foram desenvolvidos em países da Ásia (5 artigos/6; 83,33%), desses 4 estudos foram realizados no Irã, enquanto apenas um estudo foi descrito na Índia. Na América do Sul (16,66%), houve apenas um estudo, o qual foi realizado no Brasil.

Tabela 2- Caracterização geral dos estudos incluídos na revisão (N=6)

Referência (autor e ano)	País de origem da planta	Objetivo do estudo	Espécie da planta	Fonte do material (folha, caule, raiz...)	Tipo de material (extrato, óleo...)
Cardoso et al., 2018	Brasil	Avaliar a atividade do óleo essencial de <i>T. riparia</i> (TREO) obtido em diferentes estações climáticas do ano contra <i>Leishmania in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	<i>Tetradenia riparia</i>	Folha	Óleo essencial
De Lima et al., 2014	Índia	Avaliar a atividade anti- <i>Leishmania</i> de <i>Astronium fraxinifolium</i> e <i>Plectranthus amboinicus</i> .	<i>Plectranthus amboinicus</i>	Folhas	Óleo essencial
Hasanzadeh et al., 2021	Irã	Avaliar a eficácia anti- <i>Leishmania</i> de extratos aquosos e alcoólicos de <i>Salvia mirzayanii</i> (<i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>) contra <i>Leishmania major</i> .	<i>Salvia mirzayanii</i>	Seções aéreas (folhas)	Extratos aquosos e alcoólicos (etanol)
Jafrood et al., 2015	Irã	Analisar a atividade anti- <i>Leishmania major in vitro</i> e <i>in vivo</i> do extrato metanólico de <i>Artemisia absinthium</i> , <i>Vitex agnus-castus</i> e <i>Phytolacca americana</i> .	<i>Vitex agnus-castus</i>	Diferentes partes, não ficou claro	Extrato bruto
Kheirandish et al., 2011	Irã	Avaliar a eficácia <i>in vivo</i> do óleo essencial de <i>Satureja khuzestanica</i> (SKEO) em modelo murino de leishmaniose.	<i>Satureja khuzestanica</i>	Partes aéreas da planta em estado de floração	Óleo essencial
Nilforoushadeh et al., 2008	Irã	Avaliar a eficácia de extratos fitoterápicos de <i>Thymus vulgaris</i> (tomilho) e <i>Achillea millefolium</i> (Yarrow), extrato hidroalcoólico de própolis e glucantime sistêmico contra a leishmaniose cutânea em camundongos Balb/c.	<i>Thymus vulgaris</i>	Não claro	Extrato hidroalcoólico

SKEO: óleo essencial de *Satureja khuzestanica*

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Todos os estudos avaliaram a atividade antileishmania de plantas da família Lamiaceae em modelo murino. As plantas desta família investigadas foram: *Tetradenia riparia* (CARDOSO *et al.*, 2018), *Plectranthus amboinicus* (DE LIMA *et al.*, 2014), *Salvia mirzayanii* (HASANZADEH *et al.*, 2021), *Vitex agnus-castus* (JAFROOD, 2015), *Satureja khuzestanica* (KHEIRANDISH *et al.*, 2011), *Thymus vulgaris* (NILFOROUSHZADEH *et al.*, 2008). A maioria utilizou folha das plantas (CARDOSO *et al.*, 2018, DE LIMA *et al.*, 2014, HASANZADEH *et al.*, 2021), flores (KHEIRANDISH *et al.*, 2011), e em dois artigos não ficou claro (JAFROOD, 2015, NILFOROUSHZADEH *et al.*, 2008). Foram testados óleos essenciais (CARDOSO *et al.*, 2018, DE LIMA *et al.*, 2014, KHEIRANDISH *et al.*, 2011, JAFROOD *et al.*, 2015), e extratos alcoólicos e aquosos (HASANZADEH *et al.*, 2021, NILFOROUSHZADEH *et al.*, 2008) aplicados via tópica ou intralesional. Alguns pesquisadores incorporaram as substâncias em pomada para aplicação tópica (CARDOSO *et al.*, 2018, JAFROOD *et al.*, 2015).

Todos os estudos utilizaram camundongos da linhagem BALB/c (fêmeas ou machos) (Tabela 3). A maioria infectou os animais com promastigotas de *L. major* (1,6 a $2,0 \times 10^6$ parasitos) (via intradérmica ou subcutânea) na base da cauda (HASANZADEH *et al.*, 2021, JAFROOD 2015, KHEIRANDISH *et al.*, 2011, NILFOROUSHZADEH *et al.*, 2008). *L. amazonensis* (CARDOSO *et al.*, 2018) e *L. braziliensis* (DE LIMA *et al.*, 2014) foram testadas por apenas um estudo cada, no qual os autores infectaram os animais via intradérmica na pata direita.

As vias de administração utilizadas nos estudos foram via intralesional (DE LIMA *et al.*, 2014), intraperitoneal (NILFOROUSHZADEH *et al.*, 2008), tópica (CARDOSO *et al.*, 2018, KHEIRANDISH *et al.*, 2011, JAFROOD *et al.*, 2015), e em apenas um estudo a via de administração não ficou clara (HASANZADEH *et al.*, 2021). O tratamento se iniciou após o aparecimento das lesões, em geral com três semanas a um mês, e a duração do tratamento testado nos estudos foi em torno de 15 dias (DE LIMA *et al.*, 2014), cinco semanas (CARDOSO *et al.*, 2018), seis semanas (NILFOROUSHZADEH *et al.*, 2008), sete semanas (KHEIRANDISH *et al.*, 2011) e dois estudos não deixaram claro a frequência e duração de aplicação (HASANZADEH *et al.*, 2021,

JAFROOD et al., 2015). Para fazer o comparativo foram utilizados como controles Glucantime, pomadas de vitamina A, etanol puro 70°, parafina e DMSO de acordo com a via de administração testada.

Tabela 3 - Características do modelo experimental in vivo.

Referência (autor e ano)	Espécie de animal e número (n=xx)	Espécie de <i>Leishmania</i>	Concentração testada	Tempo de exposição	Controles
Cardoso et al., 2018	Camundongos BALB/c fêmeas (7 a 8 animais por grupo, 20-25 g, oito semanas de idade)	<i>Leishmania amazonensis</i> (infecção subcutânea na pata direita com 1×10^6 promastigota em 40 mL de PBS)	TREO a 0,5% e 1% em base (10% creme lanette, 10% óleo mineral, 10% propilenoglicol, e água purificada) contendo óleo essencial obtido do verão.	30 dias após a infecção durante 5 semanas	Animais infectados não tratados; Animais não infectados e tratados.
De Lima et al., 2014	Camundongos BALB/c, machos (~8 semanas de idade), divididos em 3 grupos de 5 animais	<i>L. braziliensis</i> (inoculação subcutânea na pata direita com 1×10^7 promastigota em 20 mL de salina estéril)	20 μ L (5%) de óleo essencial de <i>P. amboinicus</i> em 1% de DMSO foi administrada por via intralesional.	Após o aparecimento de lesão (~27º dia). Foi administrado intralesionalmente 20 μ L extrato etanólico da folha (2.5 mg/mL em 1% DMSO) durante 4 dias consecutivos. No 7º dia, uma única dose de 40 μ L foi administrada. Injeção intralesional de 20 μ L de extrato etanólico da folha administrado por 15 dias consecutivos.	Antimoniato de meglumina (Glucantime), via intramuscular (60 mg/kg/dia, 20 μ L); animais infectados e tratados (intralesional) apenas com DMSO a 1%.
Hasanzadeh et al., 2021	Camundongos BALB/c fêmeas (6-8 semanas de idade), divididos em 5 grupos de 5 camundongos	<i>L. major</i> (fase estacionária, inoculação subcutânea na cauda com 2×10^6 promastigota em 100 μ L (veículo não claro)	400 μ g/mL de extrato aquoso de <i>Salvia mirzayanii</i> em pomada de vitamina A e 400 μ g/mL de extrato alcóolico de <i>Salvia mirzayanii</i> em pomada de vitamina A	Após um mês da infecção, os animais foram tratados, mas a via e o tempo de tratamento não ficou claro).	Animais não tratados; Animais tratados com 60 mg/kg de Glucantime (via de administração não clara); Animais tratados com pomada de vitamina A.

DMSO: dimetilsulfóxido; PBS: tampão salino-fosfato.; TREO: óleo essencial de *Tetradenia riparia*.

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Referência (autor e ano)	Espécie de animal e número (n=xx)	Espécie de <i>Leishmania</i>	Concentração testada	Tempo de exposição	Controles
Jafrood et al., 2015	Camundongos BALB/c 5 grupos com 5 camundongos (4-6 semanas, sexo não claro)	<i>L. major</i> (2×10^6 promastigota em fase estacionária por via intradérmica na base da cauda, veículo não claro)	Pomadas preparadas na base de Eucerin com extratos metanólicos 50% (v/v)	Após 3 semanas para aparecimento das lesões, o tratamento tópico foi iniciado uma semana depois (4 semanas) Não ficou claro a frequência da aplicação.	Animais tratados apenas com a base da pomada; animais sem tratamento
Kheirandish et al., 2011	Camundongos BALB/c machos (6-8 semanas de idade), divididos em 5 grupos com 7 camundongos	<i>L. major</i> (inoculação subcutânea na base da cauda com 2×10^6 promastigota, veículo não claro)	0,01%, 0,001% e 0,0001%	Após o aparecimento da lesão, os animais foram tratados diariamente durante 7 semanas	Animais não tratados; animais tratados com parafina
Nilforoushzhadeh et al., 2008	Camundongos Balb/c fêmeas com idade de 4 a 6 semanas e peso de 30 a 40 gramas. 5 grupos de 9 camundongos cada	<i>L. major</i> (~de 6-8 $1,6 \times 10^6$ promastigotas de fase estacionária viáveis através da injeção intradérmica de parasitas na base da cauda)	NR	Seis semanas	Injeção intraperitoneal de glucantime (0,02 ml/g) uma vez ao dia; etanol puro 70°

DMSO: dimetilsulfóxido; PBS: tampão salino-fosfato.; TREO: óleo essencial de *Tetradenia riparia*.
 Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

A maioria dos estudos avaliaram carga parasitária no linfonodo e baço utilizando o método de diluição limitante (busca de promastigotas em amostras diluídas) (Tabela 4), e espessura da pata ou pela medição do diâmetro da lesão (mm). As medições foram feitas semanalmente ou quinzenalmente após o início do tratamento.

As plantas que tiveram potencial efeito leishmanicida foram óleo essencial de *Tetradenia riparia* tópico em infecção causada por *L. amazonensis* (CARDOSO *et al.*, 2018), extrato de *Salvia mirzayanii* tópico em *L. major* (HASANZADEH *et al.*, 2021), óleo essencial de *Satureja khuzestanica* tópico em *L. major* (KHEIRANDISH *et al.*, 2011), extrato de *Thymus vulgaris* (via não clara) em *L. major*. (NILFOROUSHZADEH *et al.*, 2008) (Tabela 4). Abaixo, os estudos foram descritos detalhadamente de forma individual.

As pesquisas sugerem que outras concentrações e vias de administração dessas plantas e seus derivados sejam melhor estudados, e que essas plantas possuem potencial para o tratamento alternativo da leishmaniose tegumentar (Tabela 4).

Tabela 4 - Resultados, conclusão e limitação.

Referência (autor e ano)	Parâmetro avaliado	Resultados	Conclusão	Limitações
Cardoso et al., 2018	Carga parasitária no linfonodo e baço (diluição limitante) Espessura da pata (mm)	O tratamento tópico com o TrEO extraído no verão em concentrações de 0,5% ou 1% ao dia por cinco semanas causou redução da carga parasitária no baço, e os animais tratados com AmB apresentaram redução significativa na espessura da pata ou carga parasitária após quatro ou cinco semanas de tratamento quando comparado ao controle ($p < 0,05$)	Com base nos dados obtidos aqui, novos objetivos são testar uma nova formulação com maiores concentrações do TrEO. O presente resultados indicam que o TrEO apresenta potencial para desenvolvimento de um novo medicamento mais seguro e com menos efeitos colaterais para o tratamento da leishmaniose.	Os autores sugerem que outras doses ou concentrações, via de administração e outros fatores devam ser testados para atestar potencialmente o uso do TrEO na terapia da leishmaniose.
De Lima et al., 2014	Carga parasitária na lesão (diluição limitante) Tamanho da lesão (mm)	Os resultados não revelaram uma boa eficácia do tratamento com EOPA em modelo de camundongo. Nenhuma diferença foi encontrada quando os animais tratados com o material vegetal e os animais não tratados foram comparados em termos de espessura da lesão.	Tanto o óleo essencial de <i>P. amboinicus</i> quanto extratos etanólicos de <i>A. fraxinifolium</i> foram capazes de reduzir crescimento do parasita in vitro; no entanto, estudos in vivo mostraram uma eficácia muito maior em hamsters tratados intralesionalmente com extrato etanólico de folhas de <i>A. fraxinifolium</i> . Mais estudos com esses materiais vegetais são necessários para demonstrar a eficácia do tratamento administrado em associação com outros materiais vegetais e/ou a referência medicamentosa.	BALB/c não é suscetível a infecção por <i>L. braziliensis</i> , por isso, os autores mudaram a pesquisa para hamster para a outra planta que foi pesquisada, mas não repetiram os testes em hamsters.
Hasanzadeh et al., 2021	Tamanho da lesão e carga parasitária	O tamanho da lesão de camundongos BALB-c infectados com <i>L. major</i> que receberam tratamentos com os derivados de plantas foram reduzidos significativamente e sua taxa de sobrevivência também melhorou.	Esses resultados sugerem que <i>S. mirzayanii</i> pode ser usado sozinho ou em combinação com drogas antileishmania comuns para tratar a leishmaniose.	NR

SKEO: Óleo essencial de *Satureja khuzestanica*; TREO: Óleo essencial de *Tetradenia riparia*; PBS: tampão salino-fosfato

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Referência (autor e ano)	Parâmetro avaliado	Resultados	Conclusão	Limitações
Jafrood et al., 2015	O tamanho da lesão em diferentes grupos de camundongos medidos diariamente por 30 dias repetido 3 vezes.	Todos os extratos limitaram a progressão do tamanho da lesão versus grupo controle, entretanto, apenas o efeito inibitório do extrato de <i>Artemisia absinthium</i> foi estatisticamente significativo.	<i>Artemisia absinthium</i> é o inibidor de crescimento de amastigotas mais eficaz em lesões animais e é seguro para aplicação em humanos e animais.	NR
Kheirandish et al., 2011	O diâmetro das lesões foi medido usando paquímetro antes do tratamento e semanalmente após.	O tamanho das lesões nos grupos tratados com SKEO foi contido, mas não foi significativamente diferente do grupo controle, o que pode ser devido à baixa concentração de SKEO. A taxa de mortalidade nos grupos tratados foi claramente menor do que o controle.	Os resultados indicaram que o SKEO tem um efeito na prevenção da morte em camundongos infectados. Também a taxa de sobrevivência nos grupos tratados em comparação com os grupos de controle foi maior.	Para alcançar resultados mais eficazes uma maior concentração do óleo essencial deve ser usada.
Nilforoushadeh et al., 2008	A progressão da infecção foi monitorada quinzenalmente pela medição dos diâmetros da lesão cutânea resultante.	Os resultados foram sugestivos de que os extratos hidroalcoólicos de <i>Thymus vulgaris</i> , <i>Achillea millefolium</i> e própolis foram significativamente mais eficazes na redução do tamanho da úlcera quando comparados ao glucantime ($p = 0,006$, $0,002$ e $0,008$, respectivamente).	Os resultados do presente estudo mostraram que os extratos hidroalcoólicos de <i>Thymus vulgaris</i> , <i>Achillea millefolium</i> e própolis foram significativamente mais eficazes que glucantime ou álcool sistêmicos para o tratamento de leishmanias em camundongos Balb/c. A maior eficácia foi observada para a própolis, seguida por <i>Achillea millefolium</i> e, em seguida, <i>Thymus vulgaris</i> .	Sugere-se que a concentração mais eficaz juntamente com o melhor veículo para este composto deve ser avaliada em um estudo mais extenso, e que a eficácia desses extratos isoladamente ou em combinação seja avaliada contra a leishmaniose tegumentar humana como um ensaio clínico randomizado.

SKEO: Óleo essencial de *Satureja khuzestanica*; TREO: Óleo essencial de *Tetradenia riparia*; PBS: tampão salino-fosfato

Fonte: Elaborada pela autora, 2022.

Durante os estudos, alguns autores encontraram limitações, como concentrações, doses e vias de administração não terem sido tão eficazes quanto o esperado para testar o potencial antileishmanicida (CARDOSO *et al.*, 2018, KHEIRANDISH *et al.*, 2011). Durante a pesquisa onde foi testado tratamento contra o *L. braziliensis* encontrou-se uma grande limitação em relação aos animais testados, pois os mesmos não são suscetíveis a infecção por essa espécie de *Leishmania*, sendo necessário ser realizado a pesquisa com hamster (DE LIMA *et al.*, 2014). O veículo usado para o composto testado não foi considerado o mais adequado e eficiente, sendo necessário avaliar outra concentração juntamente com outro veículo, e também o estrato de forma isolada (NILFOROUSHZADEH *et al.*, 2008). Nos demais estudos não foram relatadas limitações.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, seis espécies de plantas da família Lamiaceae foram testadas em camundongos BALB/c infectados por diferentes espécies de *Leishmania*. Essas plantas são arbustivas, geralmente, são cultivadas como uma planta aromática e ornamental em jardins, parques e casas em regiões de clima subtropical e temperado, especialmente no Brasil, na África e na Ásia. Em nossa revisão, algumas plantas, como extrato de *Tetradenia riparia* e *Sálvia* são utilizadas em práticas da medicina tradicional, tanto africana quanto asiática, para o tratamento de doenças inflamatórias e infecciosas (MARTINS *et al.*, 2008). Portanto, são plantas de fácil acesso e obtenção, e podem ser uma fonte sustentável para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento dessa doença, principalmente nos países mais acometidos pela leishmaniose tegumentar, como Brasil, Índia e Irã (OMS, 2022).

Estima-se que 700.000 a 1 milhão de novos casos de leishmaniose ocorram anualmente. A leishmaniose é causada por um protozoário parasita de mais de 20 espécies de *Leishmania*. Mais de 90 espécies de flebotomíneos são conhecidas por transmitir parasitas *Leishmania*. As três principais formas clínicas são: visceral, cutânea e mucosa. A leishmaniose tegumentar (mucosa e cutânea) é a de maior incidência global. A leishmaniose tegumentar é a forma mais comum de

leishmaniose e causa lesões cutâneas, principalmente úlceras, em partes expostas do corpo, deixando cicatrizes para toda a vida e grave incapacidade ou estigma. Cerca de 95% dos casos de LC ocorrem nas Américas, na bacia do Mediterrâneo, no Oriente Médio e na Ásia Central. Em 2020, mais de 85% dos novos casos de LC ocorreram em 10 países: Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Iraque, Líbia, Paquistão, Peru, República Árabe da Síria e Tunísia. Estima-se que entre 600 000 a 1 milhão de novos casos ocorram anualmente em todo o mundo (OMS, 2022).

A leishmaniose mucocutânea leva à destruição parcial ou total das membranas mucosas do nariz, boca e garganta. Mais de 90% dos casos de leishmaniose mucocutânea ocorrem na Bolívia (Estado Plurinacional da), Brasil, Etiópia e Peru (OMS, 2022). Nessa revisão, todos os estudos incluídos investigaram o potencial leishmanicida das plantas em camundongos BALB/c infectados. Essa espécie de animal é suscetível a infecção por alguns protozoários do gênero *Leishmania* (*L. major*, *L. tropica*, *L. amazonensis*) e classicamente utilizada como modelo experimental para a pesquisa de novos fármacos (ÁVILA *et al.*, 1990; BRUSTOLIN *et al.*, 2022). No entanto, esses camundongos são resistentes à infecção por *L. braziliensis*, e por isso, o modelo experimental em hamster pode ser utilizado para teste de substâncias e de patogenicidade (DE LIMA *et al.*, 2014).

As espécies de *leishmania* estudadas pelos estudos incluídos na revisão foram *L. major*, *L. braziliensis* e *L. amazonensis*. Essas espécies de *Leishmania* são as principais responsáveis em causar a leishmaniose tegumentar (OMS, 2022). As vias de infecção variam entres os estudos e isso se deve a padronização nos laboratórios de experimentação animal. Em relação a via de administração dos fármacos, atualmente, os estudos buscam por tratamentos menos invasivos, como tópico, uma vez que os medicamentos disponibilizados são de aplicação intramuscular ou endovenosa, e às vezes requerem hospitalização (BRASIL, 2017). Nesse estudo, as plantas que reduziram a carga parasitária ou tamanho da lesão foram aplicadas de forma tópica, a qual é de fácil aplicação e aceitação.

Em relação aos mecanismos de ação dessas plantas, alguns pesquisadores têm realizado estudos *in vitro* que revelam uma grande diversidade de terpenóides que são descritos na literatura como potenciais fármacos antimicrobianos e anti-inflamatórios. O possível mecanismo da planta *Tetradenia* sobre *Leishmania* está

relacionado à alteração do perfil lipídico das membranas do parasito levando a sua apoptose, além disso, promove a imunomodulação das células com perfil inflamatório e microbicida, que são eficazes para a morte do parasito (DEMARCHI *et al.* 2015 E 2016). Nesses estudos, a maioria dos componentes majoritários terpenóides são sesquiterpenos e diterpenos que possuem grande potencial antimicrobiano (OGUNGBE e SETZER, 2013, MACHÍN *et al.*, 2021).

Assim como a *Tetradenia*, a planta *Satureja* é rica em triterpenos e flavonóides (SKOCIBUSIC e BAZIC, 2004). Outros estudos *in vitro* demonstraram que esta planta não é tóxica e segura para o uso humano (ABDOLLAHI *et al.*, 2003). O mecanismo de ação permanece a ser investigado.

Em relação à *Sálvia*, pesquisas recentes mostraram que na planta *S. mirzayanii*, compostos fenólicos demonstram função antioxidante inativando radicais lipídicos livres ou prevenindo a decomposição de hidroperóxidos em radicais livres (VALIFARD *et al.*, 2014). Os principais constituintes do óleo essencial de *S. mirzayanii* considerados como agentes antibacterianos são 5-neocedranol, acetato de alfa-terpinil, 1,8-cineol, biciclogermacreno, δ -cadineno, globulol, alfa-cadinol, tau-cadinol, 7-epi -alfa-selineno, acetato de linalil, linalol, β -elemeno, γ -cadineno e alfa-guaieno. Esses fitoquímicos encontrados em *S. mirzayanii* também podem ter relevância para os efeitos anti-leishmaniose de *S. mirzayanii*. Para elucidar os principais constituintes de *S. mirzayanii* por suas propriedades anti-leishmaniose, sugere-se que mais pesquisas sejam feitas no futuro.

Thymus vulgaris contém diferentes compostos, incluindo alcalóides, quinonas e iridóides. Os mecanismos exatos de ação desses compostos devem ser investigados, embora tenha sido demonstrado que os alcalóides são capazes de intercalar o DNA ou interferir no metabolismo de aminoácidos aromáticos no parasito. A aplicação de uma mistura de compostos de tomilho e mil-folhas pode até produzir melhores resultados. Sugerimos que mais estudos sobre a eficácia desta mistura versus cada extrato sozinho contra CL em camundongos BALB/c sejam realizados (WRIGHT *et al.*).

7 CONCLUSÃO

As plantas da família *Lamiaceae*, principalmente *Tetradenia riparia*, *Sálvia mirzayanii*, *Satureja khuzestanica* e *Thymus vulgaris* apresentam potencial para o tratamento da leishmaniose tegumentar em modelos murinos. Os estudos destacam que essas plantas podem ser utilizadas como tratamento alternativo ou complementar da leishmaniose tegumentar. Entretanto, ainda são necessários mais estudos testando novas concentrações, vias de administração, veículos, e investigar melhor os efeitos de toxicidade em animais.

REFERÊNCIAS

- ABDOLLAHI, M.; SALEHNIA, A.; MORTAZAVI, S.H. . Antioxidant, antidiabetic, antihyperlipidemic, reproduction stimulatory properties and safety of essential oil of *Satureja khuzestanica* in rat in vivo: An oxicopharmacological study. **Medical Science Monitor**, v.9,p.331-335, 2003.
- AVILA, J. L. et al. Sinefungin as Treatment for American Leishmania in Sensitive BALB/c and Resistant C57BL/6 Mice. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 43, n. 2, p. 139–145, 1 ago. 1990.
- BRASIL, MANUAL DE VIGILANCIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR Brasília -DF 2017 MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf
- BRASIL, Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: O sistema GRADE – manual de OMS, Organização Mundial da Saúde. WHO. World Health Organization. Leishmaniasis. **World Heal. Organ**, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/leishmaniasis>.
- BRUSTOLIN, A. Á. et al. A standardized intraperitoneal Glucantime for experimental treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania amazonensis* in BALB/c mice. *Experimental Parasitology*, v. 236-237, p. 108259, maio 2022.
- CARDOSO, Bruna Muller et al. Antileishmanial activity of the essential oil from *Tetradenia riparia* obtained in different seasons. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, p. 1024-1034, 2015.
- decisão em saúde. 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/ct/PDF/diretriz_do_grade.pdf
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Leishmaniasis. 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>.
- CONRADO. *Tetradenia riparia*. Disponível em: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/86/Tetradenia_riparia_03.jpg/1280px-Tetradenia_riparia_03.jpg.
- DEMARCHI, Izabel Galhardo et al. Antileishmanial activity of essential oil and 6, 7-dehydroroleanone isolated from *Tetradenia riparia*. **Experimental Parasitology**, v. 157, p. 128-137, 2015a.
- DEMARCHI, Izabel Galhardo et al. Antileishmanial and immunomodulatory effects of the essential oil from *Tetradenia riparia* (Hochstetter) Codd. **Parasite Immunology**, v. 38, n. 1, p. 64-77, 2016.

GAZIM, Z. et al. New Natural Diterpene-Type Abietane from *Tetradenia riparia* Essential Oil with Cytotoxic and Antioxidant Activities. **Molecules**, v. 19, n. 1, p. 514–524, 3 jan. 2014.

GAZIM, Z. et al. Seasonal variation, chemical composition, and analgesic and antimicrobial activities of the essential oil from leaves of *Tetradenia riparia*. **Planta Medica**, v. 76, n. 12, p. P457, 2010.

GAZIM, Zilda Cristiani et al. Seasonal variation, chemical composition, and analgesic and antimicrobial activities of the essential oil from leaves of *Tetradenia riparia* (Hochst.) Codd in Southern Brazil. **Molecules**, v. 15, n. 8, p. 5509-5524, 2010.

GRASSI, Irene. *Salvia officinalis*. Disponível em:
https://www.flickr.com/photos/sun_sand_sea/7995997429/in/photolist-dbzzsD.

JAFROODI, K. et al. Methanolic Extracts Activity of *Artemisia absinthium*, *Vitex agnus-castus* and *Phytolacca americana* Against *Leishmania major*; in vitro and in vivo. **International Archives of Health Sciences**. 2. 69-74, 2015.

KHEIR, F. The effect of *Satureja khuzestanica* essential oil on the lesions induced by *Leishmania major* in BALB/c mice. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 5, n. 5, p. 648–653, 31 maio 2011.

MACIEL, M. S. P.; REIS, A. S. DOS; FIDELIS, Q. C. Antileishmanial potential of species from the family Lamiaceae: chemical and biological aspects of non-volatile compounds. **Acta Tropica**, v. 228, p. 106309, abr. 2022.

PILATTI, T. et al. Efficacy and toxicity of plants from the Lamiaceae family for the treatment of tegumentary leishmaniasis in murine models: a systematic review. PROSPERO 2022 CRD42022328758

PINART, M. et al. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 8, p. CD004834, 27 ago. 2020.

TAJBAKSHI, E. et al. The effects of medicinal herbs and marine natural products on wound healing of cutaneous leishmaniasis: A systematic review. **Microbial Pathogenesis**, v. 161, p. 105235, dez. 2021.

TERRON, MS.; DEMARCHI, IG.; SILVA, PRF. et al. 6,7-Dehydroroyleanone diterpene derived from *Tetradenia riparia* essential oil modulates IL-4/IL-12 release by macrophages that are infected with *Leishmania amazonensis*. **Parasitol Res**, v.118, n.1, p.369-376, 2019, doi: 10.1007/s00436-018-6166-2.

TERRON-MONICH, Mariana de Souza et al. 6, 7-Dehydroroyleanone diterpene derived from *Tetradenia riparia* essential oil modulates IL-4/IL-12 release by macrophages that are infected with *Leishmania amazonensis*. **Parasitology research**, v. 118, n. 1, p. 369-376, 2019.

WHO. World Health Organization. Leishmaniasis. World Heal. Organ, 2020.
Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/leishmaniasis_cl_2020.pdf?sfvrsn=716850a8_9

KHEIRANDISH, F. The effect of *Satureja khuzestanica* essential oil on the lesions induced by *Leishmania major* in BALB/c mice. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 5, n. 5, p. 648–653, 31 maio 2011.

JAFROODI et al. Methanolic Extract's Activity of *Artemisia absinthium*, *Vitex agnus-castus* and *Phytolaca americana* Against *Leishmania major*; in vitro and in vivo. **International Archives of Health Sciences**. 2015

DE LIMA, S. C. G. et al. In Vitro and In Vivo Leishmanicidal Activity of *Astronium fraxinifolium* (Schott) and *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng against *Leishmania (Viannia) braziliensis*. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–7, 2014.

HASANZADEH F, Ghaffarifar F, Mehdizadeh S, Dayer MS. A study on the in vitro and in vivo effects of aqueous and alcoholic extracts of *Salvia mirzayanii* on *Leishmania major*. *Ann Parasitol*. v. 67, p. 213-222, 2021

MACHÍN, L. et al. *Leishmania amazonensis* response to artemisinin and derivatives. **Parasitology International**, v. 80, p. 102218, fev. 2021.

SKOCIBUSIC, M.; Bazic N. Phytochemical analysis and in vitro antimicrobial activity of two *Satureja* species essential oils. **Phytotherapy Research**, v. 18, n. 12, p. 967–970, dez. 2004.

NILFOROUSHZADEH, MA et al. Comparison of *Thymus vulgaris* (Thyme), *Achillea millefolium* (Yarrow) and propolis hydroalcoholic extracts versus systemic glucantime in the treatment of cutaneous leishmaniasis in balb/c mice. *J Vector Borne Dis*. Dez, 2008.

OGUNGBE, I.; SETZER, W. In-silico *Leishmania* Target Selectivity of Antiparasitic Terpenoids. **Molecules**, v. 18, n. 7, p. 7761–7847, 3 jul. 2013.

APÊNDICE 1

Abaixo, os estudos foram descritos detalhadamente de forma individual:

Artigo 1

Cardoso e colaboradores (2018), no Brasil, realizou um estudo com o objetivo de avaliar a atividade do óleo essencial de *T. riparia* (TREO) obtido em diferentes estações climáticas do ano contra *Leishmania* in vitro e in vivo, onde foi usado as folhas de *Tetradenia Riparia*, para obtenção de óleo essencial, o qual foi testado como tratamento contra *Leishmania amazonensis* em Camundongos BALB/c fêmeas. Para este estudo foi testado 30 dias após a infecção durante 5 semanas, a concentração de TREO a 0,5% e 1% em base (10% creme lanette, 10% óleo mineral, 10% propilenoglicol, e água purificada) contendo óleo essencial obtido do verão. Foi feita uma comparação entre animais infectados não tratados e animais não infectados e tratados. Os parâmetros avaliados foram a carga parasitária no linfonodo e baço (diluição limitante) e a espessura da pata (mm). Diante disso, os resultados mostraram que o tratamento tópico com o TrEO extraído no verão em concentrações de 0,5% ou 1% ao dia por cinco semanas causou redução da carga parasitária no baço, e os animais tratados com AmB apresentaram redução significativa na espessura da pata ou carga parasitária após quatro ou cinco semanas de tratamento quando comparado ao controle ($p < 0,05$). Pode-se concluir em relação aos dados alcançados que seria interessante testar uma nova formulação com maiores concentrações do TrEO. O presente resultados indicam que o TrEO apresenta potencial para desenvolvimento de um novo medicamento mais seguro e com menos efeitos colaterais para o tratamento da leishmaniose. Os autores, por sua vez, sugeriram que além de outras doses ou concentrações, também outras vias de administração e outros fatores devam ser testados para atestar potencialmente o uso do TrEO na terapia da leishmaniose.

Artigo 2

De Lima e colaboradores (2014), na Índia, com o objetivo de avaliar a atividade anti-Leishmania de *Astronium fraxinifolium* e *Plectranthus amboinicus*, realizaram um estudo testando 20 µL (5%) de óleo essencial das folhas de *Plectranthus amboinicus* em 1% de DMSO, administrado em camundongos BALB/c, machos, de aproximadamente 8 semanas de idade, por via intralesional. A espécie de *leishmania* testada foi *L. braziliensis*, e foi realizada uma inoculação subcutânea na pata direita com 1×10^7 promastigota em 20 mL de salina estéril. Para o estudo foi administrado após o aparecimento das lesões (cerca de 27º dia) intralesionalmente 20 µL extrato etanólico da folha (2.5 mg/mL em 1% DMSO) durante 4 dias consecutivos, e no 7º dia foi administrada uma única dose de 40µL. Também foi aplicada uma injeção intralesional de 20 µL de extrato etanólico da folha administrado por 15 dias consecutivos.

Foi realizado uma comparação entre os grupos que foram tratado com antimoniato de meglumina (Glucantime) por via intramuscular (60 mg/kg/dia, 20 µL), e do grupo de animais infectados e tratados (intralesional) apenas com DMSO a 1%. Os parâmetros usados para fazer a avaliação foram a carga parasitária (diluição limitante) e o tamanho da lesão (mm). Em consideração a isso, os resultados não revelaram uma boa eficácia do tratamento com EOPA em modelo de camundongo. Nenhuma diferença foi encontrada quando os animais tratados com o material vegetal e os animais não tratados foram comparados em termos de espessura da lesão. Podemos concluir, então, que Tanto o óleo essencial de *P. amboinicus* quanto extratos etanólicos de *A. fraxinifolium* foram capazes de reduzir crescimento do parasita in vitro; no entanto, estudos in vivo mostraram uma eficácia muito maior em hamsters tratados intralesionalmente com extrato etanólico de folhas de *A. fraxinifolium*. Mais estudos com esses materiais vegetais são necessários para demonstrar a eficácia do tratamento administrado em associação com outros materiais vegetais e/ou a referência medicamentosa. Os autores também chegaram à descoberta de que os camundongos BALB/c não são suscetíveis a infecção por *L. braziliensis*, por isso, os autores mudaram a pesquisa para hamster para a outra planta que foi pesquisada, mas não repetiram os testes em hamsters.

Artigo 3

Hasanzadeh e colaboradores (2021), No Irã, realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia anti-*Leishmania* de extratos aquosos e alcoólicos de *Salvia mirzayanii* (tanto in vitro quanto in vivo) contra *Leishmania major* (fase estacionária), foi inoculado de forma subcutânea na cauda com 2×10^6 promastigota em 100 μ L. Foi utilizado extratos aquosos e alcoólicos (etanol) obtido através das folhas da *S. mirzayanii*, testado em camundongos BALB/c fêmeas, com 6 a 8 semanas de idade, divididos em 5 grupos de 5 camundongos. A concentração de 400 μ g/mL de extrato aquoso de *Salvia mirzayanii* em pomada de vitamina A e 400 μ g/mL de extrato alcóolico de *Salvia mirzayanii* em pomada de vitamina A, foi testada após um mês da infecção, porém, a via e o tempo de tratamento não ficou claro. Foi feita uma comparação entre os animais não tratados, os animais tratados com 60 mg/kg de Glucantime (via de administração não ficou clara) e os animais tratados com pomada de vitamina A. Para avaliar os resultados, os parâmetros avaliados foram o tamanho da lesão e a carga parasitária. Diante disso, com as análises realizadas chegou-se aos resultados de que o tamanho da lesão de camundongos BALB/c infectados com *L. major* que receberam tratamentos com os derivados de plantas foram reduzidos significativamente e sua taxa de sobrevivência também melhorou, e desta forma, podemos concluir que esses resultados sugerem que *S. mirzayanii* pode ser usado sozinho ou em combinação com drogas anti leishmania comuns para tratar a leishmaniose.

Artigo 4

Jafrood e colaboradores (2015), No Irã, realizaram um estudo com o objetivo de analisar a atividade anti-*Leishmania major* in vitro e in vivo do extrato metanólico de *Artemisia absinthium*, *Vitex agnus-castus* (família lamiaceae) e *Phytolaca americana*. Para a pesquisa foi utilizado o extrato bruto, a parte específica da planta não ficou clara, então pode ter sido usado diferentes partes das plantas. Pomadas preparadas na base de Eucerin com extratos metanólicos 50% (v/v) foram testadas

em camundongos BALB/c com 4 a 6 semanas de idade (sexo não claro), os quais foram divididos em 5 grupos com 5 camundongos. A concentração de *L. major* testada foi 2×10^6 promastigota em fase estacionária administrada por via intradérmica na base da cauda. O tratamento foi iniciado após quatro semanas do aparecimento das lesões, porém a frequência de aplicação não foi esclarecida. Uma comparação entre os animais tratados apenas com a base da pomada e os animais sem tratamento foi realizada, e o parâmetro de avaliação usado foi o tamanho da lesão em diferentes grupos de camundongos, o qual foi medido diariamente por 30 dias repetido 3 vezes. Visto isso, os resultados mostraram que todos os extratos limitaram a progressão do tamanho da lesão quando comparado ao grupo controle, entretanto, apenas o efeito inibitório do extrato de *Artemisia absinthium* foi estatisticamente significativo. Sendo assim, pode-se concluir em relação a esse estudo que *Artemisia absinthium* é o inibidor de crescimento de amastigotas mais eficaz em lesões animais e é seguro para aplicação em humanos e animais.

Artigo 5

Kheirandish e colaboradores (2011), no Irã, realizaram uma pesquisa com o intuito de avaliar a eficácia in vivo do óleo essencial de *Satureja khuzestanica* (SKEO) em modelo murino de leishmaniose. Foi extraído o óleo essencial de partes aéreas da planta em estado de floração, e testado contra *L. major*, na concentração de 2×10^6 promastigota inoculada de forma subcutânea na base da cauda, em camundongos BALB/c machos, com 6 a 8 semanas de idade, divididos em 5 grupos com 7 camundongos. A concentração de óleo essencial testado foi 0,01%, 0,001% e 0,0001%, e foi usado após o aparecimento da lesão, os animais foram tratados diariamente durante 7 semanas. Foi realizado uma comparação entre os animais não tratados e os animais tratados com parafina, e o parâmetro usado para avaliar o tratamento foi o diâmetro das lesões, o qual foi medido usando paquímetro antes do tratamento e semanalmente após. Dessa forma, com base nos resultados analisados, foi visto que o tamanho das lesões nos grupos tratados com SKEO foi contido, mas não foi significativamente diferente do grupo controle, o que pode ser

devido à baixa amostra de tamanho ou concentração de SKEO, e também, que a taxa de mortalidade nos grupos tratados foi claramente menor do que o controle. A pesquisa, portanto, concluiu que os resultados indicaram que o SKEO tem um efeito na prevenção da morte em camundongos infectados, e que a taxa de sobrevivência nos grupos tratados em comparação com os grupos de controle foi maior. Os autores também chegaram à conclusão de que para alcançar resultados mais eficazes uma maior concentração do óleo essencial deve ser usada.

Artigo 6

Nilforoushzhadeh e colaboradores (2008), no Irã, realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia de extratos fitoterápicos de *Thymus vulgaris* (tomilho) e *Achillea millefolium* (Yarrow), extrato hidroalcoólico de própolis e glucantime sistêmico contra a leishmaniose cutânea em camundongos BALB/c. A pesquisa foi realizada utilizando o extrato hidroalcoólico, testado durante seis semanas contra *L. major* (concentração de 6 a 8 $1,6 \times 10^6$ promastigotas de fase estacionária viáveis administrada através da injeção intradérmica de parasitas na base da cauda em camundongos BALB/c fêmeas com idade de 4 a 6 semanas e peso de 30 a 40 gramas, divididas em 5 grupos de 9 camundongos cada. Os animais foram tratados durante seis semanas. Foi realizado um comparativo com animais que receberam injeção intraperitoneal de glucantime (0,02 mL/g) uma vez ao dia e etanol puro 70°, sendo avaliado a progressão da infecção quinzenalmente pela medição dos diâmetros da lesão cutânea resultante. Os resultados foram sugestivos de que os extratos hidroalcoólicos de *Thymus vulgaris*, *Achillea millefolium* e própolis foram significativamente mais eficazes na redução do tamanho da úlcera quando comparados ao glucantime ($p = <0,05$ respectivamente). Concluiu-se que os extratos hidroalcoólicos de das três plantas foram significativamente mais eficazes que o fármaco de referência para o tratamento de camundongos BALB/c infectados por *Leishmania*. A maior eficácia foi observada para a própolis, seguida por *Achillea millefolium* e, em seguida, *Thymus vulgaris*. Visto isso, os autores sugerem que a concentração mais eficaz juntamente com o melhor veículo para este composto deve

ser avaliada em um estudo mais extenso, e que a eficácia desses extratos isoladamente ou em combinação seja avaliada contra a leishmaniose tegumentar humana como um ensaio clínico randomizado.