



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

RAFAELA DE ALMEIDA VAZ

**ESTUDO DA ATIVIDADE DO ÓLEO ESSENCIAL E EXTRATO HIDROALCOÓLICO
DE *Chenopodium ambrosioides* L. (MASTRUZ) NA LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR: Uma revisão da literatura**

Barreiras – BA

2023

RAFAELA DE ALMEIDA VAZ

**ESTUDO DA ATIVIDADE DO ÓLEO ESSENCIAL E EXTRATO HIDROALCOÓLICO
DE *Chenopodium ambrosioides* L. (MASTRUZ) NA LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR: Uma revisão da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal do
Oeste da Bahia, como requisito parcial
para obtenção de diploma de Graduação
no curso de Farmácia.

Orientador (a): Prof. Dayane Otero Rodrigues

Coorientador (a): Prof. Marina Meirelles Paes

Barreiras – BA

2023

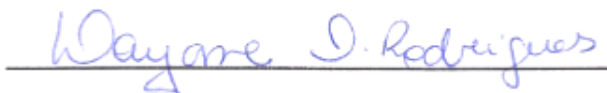
RAFAELA DE ALMEIDA VAZ

**ESTUDO DA ATIVIDADE DO ÓLEO ESSENCIAL E EXTRATO HIDROALCOÓLICO
DE *Chenopodium ambrosioides* L. (MASTRUZ) NA LEISHMANIOSE
TEGUMENTAR: Uma revisão da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade Federal do
Oeste da Bahia, como requisito parcial
para obtenção de diploma de Graduação
no curso de Farmácia.

Aprovado em 24 de Julho de 2023.

BANCA EXAMINADORA:



Prof.(^a) Dr(^a) Dayane Otero Rodrigues
(Orientador(a))

Prof.(^a) Dr(^a) Jamile Souza Fernandes
(Membro)

Prof.(^a) Dr(^a) Giovana Damasceno Sousa
(Membro)

FICHA CATALOGRÁFICA

V393 Vaz, Rafaela de Almeida.

ESTUDO DA ATIVIDADE DO ÓLEO ESSENCIAL E EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Chenopodium ambrosioides* L. (MASTRUZ) NA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR: Uma revisão da literatura. / Rafaela de Almeida Vaz. – 2023.

52.: il.

Orientador: Profª Dra. Dayane Otero Rodrigues.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) –. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2023.

1. Leishmaniose. 2. Antiparasitários. 3. Fitoterápicos. I. Rodrigues, Dayane Otero. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 616.9364

AGRADECIMENTOS

A Deus, minha santinha Nossa Senhora de Aparecida e meu Santo Bom Jesus da Lapa, por serem meus suportes espirituais e me trazerem paz nos momentos difíceis.

A todos os meus familiares, por serem amor e serenidade.

Especialmente aos meus pais, Jordino e Adeildes, por terem me ensinado desde cedo os valores morais e pessoais e por serem a base da minha jornada.

E ao meu irmão Ramon, por ser minha descontração nas brincadeiras e apoio mesmo distante.

Aos meus tios, Graciene e Antônio e meu primo Vinícius, por terem me acolhidos e apoiado durante minha jornada acadêmica.

A minha Orientadora Prof. Dr. Dayane Otero, por todo aprendizado, apoio e alegria ao me orientar na construção deste trabalho.

A minha coorientadora Prof. Dr. Marina Paes, por todo aprendizado e orientações para construção deste trabalho.

Aos meus amigos da faculdade, por serem companheiros, alegria, descontração e apoio, tornando mais leves minha jornada acadêmica.

A todos os professores que tive o prazer de conhecer e contribuíram para o meu crescimento durante a graduação.

Por fim, agradeço imensamente a todos que cooperaram para que eu chegasse até aqui. Obrigada!

RESUMO

A leishmaniose tegumentar apresenta ampla abrangência e é endêmica em vários países. É causada por protozoários flagelados pertencentes ao gênero *Leishmania* e família Trypanosomatidae, sua transmissão se dá pela picada da fêmea de flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* e dentre suas manifestações clínicas, podem ocorrer a forma cutânea, mucocutânea e cutânea difusa, que estão relacionadas à espécie infectante e imunidade do hospedeiro. O tratamento para essa doença pode ser feito com anfotericina lipossomal B, pentamidinas, antimoniais pentavalentes ou miltefosina, drogas que apresentam elevada toxicidade, alto custo e difícil administração. Nesse sentido, se faz necessário uma nova alternativa de tratamento. O *Chenopodium ambrosioides* L., também conhecido como mastruz, é uma planta utilizada na cultura popular para tratamento da leishmaniose tegumentar e vários estudos têm sido realizados para avaliar a atividade antileishmania do seu óleo essencial. Um novo tratamento se faz necessário diante da toxicidade, difícil administração e resistência que são apresentadas pelos medicamentos convencionais. O presente trabalho é uma revisão de literatura com objetivo de investigar a atividade antileishmania do óleo essencial e do extrato hidroalcoólico de *Chenopodium ambrosioides* L. O levantamento do referencial bibliográfico foi realizado nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO e Google Acadêmico, incluindo todos os artigos publicados e de possível acesso, observando-se a atividade, a toxicidade, a ação de cada componente, o mecanismo de ação, as espécies de leishmania testadas e formas de administração do óleo e do extrato hidroalcoólico. Um total de 9 estudos avaliaram a atividade do óleo essencial, 1 estudo avaliou a atividade dos seus metabólitos secundários majoritários e 5 estudos avaliaram a atividade do extrato hidroalcoólico. Foi observado nos estudos *in vitro* e *in vivo* menores taxa de infecção dos macrófagos, redução da lesão e redução da carga parasitária, após o tratamento com o *Chenopodium ambrosioides* L. Nesse sentido, a presente revisão de literatura constatou que a utilização do *Chenopodium ambrosioides* L. por meio do óleo essencial e do extrato hidroalcoólico apresentou atividade para o tratamento da leishmaniose e possui resultados promissores para ser uma nova opção de terapia.

Palavras-chave: Leishmaniose; *Chenopodium ambrosioides* L.; Fitoterápicos; Antiparasitários.

ABSTRACT

Cutaneous leishmaniasis has a wide range and is endemic in several countries. It is caused by flagellate protozoa belonging to the genus *Leishmania* and family *Trypanosomatidae*, its transmission occurs through the bite of female sandflies of the genus *Lutzomyia* and among its clinical manifestations, the cutaneous, mucocutaneous and diffuse cutaneous form may occur, which are related to the infecting species and host immunity. Treatment for this disease can be done with liposomal amphotericin B, pentamidines, pentavalent antimonials or miltefosine, drugs that are highly toxic, expensive and difficult to administer. In this sense, a new treatment alternative is necessary. *Chenopodium ambrosioides* L., also known as mastruz, is a plant used in popular culture to treat tegumentary leishmaniasis and several studies have been carried out to evaluate the antileishmania activity of its essential oil. A new treatment is necessary in view of the toxicity, difficult administration and resistance that are presented by conventional drugs. The present work is a literature review with the objective of investigating the antileishmanial activity of the essential oil and the hydroalcoholic extract of *Chenopodium ambrosioides* L. The survey of the bibliographic reference was carried out in the PubMed, LILACS, SciELO and Google Scholar databases, including all published and accessible articles, observing the activity, toxicity, action of each component, the mechanism of action, the *Leishmania* species tested and forms of administration of the oil and hydroalcoholic extract. A total of 9 studies evaluated the activity of the essential oil, 1 study evaluated the activity of its major secondary metabolites and 5 studies evaluated the activity of the hydroalcoholic extract. It was observed in *in vitro* and *in vivo* studies lower rate of infection of macrophages, reduction of lesion and reduction of parasitic load, after treatment with *Chenopodium ambrosioides* L. In this sense, the present literature review found that the use of *Chenopodium ambrosioides* L. through essential oil and hydroalcoholic extract showed activity for the treatment of leishmaniasis and has promising results to be a new therapy option.

Keywords: Leishmaniasis; *Chenopodium ambrosioides* L.; Phytotherapy; Antiparasitic.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CC₅₀	Concentração citotóxica de 50%
CE₅₀	Concentração efetiva
ED₅₀	Dose efetiva mediana
IC₅₀	Concentração Inibitória Média
Índice FICI	Concentração inibitória fracionada
IS	Índice de seletividade
LC	Leishmaniose Cutânea
LCD	Leishmaniose Cutânea Difusa
LMC	Leishmaniose Mucocutânea
LT	Leishmaniose Tegumentar
LtP	Promastigotas de <i>Leishmania tarentolae</i>
MIC	Concentração Inibitória mínima
OMS	Organização Mundial da Saúde

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Pápulas eritematosas com lesões ulceradas de um caso de Leishmaniose cutânea.....	14
Figura 2- Perna com lesões nodulares não ulceradas de um caso de Leishmaniose cutânea difusa.....	15
Figura 3- Lesão na mucosa nasal de um caso de Leishmaniose cutânea difusa...	16
Figura 4- Ciclo de vida da <i>Leishmania spp.</i>	17
Figura 5- Fluxograma de exclusão e inclusão dos artigos.....	23
Figura 6- Efeito mitocondrial dos principais componentes do óleo essencial sobre promastigotas de <i>Leishmania tarentolae</i>	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos fitoquímicos com o óleo essencial de <i>Chenopodium ambrosioides</i> L.....	27
Tabela 2. Estudos com o óleo essencial de <i>Chenopodium ambrosioides</i> L.....	28
Tabela 3. Estudos com o extrato hidroalcoólico de <i>Chenopodium ambrosioides</i> L..	31

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	OBJETIVOS.....	12
	2.1 OBJETIVO GERAL.....	12
	2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
	3.1 HISTÓRICO E EPIDEMIOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR.....	13
	3.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	14
	3.3 CICLO BIOLÓGICO DA LEISHMANIA SSP.....	16
	3.4 DIAGNÓSTICO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR.....	18
	3.5 TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR.....	19
	3.6 CHENOPODIUM AMBROSIOIDES L.....	20
4	METODOLOGIA.....	22
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	23
	5.1 Atividade antileishmania do óleo essencial de <i>Chenopodium ambrosioides</i> L.....	31
	➤ Metabólitos secundários.....	31
	➤ Via de administração.....	34
	➤ Atividade antileishmania do óleo essencial e de drogas convencionais.....	35
	➤ Atividade antileishmania in vivo e in vitro.....	36
	➤ Toxicidade.....	37
	5.2 Atividade antileishmania do extrato hidroalcoólico de <i>Chenopodium ambrosioides</i> L.....	39
	5.3 Mecanismo de ação.....	39
	5.4 Considerações importantes.....	42
6	CONCLUSÃO.....	42
	REFERÊNCIAS.....	44

1 INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença parasitária que apresenta ampla abrangência e é endêmica em vários países, incluindo o Brasil. O tratamento da leishmaniose é feito principalmente com antimoniais pentavalentes ou anfotericina B, drogas que apresentam vários efeitos colaterais, acrescentando-se o fato de que alguns parasitas apresentam resistência ao tratamento (MONZOTE *et al.*, 2011).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), apesar do desenvolvimento da indústria farmacêutica, a leishmaniose continua sem bons tratamentos. O desenvolvimento de um novo medicamento é necessário para dar mais chances de cura à pessoa com essa enfermidade.

Nesse contexto, alternativas fitoterápicas como o óleo essencial de *Chenopodium ambrosioides* L.; que possui um potencial efeito antileishmania e é comumente utilizado por populações de áreas endêmicas da doença (MONZOTE, 2014); são promissores.

O *Chenopodium ambrosioides* L. é uma planta comumente conhecida como mastruz, abundante em muitas regiões como a América e África e é produtora de óleos essenciais (MONZOTE, 2014; CRUZ, 2007). Essa planta apresenta atividades farmacológicas como antifúngica, antitumoral, antibacteriana e antiprotozoária (MONZOTE, 2014; NASCIMENTO, 2006; LALL E MEYER, 1999; KISHORE, 1993; KIUCHI, 2002; MONZOTE, 2004; GUERRA, 2001).

As propriedades do *Chenopodium ambrosioides* L. podem ser estudadas em busca de uma possível nova terapia. Já é tradicional a utilização de plantas medicinais no tratamento de muitas doenças pois muitas possuem propriedades terapêuticas e são fontes de compostos biologicamente ativos (OLIVEIRA *et al.*, 2006). Diante disso, são utilizadas como protótipos para o desenvolvimento de medicamentos e oferecem insumos e matérias primas farmacêuticas. Seus metabólitos secundários, micromoléculas que ajudam na sobrevivência da planta, têm apresentado eficácia e segurança quando usados para desenvolvimento de produtos farmacêuticos (SIMÕES, 2017).

Considerando-se a relevância dessa doença endêmica inclusive no Brasil, nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste (OPAS, 2022), apresentando altas taxas de frequência e ineficácia do tratamento, buscou-se realizar um estudo da atividade do mastruz no tratamento da leishmaniose tegumentar, proporcionando um panorama acerca do potencial, bem como de sua segurança, toxicidade, permitindo elaborar este trabalho da sua potencialidade para o desenvolvimento de medicamentos no tratamento da Leishmaniose.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar a atividade do óleo essencial e extrato hidroalcoólico de *Chenopodium ambrosioides* L. no tratamento da leishmaniose tegumentar, por meio de uma revisão da literatura.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar se o óleo essencial, o extrato hidroalcoólico ou os metabólitos secundários do *Chenopodium ambrosioides* L. apresentaram atividade e/ou toxicidade;
- Averiguar as espécies de *Leishmania* spp tratadas com *Chenopodium ambrosioides* L. bem como formas de administração do óleo essencial e do extrato hidroalcoólico;
- Analisar o conhecimento sobre o mecanismo de ação de *Chenopodium ambrosioides* L. no tratamento da Leishmaniose tegumentar.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 - Histórico e epidemiologia da Leishmaniose Tegumentar

A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença parasitária que apresenta ampla abrangência e é endêmica em vários países. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 1 bilhão de pessoas que vivem em áreas endêmicas podem se infectar. Essa doença também pode ser conhecida como úlcera de Bauru ou ferida brava e é causada por diferentes espécies de protozoários flagelados pertencentes ao gênero *Leishmania* e à família Trypanosomatidae (SIQUEIRA-BATISTA, 2020). Sua transmissão se dá pela picada do mosquito fêmea do flebotomíneo infectado, esse inseto pertence ao gênero *Lutzomyia*, também conhecido como mosquito palha, birigui e tatuquira (BRASIL, 2021).

Estudos arqueológicos mostram que os primeiros registros da leishmaniose tegumentar estão em vasos cerâmicos dos povos incas datados da era pré-colombiana. As pinturas mostram pessoas com mutilações características da leishmaniose cutânea e mucosa. No Brasil, o primeiro registro está na obra “Pastoral Religioso-Político Geographico” de 1827, onde se descreve a viagem de um missionário à região amazônica, sendo relatado úlceras decorrentes da picada de insetos que causavam lesões na boca e no nariz (VALE; FURTADO, 2005).

A leishmania só foi identificada em 1909 por Lindenberg e por Carini & Paranhos durante uma epidemia na construção da Estrada de Ferro Noroeste em São Paulo. As lesões ulceradas e mucosas foram denominadas “úlcera de Bauru” e alguns anos depois, em 1912, o tártaro emético surgia no mercado como tratamento para essa enfermidade. Em relação a sua expansão pelo Brasil, pesquisas mostram que isso ocorreu com a volta de trabalhadores para suas regiões após o declínio da extração do látex na Amazônia (VALE; FURTADO, 2005).

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), no período de 2001 a 2017, foram notificados por 17 países das Américas mais de 1.100.000 casos de leishmaniose cutânea e mucosa. Sendo que 37,60% desse valor foram registrados no Brasil, com maior incidência nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste.

2.2 - Manifestações clínicas

Dentre as manifestações clínicas da leishmaniose tegumentar estão a forma cutânea (LC), mucocutânea (LMC) e cutânea difusa (LCD), que estão relacionadas à espécie infectante e imunidade do hospedeiro. A LC é mais comum e gera lesões que podem ou não serem ulceradas e são localizadas, geralmente no local da picada. Na LMC, as lesões são ulcerosas destrutivas e se localizam nas mucosas nasais, boca e faringe. A LCD é a forma mais rara e se caracteriza por manifestação anérgica (SIQUEIRA-BATISTA, 2020).

Na lesão cutânea ulcerada (Figura 1) ocorrem lesões na pele indolores, com a forma promastigota da leishmaniose inoculada, esse local de inoculação é denominado pápula eritematosa, essas lesões são localizadas no local da picada do flebotomíneo e sua quantidade pode ser dependente da quantidade de picadas. O período de incubação das promastigotas varia de 10 dias a 3 meses e passado esse período, a pápula eritematosa avança para nódulos que posteriormente evoluem para úlceras de formato circular e bordas elevadas. Nessa úlcera se tem a presença de células inflamatórias, a sua superfície é granulosa e sua cor vermelha. Em caso de cicatrização, que pode ocorrer de forma espontânea, no período de 6 a 18 meses, esse local ulcerado fica com cicatriz atrófica apergaminhada ou placas vegetantes-verrucosas infiltradas (SIQUEIRA-BATISTA, 2020).

Figura 1- Pápulas eritematosas com lesões ulceradas de um caso de Leishmaniose cutânea.



Fonte: MURBACK *et al.* (2011).

As lesões cutâneas não ulceradas ocorrem na LCD e apresentam lesões nodulares (Figura 2) não ulceradas, com proliferação de parasito e resposta inflamatória (SIQUEIRA-BATISTA, 2020). Nos macrófagos presentes nos nódulos há grande número da forma amastigota da leishmaniose. Inicialmente, as lesões nodulares são localizadas, mas tendenciosas a progressão e capazes de afetar todo o corpo, menos o couro cabeludo. Possui discreto comprometimento da mucosa nasal e não causam a perfuração do septo, no entanto compromete tardiamente a laringofaringe. Em caso de lesões generalizadas ocorre resistência a todos os tratamentos (ALDAMA *et al.*, 2020).

Figura 2- Perna com lesões nodulares não ulceradas de um caso de Leishmaniose cutânea difusa.



Fonte: ALDAMA *et al.* (2020).

As lesões mucosas (Figura 3) geralmente se manifestam depois de 1 a 2 anos de infecção, podendo ser decorrentes de lesões cutâneas múltiplas que regredem após 1 ano. Inicialmente a região nasal apresenta ardência e obstrução, que são acompanhados de outros sintomas decorrentes do eritema e da infiltração no septo nasal. O processo ulcerativo surge com uma progressão desse quadro e, posteriormente, progride para a destruição do septo nasal, com desfiguração da região nasal. Essas lesões também podem afetar a cavidade oral e raramente outras regiões (SIQUEIRA-BATISTA, 2020).

Figura 3- Lesão na mucosa nasal de um caso de Leishmaniose cutânea difusa .



Fonte: FRANCHINI *et al.* (2017).

No Brasil foram registrados casos de sete espécies de *Leishmania*, dentre essas a *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, *L. (Viannia) guyanensis* e *L.(V.) braziliensis* são mais relevantes. A *leishmania braziliensis* apresenta ampla distribuição não só no Brasil e se estende da América Central até o norte da Argentina, sendo a mais frequente e responsável por causar a forma LMC e a “úlceras de Bauru”. A *L. guyanensis* é mais restrita à região Norte e suas lesões se manifestam em forma de cratera, podendo se espalhar por todo o corpo. A *Leishmania amazonensis* está presente no território das florestas primárias e secundárias da Amazônia legal, nas regiões Nordeste, Sudeste e Centro-oeste e é a causa da LCD (BRASIL, 2021).

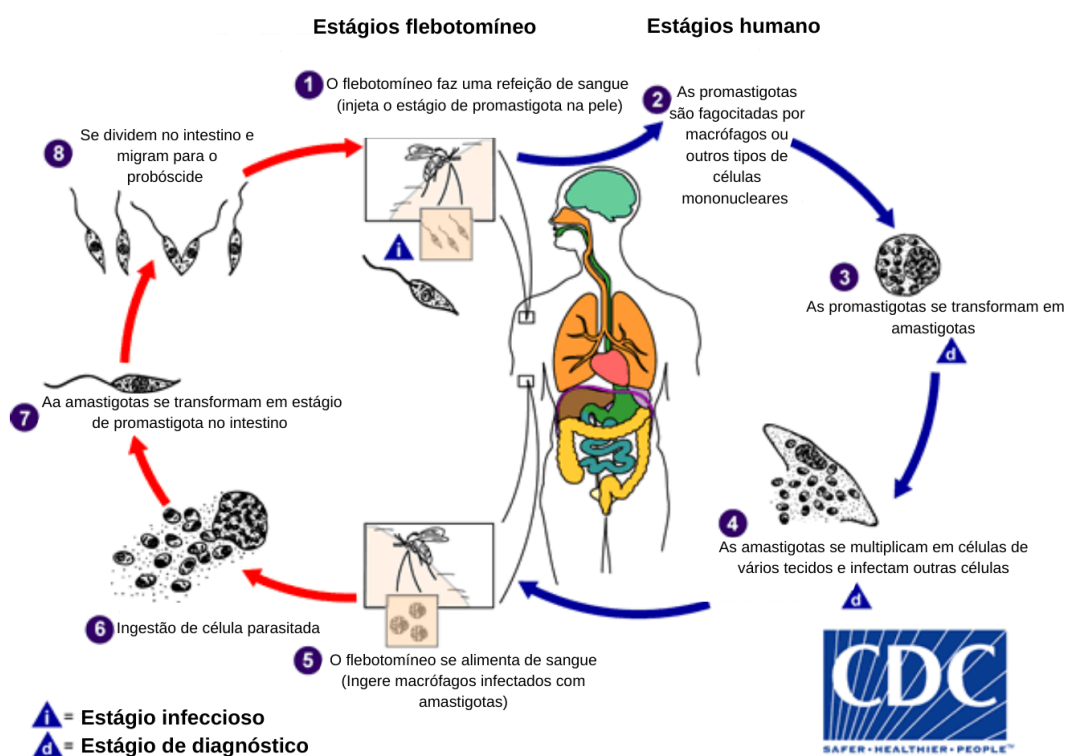
2.3 - Ciclo biológico da *Leishmania* spp.

O ciclo biológico (Figura 4) da leishmaniose conta com um hospedeiro vertebrado, um animal, e um hospedeiro invertebrado, a fêmea do flebotomíneo. Quando a fêmea do flebotomíneo realiza o repasto sanguíneo no hospedeiro vertebrado infectado, as formas amastigotas da leishmaniose presentes dentro da

célula sanguínea macrófago são ingeridas pelo vetor, dentro do seu intestino essas formas se diferenciam em promastigotas e se multiplicam por divisão binária. Para originar a forma infectante, a promastigota metacíclica, essas promastigotas passam pelo processo de metaciclogênese (SIQUEIRA-BATISTA, 2020).

Após esse processo, a picada do flebotomíneo pode contaminar o hospedeiro vertebrado. Quando as promastigotas metacíclicas alcançam a camada subdérmica da pele e são fagocitadas por macrófagos, se transformam na forma amastigota, se multiplicam por divisão binária e rompem os macrófagos. Essa forma de amastigota pode ser ingerida pelo vetor durante o repasto sanguíneo e dar continuidade ao ciclo, como também pode novamente ser fagocitada por macrófagos e destruí-los, assim como as formas amastigotas podem alcançar a corrente circulatória e órgãos (CDC, 2017).

Figura 4- Ciclo de vida da *Leishmania* spp.



Fonte: Adaptado de CDC.

2.4 - Diagnóstico da Leishmaniose Tegumentar

O diagnóstico da leishmaniose tegumentar é feito por meio de anamnese detalhada, análise da lesão, dos aspectos epidemiológicos e da realização de exames laboratoriais (MURBACK *et al.*, 2011). A patogenicidade das espécies de leishmania e a evolução das lesões durante 3 semanas ou mais influenciam no diagnóstico. Nas ulcerações cutâneas as lesões evoluem com aspecto granulomatoso, circulares, rasas e de bordas elevadas. Essas características devem ser observadas, mas a confirmação do diagnóstico deve ser por meio da identificação da leishmania nos tecidos ou fluidos (SIQUEIRA-BATISTA, 2020).

Um dos métodos capazes de realizar essa identificação é a pesquisa parasitológica, que pode ser de forma direta, com a coleta da amostra na borda da lesão e identificação de amastigotas no interior macrófagos (MOUTTAKI *et al.*, 2014), ou indireta, com identificação da forma promastigota e da espécie infectante (SIQUEIRA-BATISTA, 2020). A intradermorreação de Montenegro é outro método para diagnóstico e detecta a hipersensibilidade do tipo tardia. É realizado por meio da inoculação de um antígeno e, após 48 a 72h, caso formação de um halo de inoculação de tamanho maior ou igual a 5 mm, é dado o diagnóstico positivo (GONTIJO; CARVALHO, 2003).

O diagnóstico também pode ser feito pelo método sorológico por reação de imunofluorescência indireta. Essa técnica apresenta resultados variáveis para a leishmaniose tegumentar americana, devido aos baixos níveis de anticorpos ou reduzida antigenicidade do parasita. Sua sensibilidade é de 71% para a forma cutânea e 100% para a mucosa (GONTIJO; CARVALHO, 2003). Ademais, outra técnica de diagnóstico é por biologia molecular, como a de amplificação do DNA que permite a identificação do parasito em baixas concentrações e diferentes amostras, como fluido dérmico, escarificação da lesão ou sangue venoso (NEITZKE-ABREU *et al.*, 2013).

2.5 - Tratamento da Leishmaniose Tegumentar

A leishmaniose tegumentar ainda não conta com quimioprofilaxia e seu tratamento visa cicatrizar as feridas e impedir a disseminação e a evolução para a forma mucosa. O tratamento pode ser feito com anfotericina lipossomal B, pentamidinas, miltefosina ou antimoniais pentavalentes (SIQUEIRA-BATISTA, 2020).

Os antimoniais são produzidos à base do metal antimônio. Os compostos desse metal são utilizados principalmente na indústria para a produção de diodos, semicondutores, detectores infravermelhos e também para a produção de medicamentos para o tratamento da leishmaniose (SUNDAR, CHAKRAVARTY, 2010). O medicamento antimoniato de metilglucamina, feito à base de antimônio, é um fármaco pentavalente que é considerado de primeira escolha no tratamento da leishmaniose. Tem como característica rápida regressão das manifestações da doença, no entanto, possui elevada toxicidade e pode causar dores abdominais, mialgia, problemas cardiovasculares e hepáticos (RATH, *et al.* 2003).

Após o tratamento, a avaliação da cura deve ser feita de forma clínica, onde se observa se no período de 3 meses após o término, houve remissão e reepitelização das lesões (SIQUEIRA-BATISTA, 2020). O paciente ainda é acompanhado por 3 meses após a cura e 1 ano após o fim do tratamento medicamentoso. Se tratando da mucosa, todos os sinais devem desaparecer em até 6 meses após o término do tratamento, o exame otorrinolaringológico deve comprovar a cura (SIQUEIRA-BATISTA, 2020).

Os tratamentos disponíveis para a leishmaniose apresentam elevada toxicidade e tempo de terapia, alto custo, difícil administração e resistência (MONZOTE *et al.*, 2007). É observado que a toxicidade dos antimoniais trivalentes como o tártaro emético; o primeiro antimonial utilizado para tratamento da leishmaniose; é 10 vezes maior em células mamíferas em relação aos pentavalentes, podendo causar a morte do paciente e não somente a do parasita (RATH *et al.*, 2003), por esse motivo o tártaro emético foi retirado do mercado (SUNDAR, CHAKRAVARTY, 2010). Ademais, o preço elevado limita o tratamento nos países em subdesenvolvimento e em desenvolvimento (PASTOR, 2015;

MISHRA *et al.*, 2007; DEN BOER *et al.*, 2011; SUNDAR AND CHAKRAVARTY, 2012).

Na cultura popular, os produtos naturais são utilizados no tratamento da leishmaniose tegumentar, mas são esquecidos para o uso na quimioterapia (MONZOTE *et al.*, 2007). Segundo a OMS, a medicina tradicional apresenta uma longa história, somando conhecimentos de diferentes culturas para a garantia da saúde. A planta *Chenopodium ambrosioides* L. é tradicionalmente utilizada nas feridas para cicatrização em conjunto ao tratamento medicamentoso (QUEIROZ *et al.*, 2014). Essa terapia combinada pode reduzir a toxicidade do tratamento e prevenir resistência do parasita (MONZOTE *et al.*, 2007).

2.6 - *Chenopodium ambrosioides* L.

O *Chenopodium ambrosioides* L. é uma planta que pertence ao gênero *Chenopodium* (Chenopodiaceae), possui origem na América do Sul e é muito distribuída pelas regiões quentes e subtropicais (MONZOTE *et al.*, 2014). Essa planta também é conhecida como mastruz, e é utilizada tradicionalmente para o tratamento da leishmaniose, além de possuir uso como anti-helmíntico, anti-inflamatório e antitumoral. É constituída por flavonóides e terpenóides, compostos com muitas propriedades farmacológicas, como antioxidante e efeitos quimiopreventivos do câncer. O óleo essencial é uma mistura de vários componentes, sendo os principais o ascaridol (22%), carvacrol (62%) e óxido de cariofileno (5%), moléculas de propriedades farmacológicas (MONZOTE *et al.*, 2014; MONZOTE *et al.*, 2006).

De acordo com Monzote e colaboradores (2013), o óleo essencial de *Chenopodium ambrosioides* L. apresenta atividade superior contra a leishmaniose cutânea quando comparado ao efeito dos seus componentes separados. Resultados positivos também foram encontrados por Queiroz e colaboradores (2014), suas pesquisas mostraram que esse óleo consegue inibir a progressão da infecção. Os óleos essenciais, também chamados de óleos voláteis, são misturas de substâncias voláteis formadas a partir dos metabólitos secundários das plantas.

Aproximadamente 30% das espécies que já foram estudadas para identificação de óleos essenciais e se mostraram positivas quanto a presença dessa classe de constituintes (SIMÕES, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2006).

Resultados positivos de atividade antileishmania também foram encontrados em testes realizados com o extrato bruto hidroalcoólico do *Chenopodium ambrosioides* L. Para sua obtenção as partes ativas da planta são maceradas em misturas de etanol e água em suas devidas proporções de acordo com a natureza do estudo, onde permanecem por alguns dias até se completar o processo de extração. Quando administrado por via intralesional em camundongos infectados ou adicionados a culturas de promastigotas de *Leishmania amazonensis*, o extrato possibilita a redução da carga parasitária e inibição do crescimento (FILHO; YUNES, 1998; REIS *et al.*, 2012; PATRÍCIO *et al.*, 2008).

Diante do que foi exposto, novas alternativas de tratamento da leishmaniose são estritamente necessárias e a planta medicinal mastruz pode ser fonte de novos compostos quimioterápicos, de melhor atividade e menos toxicidade (PATRÍCIO *et al.*, 2008; IWU *et al.*, 1994; DA SILVA *et al.*, 1995). Além disso, essa planta é utilizada há séculos para diversas terapias, dentre elas como antileishmania (2008 Apud PATRÍCIO *et al.* 2008, CONWAY e SLOCUMB, 1979; KLINKS, 1985; MOREIRA *et al.*, 2002), indicando que essa planta apresenta atividade. Visando fornecer subsídios para consultas e fortalecimento do uso alternativo das plantas medicinais no tratamento mais efetivo contra a leishmaniose, este estudo que surgiu a partir da observação do uso do mastruz na tradição familiar, pretende contribuir com a saúde e bem estar dos infectados com leishmaniose através da revisão bibliográfica sobre a atividade do *Chenopodium ambrosioides* L na leishmaniose tegumentar.

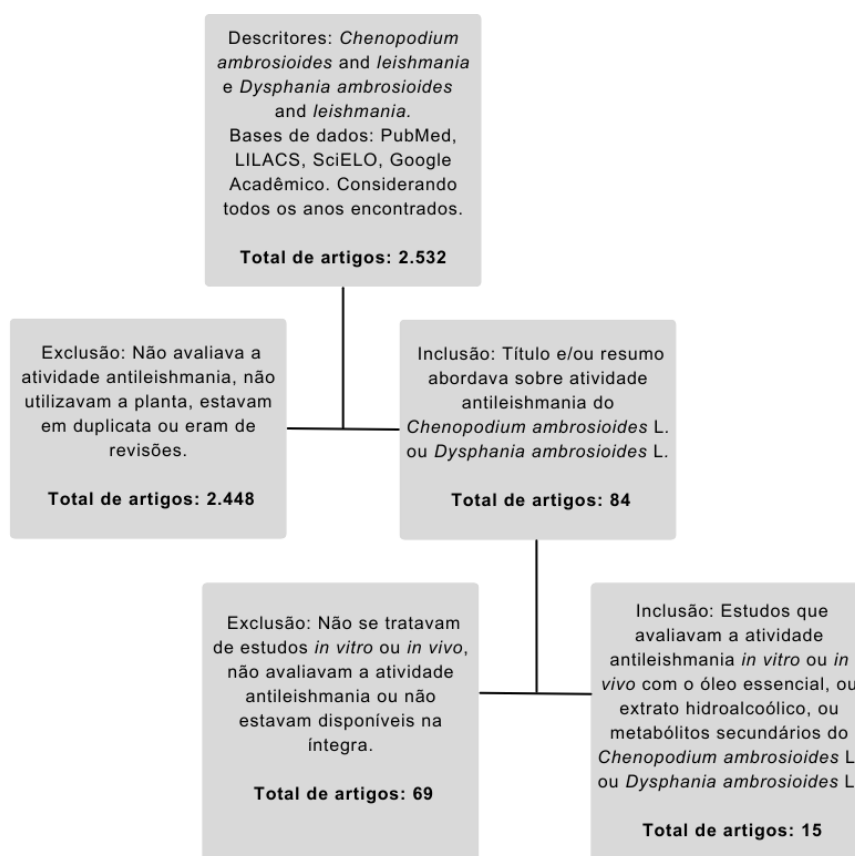
4 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão da literatura que foi baseada em consultas em livros e artigos científicos que constavam informações a respeito da leishmaniose e do *Chenopodium ambrosioides* L. O levantamento do referencial bibliográfico foi realizado nas bases de dados PUBMED, LILACS, SciELO, Google Acadêmico. Como critério de inclusão foi estabelecido que deveria tratar-se de estudos *in vitro* ou *in vivo* com o óleo essencial, ou extrato hidroalcoólico, ou metabólitos secundários do *Chenopodium ambrosioides* L. ou do seu sinônimo, *Dysphania ambrosioides* L., e que avaliasse a atividade antileishmania. Foram utilizadas todas as publicações que estivessem dentro dos critérios e fossem de possível acesso, independentemente do ano de publicação. Para excluir resultados que não atendessem aos critérios, foi pensado descritores que associam a plantas a leishmaniose. Dessa forma, os descritores utilizados para a pesquisa foram: *Chenopodium ambrosioides* and *leishmania* e *Dysphania ambrosioides* and *leishmania*. Os artigos que atenderam aos critérios de inclusão tiveram seus resultados tabulados e discutidos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final da busca nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO e Google Acadêmico foram identificados 2532 artigos, dos quais 84 foram pré-selecionados por meio de uma avaliação dos títulos e resumos. Dentre os estudos não selecionados, a maioria não avaliava a atividade antileishmania ou não utilizavam o *Chenopodium ambrosioides* L. ou do seu sinônimo, *Dysphania ambrosioides*, outros estavam em duplicata ou tratavam de revisões. A leitura dos textos para confirmar a adequação ao estudo excluiu 69 artigos, por não serem estudos *in vitro* ou *in vivo*, não avaliarem a atividade antileishmania ou não estarem disponíveis na íntegra. Dos 15 artigos selecionados, 10 se tratavam de estudos com o óleo essencial e 5 com o extrato hidroalcoólico. A figura 5 apresenta o fluxograma do processo de exclusão e inclusão dos artigos.

Figura 5- Fluxograma de exclusão e inclusão dos artigos nesta revisão literária.



Fonte: Autoral

Dos 10 estudos selecionados sobre o óleo essencial, 9 foram extraídos de plantas cultivadas em Cuba, sendo 8 em Havana e uma em Artemisa. Um estudo avaliou apenas a atividade dos principais metabólitos secundários encontrados no óleo essencial de *Chenopodium Ambrosioides* L. Dos 9 estudos com o óleo essencial, 4 determinaram as quantidades dos metabólitos secundários. Dos 10 estudos, 8 foram realizados por Monzote, um mesmo pesquisador de Cuba (Tabela 1).

Um total de 4 estudos avaliaram no mesmo trabalho as atividades *in vitro* e *in vivo* (MONZOTE *et al.*, 2006; MONZOTE *et al.*, 2007; PASTOR *et al.*, 2015; MACHÍN *et al.*, 2019), 4 avaliaram apenas *in vitro* (MONZOTE *et al.*, 2007; MONZOTE *et al.*, 2011; MONZOTE *et al.*, 2013; MONZOTE *et al.*, 2018) e 2 apenas *in vivo* (MONZOTE *et al.*, 2009; MONZOTE *et al.*, 2014). Dos 6 estudos *in vivo*, 2 administraram o óleo essencial ou seus metabólitos por via intraperitoneal (MONZOTE *et al.*, 2006; MONZOTE *et al.*, 2007), 4 por via intralesional (MONZOTE *et al.*, 2007; MONZOTE *et al.*, 2014; PASTOR *et al.*, 2015; MACHÍN *et al.*, 2019) e 2 por via oral (MONZOTE *et al.*, 2007; MONZOTE *et al.*, 2009), sendo que um estudo avaliou a atividade antileishmania nas três vias (MONZOTE *et al.*, 2007). Todos os estudos *in vivo* foram realizados em camundongos. A dose que foi utilizada de óleo essencial ou metabólito secundário no tratamento pela via intraperitoneal variou de 15-60 mg/kg, na via intralesional ocorreu em concentração de 0,3%, 30 mg/kg e proporções de 30:120 a 1:4 mg:kg. Em 1 estudo as administrações se estenderam por 14 dias (MONZOTE *et al.*, 2014), em 2 estudos por 15 dias (MONZOTE *et al.*, 2006; MONZOTE *et al.*, 2009), outro contou com 2 ciclos com duração de 15 dias cada (MONZOTE *et al.*, 2007) e outros 2 aplicaram 1 dose a cada 4 dias, sendo que um teve 6 doses (PASTOR *et al.*, 2015) e outro 4 doses (MACHÍN *et al.*, 2019). Todos trabalharam com a espécie *L. amazonensis* e dois trabalharam também com a espécie *L. tarentolae* (MONZOTE *et al.*, 2018) e *L. infantum* (MONZOTE *et al.*, 2013). No Brasil, a *L. amazonensis* está entre as espécies que mais causam leishmaniose tegumentar. Por outro lado, a *L. infantum* é responsável por provocar a forma visceral, sendo a forma mais grave da doença, e a *L. tarentolae* uma espécie que infecta principalmente répteis e comumente encontrada no velho mundo (ROLDAN *et al.*, 2022; SANTANA, 2019; KLATT *et al.*,

2019). A avaliação da atividade antileishmania quando associada foi realizada apenas em 1 estudo, com os medicamentos antimoniato de meglumina, anfotericina B e pentamidina (MONZOTE *et al.*, 2007).

No ciclo epidemiológico da leishmaniose, o vetor inocula a forma promastigota metacíclica no hospedeiro e ocorre a diferenciação para a forma amastigota, responsável pelos sintomas característicos da doença (SIQUEIRA-BATISTA, 2020). Assim, ao se avaliar compostos de possível atividade antileishmania é importante testar contra as duas formas evolutivas, possibilitando um melhor entendimento sobre sua ação e eficácia.

A respeito da atividade antileishmania (Tabela 2), os estudos *in vitro* com o óleo essencial apresentam um valor de CE_{50} de 3.7 $\mu\text{g/mL}$ para promastigotas e 4.6 $\mu\text{g/mL}$ (MONZOTE *et al.*, 2006) para amastigotas, esse valor corresponde a concentração de óleo essencial que afeta negativamente 50% da população (KLAASSEN; WATKINS III, 2012); uma média de IC_{50} , valor de concentração responsável por causar 50% de redução da população (KLAASSEN; WATKINS III, 2012), de 10.09 $\mu\text{g/mL}$ para formas promastigotas e 6.5 $\mu\text{g/mL}$ para amastigotas, para macrófagos o valor foi único, 58.2 $\mu\text{g/mL}$ (MONZOTE *et al.*, 2013), e sem possibilidade de calcular média. Para o metabólito secundário ascaridol, o IC_{50} para promastigotas foi de 0.1 $\mu\text{g/mL}$ (MONZOTE *et al.*, 2013; PASTOR *et al.*, 2015), considerando o resultado nessa medida. Amastigotas e macrófagos tiveram IC_{50} de 0.3 e 0.1 $\mu\text{g/mL}$ (MONZOTE *et al.*, 2013), respectivamente. Carvacrol apresentou IC_{50} para promastigotas de 15.3 $\mu\text{g/mL}$ (MONZOTE *et al.*, 2013; PASTOR *et al.*, 2015), para o resultado expresso nessa medida, de 13.6 $\mu\text{g/mL}$ para amastigotas e 32.3 $\mu\text{g/mL}$ para macrófagos (MONZOTE *et al.*, 2013). O óxido de cariofileno contou com um IC_{50} de 4.9 $\mu\text{g/mL}$ para promastigotas (MONZOTE *et al.*, 2013; PASTOR *et al.*, 2015), para o resultado expressos nessa medida, 4.4 $\mu\text{g/mL}$ para amastigotas e 4.5 $\mu\text{g/mL}$ para macrófagos (MONZOTE *et al.*, 2013). A Concentração Inibitória Mínima (MIC) para o óleo essencial em formas promastigotas teve média de 28,85 $\mu\text{g/mL}$. Anfotericina B e Pentamidina tiveram resultados únicos de 0.160 $\mu\text{g/mL}$ e 3.100 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente (MONZOTE *et al.*, 2007). O índice FICI para as associações medicamentosas foi de 1.790 $\mu\text{g/mL}$ para o óleo essencial

quando combinado com antimoniato de meglumina, 1.622 µg/ mL com anfotericina B e 0.453 µg/ mL com a pentamidina (MONZOTE *et al.*, 2007).

Nos estudos *in vivo* com o óleo essencial todas as vias testadas apresentaram redução da lesão e da carga parasitária, alguns estudos obtiveram baixa redução da lesão e da carga parasitária para a via intralesional em algumas dosagens (MONZOTE *et al.*, 2007; PASTOR *et al.*, 2015). A via intraperitoneal apresentou mortes com a administração de óleo essencial em algumas dosagens (MONZOTE *et al.*, 2006; MONZOTE *et al.*, 2007), as vias oral e intralesional não apresentaram mortes ou sinais de toxicidade. *In vitro* o óleo essencial apresentou CC₅₀, concentração citotóxica de 50% (CAVALLI *et al.*, 2012), com média de 218.85 µg/ mL, para o índice de seletividade avaliado em dois estudos foram obtidos valores próximos, de 13 e 12 (MONZOTE *et al.*, 2013; MACHÍN *et al.*, 2019). Ascaridol e carvacrol obtiveram índices de seletividade de 1-4 e 1-9 (MONZOTE *et al.*, 2013; PASTOR *et al.*, 2015), variáveis pela dose. Óxido de cariofileno foi testado em apenas uma dosagem e obteve um valor de 1 para o índice de seletividade (MONZOTE *et al.*, 2013).

Dos 5 estudos com o extrato hidroalcoólico, 4 foram feitos com folhas coletadas no Brasil e 1 com folhas coletadas em Cuba (tabela 3). Todos utilizaram o etanol para extração, 4 na porcentagem de 70% e 1 na porcentagem de 80%. Apenas 1 estudo avaliou a atividade do extrato hidroalcoólico *in vivo* em camundongos, os demais avaliaram a atividade *in vitro* contra formas promastigotas. O estudo feito *in vivo* avaliou a atividade por via oral e intralesional em doses de 5 mg/kg/dia, sendo que o primeiro ocorreu por 15 dias e o segundo a cada 4 dias, num total de 5 doses (PATRÍCIO *et al.*, 2008). Todos os estudos testaram a atividade antileishmania para a espécie *L. amazonensis*. Os resultados *in vitro* indicam IC₅₀ de 151,9 µg/mL e >200 µg/mL (BEZERRA *et al.*, 2006; GARCÍA *et al.*, 2012) e menor taxa de infecção (LIMA JUNIOR *et al.*, 2014). *In vivo* foi observado um aumento da espessura da lesão e redução da carga parasitária quando administrado por via oral e redução da espessura da lesão e pouca redução da carga parasitária quando administrado por via intralesional (PATRÍCIO *et al.*, 2008). Nenhum estudo avaliou a toxicidade do extrato hidroalcoólico de *Chenopodium ambrosioides* L. ou sua

atividade quando associado a medicamentos utilizados no tratamento da leishmaniose.

Tabela 1. Estudos fitoquímicos com o óleo essencial de *Chenopodium ambrosioides* L.

Autor/Ano	Local de coleta	Parte utilizada da planta	Metabólitos secundários
1- MONZOTE <i>et al.</i> , 2006.	Havana, Cuba.	Partes aéreas	Carvacrol (62.36 %), ascaridol (22.54%), óxido de cariofileno (5.64%), apiol (1.98%), isoascaridol (1.86%), hexil tigolato (1,01%), p-cimeno (0,83%), carene (0,76%), acetato de Neomentil (0,62%).
2- MONZOTE <i>et al.</i> , 2007.	Havana, Cuba.	Partes aéreas	-
3- MONZOTE <i>et al.</i> , 2007.	Havana, Cuba.	Partes aéreas	-
4- MONZOTE <i>et al.</i> , 2009.	Havana, Cuba.	Partes aéreas	Carvacrol (62,4%),ascaridol (22,5%), óxido de cariofileno (5,6%), apiol (2,0%), isoascaridol (1,9%), hexil tigolato (1,0%).), p-cimeno (0,8%), carene (0,8%) e acetato de Neomentil (0,6%).
5- MONZOTE <i>et al.</i> , 2011.	Havana, Cuba.	Partes aéreas: Material Verde (C1), material seco à temperatura ambiente (C2) e material fermentado em água por 3 dias (C3).	α -Terpineol (17,0-20,7%), p-cimeno (20,2-21,1%) e ascaridol (30,5-47,1%).
6- MONZOTE <i>et al.</i> , 2013.	Havana, Cuba.	Partes aéreas	-
7- MONZOTE <i>et al.</i> , 2014.	Havana, Cuba.	Partes aéreas	* Carvacrol (62.36 %), ascaridol (22.54%), óxido de cariofileno (5.64%), apiol (1.98%), isoascaridol (1.86%), hexil tigolato (1,01%), p-cimeno (0,83%), carene (0,76%), acetato de Neomentil (0,62%).
8- PASTOR <i>et al.</i> , 2015.	-	-	Ascaridol, carvacrol, óxido de cariofileno .
9- MONZOTE <i>et al.</i> , 2018.	Havana, Cuba.	Partes aéreas	-
10- MACHÍN <i>et al.</i> , 2019.	Caimito, Artemisa (Cuba)	Partes aéreas	-

Fonte: Autoral.

Em MACHÍN *et al.*, 2019, é utilizado o sinônimo de *Chenopodium ambrosioides* L., *Dysphania ambrosioides* L.

* Valor de MONZOTE *et al.*, 2006.

Tabela 2. Estudos com o óleo essencial de *Chenopodium ambrosioides* L.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Via de administração	Dose e tratamento	Tempo	Espécie de leishmania	Associação medicamentosa	Atividade antileishmania	Toxicidade
1- MONZOTE <i>et al.</i> , 2006.	<i>In vitro e In vivo</i>	Intraperitoneal	Al: 15, 30 ou 60 mg/kg; PI: 30 mg/kg.	15 dias	<i>L. amazonensis</i>	-	<i>In Vitro</i> CE ₅₀ Promastigotas: 3.7 µg/mL; Amastigotas: 4.6 µg/ml. <i>In vivo</i> PI: RL e RCP.	<i>In Vivo</i> Al: 60 mg/kg 100% de morte.
2- MONZOTE <i>et al.</i> , 2007.	<i>In vitro</i>	-	-	-	<i>L. Amazonensis</i>	Antimoniato de meglumina, Anfotericina B e Pentamidina	<i>In Vitro</i> Promastigotas: OE: MIC (27,82 µg/ mL) e CE ₅₀ (3,74 µg/ mL); AM: MIC (-) e CE ₅₀ (-); AB: MIC (0.160 µg/ mL) e CE ₅₀ (0.030 µg/ mL); Pent.: MIC (3.100 µg/ mL) e CE ₅₀ (0.370 µg/ mL); FICI: OE+AM (1.790 µg/ mL); OE+AB (1.622 µg/ mL); OE+Pent. (0.453 µg/ mL).	-
3- MONZOTE <i>et al.</i> , 2007.	<i>In vivo e in vitro</i>	Intraperitoneal, intralesional e oral	30 mg/Kg/0.1 mL; 3%/0.02 mL; 30 mg/Kg/0.1 mL;	1º Ciclo do dia 30 ao 45, 2º Ciclo dia 60 ao 75 PI.	<i>L. amazonensis</i>	-	Via intraperitoneal: RL E RCP; Via Intralesional: BRL, BRCP; Via Oral: RL, RCP. <i>In Vitro</i> Promastigotas: MIC ATVIP: (30.12 µg/mL); IC ₅₀ ATVIP: (6.71 µg/mL); MIC ATVO: (27.81 µg/mL); IC ₅₀ APVO: (5.55 µg/mL).	Via Intraperitoneal: CM; Via Oral e Intralesional: SST.
4- MONZOTE <i>et al.</i> , 2009.	<i>In vivo</i>	Oral	30, 60, 90, 120 e 150 mg/kg	15 dias	<i>L. amazonensis</i>	-	30 mg/kg: RL; 60 mg/kg: RL; 90 mg/kg: RL; 120 mg/kg: RL; 150 mg/kg: RL e RCP.	SM, SSMT.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Via de administração	Dose e tratamento	Tempo	Espécie de leishmania	Associação medicamentosa	Atividade antileishmania	Toxicidade
5- MONZOTE <i>et al.</i> , 2011.	<i>In vitro</i>	-	-	-	<i>L. amazonensis</i>	-	IC ₅₀ para promastigotas de C1: 2.9 µg/mL; C2: 20.7 µg/mL; C3: 12.0 µg/mL. IC ₅₀ para Amastigotas de C1: 4.7 µg/mL; C2: 12.4 µg/mL; C3: 6.0 µg/mL.	CC ₅₀ C1:335.7 µg/mL; C2: 265.0 µg/mL; C3: 216.8 µg/mL.
6- MONZOTE <i>et al.</i> , 2013.	<i>In vitro</i>	-	-	-	<i>L. amazonensis</i> <i>L. infantum</i>	-	IC ₅₀ OE: Pro. (3.7 µg/mL); Amas. (4.6 µg/mL); Macro. (58.2 µg/mL); IC ₅₀ Asc.: Pro. (0.1 µg/mL); Amas. (0.3 µg/mL); Macro. (1.1 µg/mL); IC ₅₀ Car: Pro. (15.3 µg/mL); Amas. (13.6 µg/mL); Macro. (32.3 µg/mL); IC ₅₀ Óxid: Pro. (4.9 µg/mL); Amas. (4.4 µg/mL); Macro. (4.5 µg/mL);	IS OE: 13; IS Asc.: 4; IS Car.: 2; IS Óxid.: 1;
7- MONZOTE <i>et al.</i> , 2014.	<i>In vivo</i>	Intralesional	OE, Asc, Car ou Óxid: 30 mg/kg; OEA (30 mg/kg cada).	14 dias	<i>L. amazonensis</i>	-	OE: RL; Asc, Car, Óxid e OEA: BRL.	OEA: CM
8- PASTOR <i>et al.</i> , 2015.	<i>In vivo e In vitro</i>	Intralesional	<i>In vivo</i> Asc-car: 30:120, 20:80, 10:40, e 1:4 mg/kg; <i>In vitro</i> anti promastigotas: Combinações binárias de Asc, car e Óxid. <i>In vitro</i> anti amastigotas: Asc-Car.	A cada 4 dias/ total de 6 doses	<i>L. amazonensis</i>	-	<i>In Vivo</i> : RL e RCP (20-80 mg/kg), BRL e BRCP (30:120, 10:40, e 1:4 mg/kg); <i>In Vitro</i> Promastigotas: IC ₅₀ (µg/mL): Asc (0.1), Asc-Car (0.01), Asc-Óxid (0.11); Car (15.3), Car-Asc (1.1), Car-Óxid (10.7); Óxid (4.9), Óxid-Asc	IS Asc.: 4:1 (1), 3:2 (3), 2:3 (2), 1:4 (4); IS Car.: 4:1 (1), 3:2 (4), 2:3 (5), 1:4 (9).

Autor/Ano	Tipo de estudo	Via de administração	Dose e tratamento	Tempo	Espécie de leishmania	Associação medicamentosa	Atividade antileishmania	Toxicidade
							(12.4), Óxid-car (8.2); Índice FICI Asc-Car promastigotas: 4:1 (1.689), 3:2 (1.131), 2:3 (1.069), 1:4 (0.493); Índice FICI Asc-Car macrófagos peritoneais: 4:1 (2.992), 3:2 (4.404), 2:3 (3.415), 1:4 (3.001).	
9-MONZOTE <i>et al.</i> , 2018.	<i>In vitro</i>	-	-	-	<i>L. amazonensis</i> <i>L. Tarentolae</i>	-	<i>In Vitro</i> Promastigotas: IC ₅₀ : Asc 24.5 µM, Car 11.6 µM, Óxid 36.0 µM, EO 19.1 µg/mL.	-
10-MACHÍN <i>et al.</i> , 2019.	<i>In vitro e In vivo</i>	Intralesional	30 mg/kg	A cada 4 dias/ total de 4 doses	<i>L. amazonensis</i>	-	<i>In Vitro</i> Promastigotas: <i>In vitro</i> CI ₅₀ : 4,9 µg/mL; <i>In vivo</i> : RL.	<i>In vitro</i> CC ₅₀ : 57,9 µg/mL; IS: 12. <i>In Vivo</i> : SM e SPP.

Fonte: Autoral. AI: Antes da infecção; PI: Pós infecção; IC₅₀: Concentração Inibitória média; RL: Redução da Lesão; RCP: Redução da carga parasitária; OE: Óleo essencial; MIC: Concentração inibitória mínima; CE₅₀: Concentração efetiva; AM: Antimoniato de meglumina; AB: Anfotericina B; Pent.: Pentamidina; Índice FICI: Concentração inibitória fracionada; BRL: Baixa redução de lesão; BRCP: Baixa redução da carga parasitária; ATVIP: Após tratamento via intraperitoneal; ATVO: Após tratamento via oral; CM: Com mortes; SST: Sem sinais de toxicidade; SM: Sem mortes; SSMT: Sem sinais macroscópicos de toxicidade; Pro: Promastigotas; Amas: Amastigotas; Macro: Macrófagos; IS: Índice de seletividade; Asc: Ascaridol; Car: Carvacrol; Óxid: Óxido de cariofileno; OEA: Óleo essencial artificial (Asc, Car, Óxid); SPP: Sem perda de peso maior que 10%;

Em MACHÍN *et al.*, 2019, é utilizado o sinônimo de *Chenopodium ambrosioides* L., *Dysphania ambrosioides* L.

Tabela 3. Estudos com o extrato hidroalcoólico de *Chenopodium ambrosioides* L.

Autor/Ano	Local de coleta	Parte utilizada da planta	Solvente de extração	Tipo de estudo	Via de administração	Dose e tratamento	Tempo	Espécie de leishmania	Atividade antileishmania
1- BEZERRA <i>et al.</i> , 2006.	São Luís, Maranhão.	Folhas	Etanol 70%	<i>In vitro</i>	-	-	-	<i>L. amazonensis</i>	IC ₅₀ para Promastigotas: 151,9 µg/mL.
2- PATRÍCIO <i>et al.</i> , 2008.	São Luís, Maranhão.	Folhas	Etanol 70%	<i>In vivo</i>	Oral e intralesional	Oral: 5 mg/kg/dia; Intralesional : 5 mg/ kg.	Oral: 15 dias; Intralesional : A cada 4 dias, total de 5 doses.	<i>L. amazonensis</i>	Intralesional: AE; RCP; Oral: RE, BRCP.
3- GARCÍA <i>et al.</i> , 2012.	“La Quiruvín”a , Artemisa	Folhas	Etanol 80 %	<i>In vitro</i>	-	-	-	<i>L. amazonensis</i>	IC ₅₀ para Promastigotas: >200 µg/mL
4- REIS <i>et al.</i> , 2012.	São José de Ribamar, Maranhão.	Folhas	Etanol 70%	<i>In vitro</i>	-	-	-	<i>L. amazonensis</i>	IC ₅₀ para Promastigotas: 151,9 µg/mL*
5- LIMA JUNIOR <i>et al.</i> , 2014.	São José de Ribamar, Maranhão.	Folhas	Etanol 70%	<i>In vitro</i>	-	-	-	<i>L. amazonensis</i>	<i>In Vitro</i> Promastigotas: Profilático: MTI; Terapêutico: DTI.

Fonte: Autoral.

* Valor de BEZERRA *et al.* 2006; IC₅₀: Concentração Inibitória Média; AE: aumento da Espessura; RCP: Redução da Carga Parasitária; RE: Redução da Espessura; BRCP: Baixa redução da carga parasitária; MTI: Menor taxa de infecção; DTI: Diminuição da taxa de infecção.

5.1 Atividade antileishmania do óleo essencial de *Chenopodium ambrosioides* L.

➤ Metabólitos secundários

As plantas apresentam variações nas quantidades de seus metabólitos secundários durante o ano, o que pode resultar no decaimento de metabólitos importantes para as atividades terapêuticas. Isso ocorre devido às variações sazonais, como temperaturas climáticas e disponibilidade hídrica, que dificultam uma constância de concentrações. Dessa forma, plantas colhidas em locais diferentes apresentam porcentagem diferentes de seus constituintes do óleo essencial (GOBBO, LOPES, PEPORINE, 2007; RIBEIRO, BONILA, LUCENA, 2018). Nos

artigos analisados não houveram diferenças significativas nas porcentagens e nem nos metabólitos secundários identificados nos óleos essenciais do *Chenopodium ambrosioides* L. que seguiram os mesmos métodos de preparo de amostra e extração. Em um artigo, a coleta foi realizada em local diferente dos demais, mas não houve análise para identificação dos metabólitos (MACHÍN *et al.*, 2019). Diferenças na composição foram encontradas ao submeter o material vegetal a diferentes tratamentos. O metabólito secundário α -Terpineol, por exemplo, não havia sido identificado nos outros óleos essenciais da revisão e sua porcentagem foi registrada entre 17.0-20.7% em óleos essenciais extraídos de partes aéreas verdes, secas a temperatura ambiente e fermentadas em água por 3 dias (MONZOTE *et al.*, 2011). Para o *p*-cimeno também foi observada diferenças significativas de porcentagem, nas outras análises da revisão sua porcentagem foi registrada < 1% (MONZOTE *et al.*, 2006; MONZOTE *et al.*, 2009), para os três tipos de tratamento obteve-se valores entre 20.2-21.1% (MONZOTE *et al.*, 2011). Ascaridol foi o único que não se diferenciou das outras análises da revisão (MONZOTE *et al.*, 2006; MONZOTE *et al.*, 2009) e apresentou maior porcentagem na amostra extraída do material vegetal seco à temperatura ambiente (MONZOTE *et al.*, 2011). Os outros estudos da revisão (MONZOTE *et al.*, 2006; MONZOTE *et al.*, 2009) não esclarecem em quais condições ou tratamento o material vegetal foi exposto antes da extração, para melhores conclusões. No entanto, de acordo com Monzote e colaboradores (2011), esses resultados reforçam a influência da sazonalidade e localização de cultivo na composição dos metabólitos secundários. As porcentagens de metabólitos secundários de Monzote (2014) não foram consideradas por serem valores retirados de Monzote (2006).

Os três metabólitos secundários encontrados em maior quantidade no óleo essencial de *Chenopodium ambrosioides* L. em dois dos três estudos que avaliaram a composição do óleo (MONZOTE *et al.*, 2006; MONZOTE *et al.*, 2009), foram carvacrol, um terpenóide fenólico (SIMÕES, C. *et al.* 2017) ascaridol, um endoperóxido de monoterpene assimétrico, pertencente a terpenóides (TIETZE, C. 2008) e óxido de cariofileno, um sesquiterpene (ARRUDA, C. *et al.* 2019). A composição encontrada é mista, com 9 metabólitos secundários identificados e em porcentagens semelhantes para a maioria dos estudos, mas que pode ser alterada a

depender do método de tratamento a qual for exposto. O estudo que avaliou a extração por diferentes tratamentos prévios obteve amostras com percentuais diferentes e componentes não identificados para as amostras que foram extraídas de folhas verdes e folhas fermentadas em água por 3 dias (MONZOTE *et al.*, 2011). Variações na porcentagem dos componentes do óleo essencial também foram obtidos por Fiorini e colaboradores (2019) ao submeter a *Cannabis sativa* L. a diferentes pré-tratamentos. Em relação a atividade apresentaram semelhança apesar da diferença de constituição, mas diferentes citotoxicidade foram exibidas.

Uma hipótese levantada no estudo em questão sugere que o ascaridol seja o metabólito envolvido na atividade do óleo essencial, devido a sua elevada quantidade nos óleos essenciais obtidos por diferentes tratamentos (MONZOTE *et al.*, 2011). A atividade antileishmania superior do ascaridol foi comprovada por um estudo que avaliou separadamente a atividade dos três principais constituintes e do óleo essencial (MONZOTE *et al.*, 2013). Nesse mesmo estudo o índice de seletividade também foi pesquisado e ascaridol apresentou valor que inviabiliza seu uso terapêutico, enquanto o óleo essencial se mostrou mais seletivo e mais indicado para uso. Dessa forma, o ascaridol pode ser o principal responsável pela atividade antileishmania, mas necessita dos outros metabólitos para ser mais seletivo (MONZOTE *et al.*, 2013).

A atividade antileishmania do ascaridol demonstrou ser dependente da espécie a qual é realizada a análise. Para a espécie *L. tarentolae* não se teve diferença significativa ao se observar a atividade dos três principais componentes, isso reitera que a atividade antileishmania é dependente de todos os componentes do óleo essencial.

A importância de todos os metabólitos para a atividade do óleo essencial foi reforçada com os resultados obtidos para o óleo essencial artificial feito a base dos três principais constituintes puros, carvedilol, ascaridol e óxido de cariofileno. Essa mistura apresentou elevada toxicidade e causou a morte de dois camundongos com apenas três doses, refutando a melhor e mais segura atividade antileishmania com todos os metabólitos secundários (MONZOTE *et al.*, 2014).

Ao se avaliar os valores de IC_{50} apresentados por amostra contendo a mistura de ascaridol com carvacrol e avaliar o óleo essencial, há um sugestivo de diminuição

da atividade sinérgica no óleo essencial com a mistura de todos os metabólitos, pois apresentou uma média de IC₅₀ de 10.09 µg/mL (MONZOTE *et al.*, 2007; MONZOTE *et al.*, 2011; MONZOTE *et al.*, 2013; MONZOTE *et al.*, 2018) para promastigotas, enquanto para a mistura de ascaridol e carvacrol foi encontrado um valor de IC₅₀ 0.01 µg/mL para promastigotas (PASTOR *et al.*, 2015). No entanto, resultados de toxicidade para a mistura de ascaridol e carvacrol inviabilizam a escolha para tratamento antileishmania.

➤ Via de administração

A via de administração do fármaco é o local que ele é administrado e sua escolha deve se pautar nas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas para que ele atinja as concentrações plasmáticas necessárias para o efeito biológico esperado (KIM, JESUS, 2023; BARREIRO, FRAGA, 2015).

Nos artigos que avaliaram a atividade antileishmania *in vivo*, o óleo essencial foi administrado por via oral, intralesional ou intraperitoneal. Em todas as vias trabalhadas foram obtidos resultados positivos com redução da lesão e da carga parasitária. No entanto, a via intraperitoneal se mostrou mais eficaz no controle da doença depois que já estava estabelecida. Esse resultado pode ser explicado por essa via permitir rápida e eficiente absorção, decorrente de uma maior área de superfície para exposição dos fármacos. Por essa característica é indicada para estudos em roedores que objetivem avaliar os efeitos e não propriedades da formulação, além de apresentarem segurança para ser utilizada em animais (SHOYAIB, ARCHIE, KARAMYAN, 2020).

Para a via oral também foram observados efeitos de redução da lesão e da carga parasitária, porém foi registrado uma exacerbação transitória no tamanho da lesão entre a oitava e décima segunda semana após a infecção após um período de remissão (MONZOTE *et al.*, 2007). A via oral possui como desvantagens taxas variáveis de absorção, pela possibilidade de haver degradação do ativo antes que ele seja absorvido na corrente sanguínea, dificuldade para que ele atravesse as células da membrana epitelial do intestino e seja absorvido, além de dificuldade de solubilidade em pH baixo e inativação do fármaco no fígado (KIM, JESUS, 2023).

Mas para Monzote e colaboradores (2007), houve uma boa absorção do medicamento e pouca metabolização dos ativos, e o que teria ocorrido para a remissão foi uma perda parcial nas trocas de compartimento durante o transporte do medicamento. Em outro estudo o mesmo autor também sugere essa boa absorção do óleo essencial no trato gastrointestinal e baixa metabolização dos compostos ativos, e destaca a vantagem dessa via de permitir que o próprio paciente realize a medicação (MONZOTE, L. *et al.* 2009).

Para a via intralesional, foi observado em um estudo comparativo das três vias uma atividade modesta que associaram a incapacidade para absorver o solvente a qual o óleo essencial foi diluído para a administração no coxim plantar dos camundongos, e isso seria a causa do acúmulo e inchaço (MONZOTE *et al.*, 2007). O solvente em questão é o Miglyol, formado por triglicerídeos de cadeia média (LE BARS *et al.*, 2015). Em geral, a via intralesional possui como objetivo e vantagem essa ação local com redução do risco de reações adversas pela circulação sanguínea (PORTILHO *et al.*, 2018). Nos demais estudos que administraram o óleo essencial por intralesional não foram utilizados solventes e não houve acúmulo, um indicativo do efeito observado poder ser gerado pelo Miglyol.

➤ **Atividade antileishmania do óleo essencial e de drogas convencionais**

A associação medicamentosa permite o aumento da eficácia no tratamento da leishmaniose cutânea, previne ou minimiza a resistência que pode ser desenvolvida com o uso das terapias disponíveis para tratamento, e ainda diminui o tempo, o custo e os efeitos colaterais do tratamento. Uma possibilidade de associação em estudo são novas drogas à base de plantas. Os metabólitos secundários produzidos a base de plantas podem apresentar propriedades medicinais e isso pode ser aproveitado para a descoberta de medicamentos. Caso esses novos medicamentos possuam baixa toxicidade, serão fortes candidatos a uma monoterapia (MOSTAFAVI *et al.*, 2019; RAJ *et al.*, 2020).

Ao comparar a atividade entre os metabólitos majoritários puros do óleo essencial, sozinhos ou combinados entre si, com drogas convencionais, foi obtida uma melhor resposta para os derivados do óleo essencial, apesar da droga utilizada

apresentar suscetibilidade para acabar com a cepa de leishmania utilizada. Ademais, quando avaliado o uso concomitante do óleo essencial e drogas convencionais, foi observado um valor de índice FICI inferior a 0,5 (MONZOTE *et al.*, 2007). Esse índice se baseia na teoria de Loewe sobre a interação zero da aditividade, e indica sinergismo para FICI menor ou igual ao resultado obtido (DONKOR, DONKOR, MOSOBIL, 2023). Um sinergismo se configura como um aumento do efeito de um fármaco ou mais, podendo ser positivo e acarretar uma melhor atividade terapêutica, ou negativo e levar a toxicidade (FARIA *et al.*, 2020).

No tratamento da leishmaniose a combinação de drogas que apresente um efeito sinérgico pode ser algo promissor, como mostra um estudo que avaliou os efeitos sinérgico *in vitro* de combinações de Inibidores da biossíntese de Ergosterol contra espécie *Leishmania amazonensis* (SILVA *et al.*, 2015), visto que podem ser mais seguros, diminuir o desconforto do tratamento, com a possibilidade que ele tendo melhor atividade, dure menos tempo.

➤ **Atividade antileishmania *In vivo* e *In vitro***

Entre os estudos, apenas nove analisaram a atividade do óleo essencial extraído do *Chenopodium ambrosioides* L., e houve 100% de concordância dos resultados, todos positivos para a atividade antileishmania do óleo essencial (MONZOTE *et al.*, 2006; 1 MONZOTE *et al.*, 2007; 2 MONZOTE *et al.*, 2007; MONZOTE *et al.*, 2009; MONZOTE *et al.*, 2011; MONZOTE *et al.*, 2013; MONZOTE *et al.*, 2014; MONZOTE *et al.*, 2018; MACHÍN *et al.*, 2019). Porém, foi relatado que não houve a cura completa apesar de terem alcançado a redução da lesão e da carga parasitária de forma semelhante ou até melhores que os medicamentos convencionais para o tratamento da leishmaniose. Uma hipótese levantada nos estudos para não terem alcançado a cura seria o tipo de camundongos utilizados, BALB/c, que são mais suscetíveis a uma alta taxa de multiplicação no local da lesão. Também foi observado que após o tratamento com o óleo essencial não foram detectado parasitas no local da infecção, mas possivelmente por estarem em um número reduzido não detectável pelo método de detecção utilizado ou por uma ação do óleo essencial que impeça as amastigotas de se transformarem em

promastigotas, pois ocorreu um aumento de lesão após o fim do tratamento, indicando a presença dos parasitas.

Em relação a valores de ED₅₀, dose efetiva mediana (KENNY; PREUSS; MCPHEE, 2022), foram encontrados valores semelhantes para as formas evolutivas analisadas, o que levanta a suspeita de que sua ação pode ser especificamente em alguma molécula ou via comum para as duas formas ou que seus metabólitos atuem em diferentes moléculas ou vias metabólicas. Mas estudos que avaliaram a atividade isolada dos metabólitos majoritários perceberam que não possuem seletividade ou atividade tão boas como o óleo essencial. A eficácia do óleo essencial ocorreu para as três espécies avaliadas, *L. amazonensis*, *L. Tarentolae* e *L. infantum*, sendo um sugestivo que o óleo essencial de *Chenopodium ambrosioides* L. pode ser usado para diferentes espécies. Ademais, também foram avaliados a atividade do óleo essencial diluído em solvente miglyol e em formulações em nanocleodos, os resultados indicaram uma melhor atividade para administrações do óleo essencial com sua misturas de metabólitos secundários e sem adição de solventes, formulações de nanopartículas ou a administração de metabólitos isolados.

➤ Toxicidade

Na avaliação da toxicidade por ensaios *in vitro* com macrófagos peritoneais e *in vivo* por meio das vias de administração em camundongos, o óleo essencial indicou que pode ser seguro para as células do hospedeiro. Apenas foi observado na administração por via intraperitoneal a formação de um abscesso pequeno na cavidade peritoneal e a morte dos camundongos. O efeito do acúmulo de repetidas doses foi a explicação levantada para entender o ocorrido (MONZOTE *et al.*, 2006; MONZOTE *et al.*, 2007). Ao se analisar a dose e a duração do tratamento, se percebe concordância para a hipótese, visto que ocorreram mortes com a administração por via intraperitoneal de 30 mg/kg por um total de 30 dias (MONZOTE *et al.*, 2007) e não foi verificado sinal de toxicidade ao se administrar por via oral 150 mg/kg por 15 dias (MONZOTE *et al.*, 2009). Mas outras questões devem ser consideradas, a via que causou as mortes foi intraperitoneal, na qual o óleo

essencial foi diluído em miglyol antes da administração, e a que não apresentou toxicidade foi a via oral. A absorção de compostos hidrofóbicos, característica apresentada pelo miglyol e pelo óleo essencial, não apresenta diferenças significativas para essas vias e seus efeitos de toxicidade são semelhantes (ZHONG *et al.*, 2015; AL-KHAYRI *et al.*, 2023; SCHOBER; PETERSON, 2004). Dessa forma, o acúmulo pela via intraperitoneal não justifica a morte dos camundongos.

O perfil citotóxico do óleo essencial pode variar e seus metabólitos secundários apresentam perfis diferentes isolados. Ao avaliar a toxicidade de plantas expostas a tratamentos prévios diferentes e que obtiveram metabólitos secundários diferentes, foram encontrados valores diferentes de toxicidade sem alterar a atividade antileishmania. Das amostras analisadas de óleos essenciais extraídos de partes aéreas frescas, secas a temperatura ambiente e amostras submetidas a processo de fermentação, o óleo essencial extraído de amostras frescas alcançou o melhor índice terapêutico considerando a atividade e toxicidade. Ao se analisar o índice de seletividade do óleo essencial e dos metabólitos puros, é possível verificar uma melhor atividade para o óleo essencial. Foram encontrados índices de seletividade de 13 para o óleo essencial, semelhante ao valor encontrado em outro estudo de 12, e 4, 2 e 1 respectivamente para ascaridol, carvedilol e óxido de cariofileno. O índice de seletividade indica a razão entre a toxicidade e a seletividade, dessa forma, valores maiores indicam que há mais atividade e segurança para o composto (MOOLA; ORCHARD; VUUREN, 2022; BAGLA *et al.*, 2014).

Da mesma forma, nas combinações dos metabólitos secundários são observados resultados de toxicidade desiguais com a alteração das proporções e das combinações testadas. A combinação de ascaridol e carvacrol na proporção de 1:4 indicou maior seletividade e não foi observado a potencialização da citotoxicidade ao se associar.

5.2 Atividade antileishmania do extrato hidroalcoólico de *Chenopodium ambrosioides* L.

A partir da análise dos cinco artigos foi possível observar diferenças de atividade, com provável decorrência da variação da composição do extrato hidroalcoólico pela sazonalidade. Um estudo feito com o material coletado em Ártemisa, em Cuba, não apresentou atividade antileishmania, enquanto estudos, que realizaram a coleta do material no Brasil, obtiveram resultados positivos. Pacifico e colaboradores (2016) encontraram diferenças na composição e na atividade de extratos hidroalcoólicos de arruda silvestre nas quatro estações do ano, evidenciando a influência da sazonalidade nesses compostos.

Ao se avaliar seu efeito *in vivo* observa-se diferentes resultados para as administrações. A via intralesional conseguiu diminuir a carga parasitária nos três locais avaliados, coxim plantar, baço e linfonodo, mas aumentou a espessura da pata infectada, a via oral reduziu a espessura da lesão, mas não teve resultado na carga parasitária. Aparentemente o extrato hidroalcoólico recruta macrófagos e gera uma infiltração de leucócitos oriundos de um efeito pró-inflamatório que impede a redução da espessura da lesão ao mesmo tempo que ocorre a diminuição da carga parasitária (PATRÍCIO *et al.*, 2008).

Os macrófagos produzem óxido nítrico que desempenha um papel de controle dos parasitas. Ao se avaliar sua produção, confirma-se o estímulo pró-inflamatório da via intralesional, visto que após o tratamento por meio dessa via com o extrato hidroalcoólico ocorreu a produção de óxido nítrico pelas células dos linfonodos, enquanto a via oral não teve esse efeito (PATRÍCIO *et al.*, 2008).

A atividade do extrato também foi avaliada em modelos profiláticos e terapêuticos em testes *in vitro*, sendo encontrada redução da taxa de infecção para os dois modelos e até mesmo uma melhor atividade que o glucantime (LIMA *et al.*, 2014). Acredita-se que seu mecanismo de ação seja voltado para os macrófagos, por ser o local de proliferação do parasita, e por outros estudos elucidarem esse efeito por meio da produção de óxido nítrico (REIS *et al.*, 2012).

5.3 Mecanismo de ação

Foram testadas teorias a respeito do mecanismo de ação para o óleo essencial de *Chenopodium ambrosioides* L. contra a leishmaniose em apenas três

estudos (MONZOTE *et al.*, 2013; PASTOR *et al.*, 2015; MONZOTE *et al.*, 2018), e observados possíveis mecanismos de ação para o extrato hidroalcoólico em apenas dois estudos (PATRÍCIO *et al.*, 2008; LIMA JUNIOR *et al.*, 2014).

Uma teoria sugere que a ação ocorra através de intermediários radicais centrados no carbono e formados pelo óleo essencial. Para avaliar a concordância do pensamento, foram realizados testes com os agentes quelantes desferroxamina e EDTA, que sequestram íons metálicos e íons de ferro, respectivamente. Os resultados indicam um aumento do IC₅₀ com a utilização dos agentes quelantes, essa diminuição da atividade do óleo essencial na presença dos agentes quelantes indica a importância dos radicais para o efeito terapêutico (MONZOTE *et al.*, 2013).

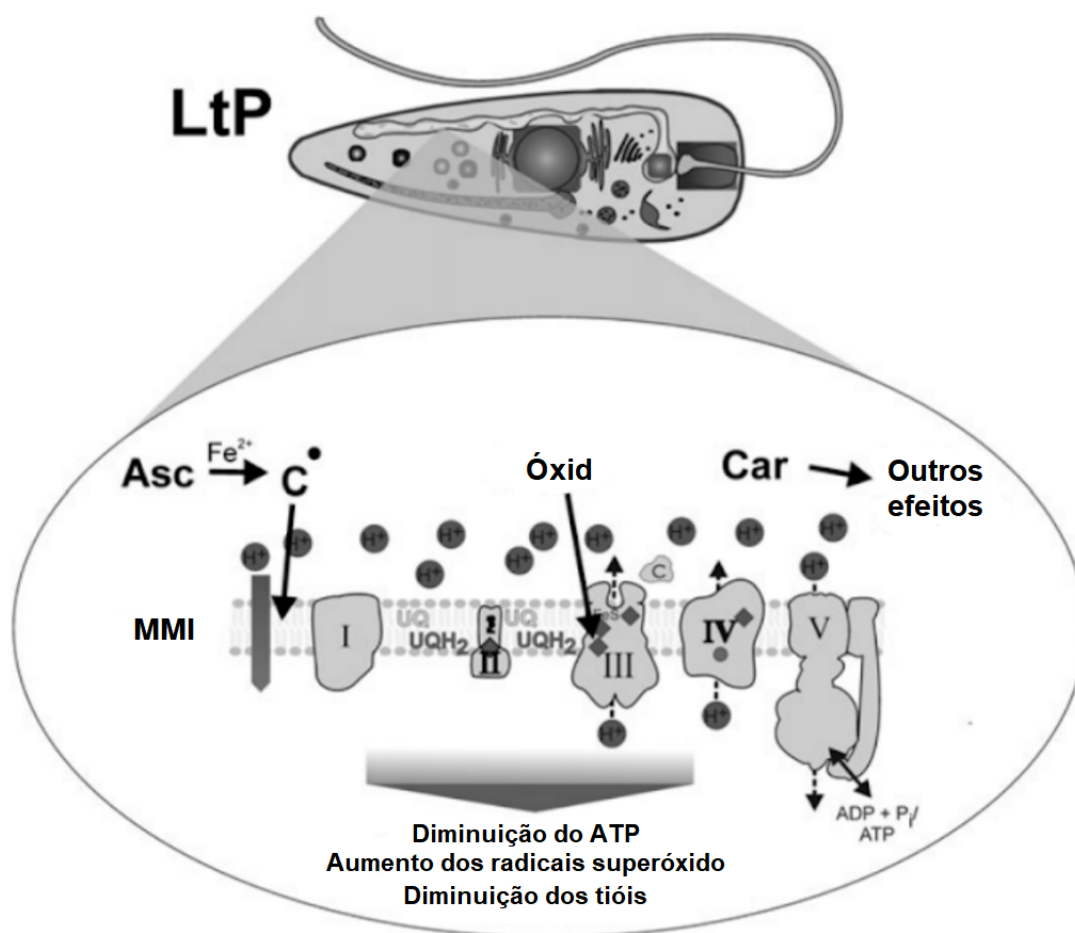
Acredita-se que possa haver um efeito sobre as funções mitocondriais, especificamente na inibição da redução do citocromo C dependente de NADH e succinato, mas ao se analisar em sistemas de frações brutas mitocondriais, o óleo essencial não teve efeito sobre a redução do cromossomo C desencadeada por NADH e succinato. Apesar desses resultados, não se exclui a possibilidade de ação do óleo essencial sobre mitocôndrias de leishmania para acusar a morte do parasita ou contribuir no acúmulo do óleo. Dessa forma, foi medido o Dwm de promastigotas depois de um tratamento com o óleo essencial e os resultados indicam que ocorreu a quebra de Dwm, mas não se sabe se esse efeito é primário do óleo essencial ou surge posteriormente (MONZOTE *et al.*, 2013).

Também foi observado o mecanismo com base nos efeitos do ascaridol sobre as funções mitocondriais, por meio da avaliação do potencial de peroxidação e do grupo sulfidril, medindo o status redox de promastigotas. Foram óbvias alterações no índice redox das células, mas sugere-se que seja decorrente do aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, que levaria a uma disfunção da mitocôndria e perda do Dwm (MONZOTE *et al.*, 2013).

No estudo de Pastor e colaboradores (2015), foi avaliada atividade e a formação de radicais de ascaridol quando em contato com Fe²⁺ na presença do carvacrol e óxido de cariofileno e observou-se que o carvacrol exerce um efeito de sinergismo que aumenta a atividade de ascaridol, provável efeito de redução do ferro que aumentaria sua disponibilidade para atuar sobre o ascaridol.

A figura 6 aborda o mecanismo proposto por Monzote e colaboradores (2018) para atividade do óleo essencial e mostra que a atividade antileishmania envolve a ação dos três principais metabólitos do óleo essencial, mas não descarta outras funções de atividade exercida pelos compostos que aparecem em menor quantidade. No presente mecanismo, o óxido de cariofileno atua inibindo o complexo III das mitocôndrias. O carvacrol atua prejudicando a geração de ATP ao atuar sobre a cadeia transportadora de elétrons; o ascaridol, por uma ativação por ferro, forma radicais superóxido que prejudicam o acoplamento mitocondrial.

Figura 6- Efeito mitocondrial dos principais componentes do óleo essencial sobre promastigotas de *Leishmania tarentolae* (LtP)



Fonte: Adaptada de MONZOTE *et al.*, 2018.

Patrício e colaboradores (2008) observaram uma intensa recrutação celular, especialmente de macrófagos, ao injetar o extrato hidroalcoólico de *Chenopodium*

ambrosioides L. em bolsas de ar estéreis injetadas de forma subcutânea. Além disso, foi observado a redução da carga parasitária com o aumento do óxido nítrico produzido por macrófagos, sugerindo que essa célula seja importante no controle da doença. No entanto, pelos estudos de Lima *et al.*, (2014), a atividade antileishmania do extrato hidroalcoólico também está relacionada a um efeito tóxico as formas amastigotas, pois ocorreu redução da taxa de infecção mesmo ao inibirem a atividade dos macrófagos.

5.4 Considerações importantes

Alguns pontos devem ser considerados nos estudos desta revisão. Dos 10 estudos sobre o óleo essencial de *Chenopodium ambrosioides* L., 8 foram realizados pelo mesmo autor de Cuba, Monzote, e todas as amostras foram extraídas de plantas coletadas em Cuba. Dos 5 estudos sobre o extrato hidroalcoólico, 4 foram de plantas coletadas no Brasil e 1, que não apresentou atividade, de planta coleta em Cuba. Dificultando maiores avaliações sobre a influência da sazonalidade na atividade do *Chenopodium ambrosioides* L. Ademais, todos os estudos *in vivo* foram realizados em camundongos, o que limita maiores conclusões sobre sua atividade em humanos.

6. CONCLUSÃO

A leishmaniose tegumentar é uma doença transmitida pela fêmea do flebotomíneo infectado e endêmica em vários países, mas ainda não conta com um bom tratamento, sendo os medicamentos mais utilizados os antimoniais pentavalentes ou anfotericina B, ambos com muitos efeitos colaterais.

A *Chenopodium ambrosioides* L. é uma espécie usada na medicina popular para o tratamento da leishmaniose e seu óleo essencial e extrato hidroalcoólico demonstraram atividade nos artigos avaliados nesta revisão da literatura, sendo uma alternativa promissora.

Em relação às espécies testadas, os artigos avaliados nesta revisão apontaram que o óleo essencial demonstrou ter atividade contra todas as espécies

que foram testadas, *L. amazonenses*, *L. tarentolae* e *L. infantum*. O extrato hidroalcoólico foi testado apenas para *L. amazonenses* e demonstrou atividade. A via de administração intralesional demonstrou melhores efeitos na administração do óleo essencial e do extrato hidroalcoólico.

Dentre os mecanismos de ação nesta revisão bibliográfica, nos artigos avaliados destacam-se as atividades que efetuam a morte do parasita, sobre as mitocôndrias do parasita e nos macrófagos envolvidos na produção de óxido nítrico, para o mecanismo de ação do mastroz no tratamento da leishmaniose.

O efeito do óleo essencial no tratamento é o mais avançado nas pesquisas, de forma que a ação dos metabólitos, bem como o efeito para cada via de tratamento, é conhecida. Enquanto as pesquisas com o extrato hidroalcoólico não estão bem avançadas e ainda há dúvidas sobre seu mecanismo de ação, assim como pouca avaliação dos seus efeitos *in vivo*.

Contudo, o tratamento da leishmaniose precisa de novas terapias que sejam mais confortáveis ao paciente e a utilização do óleo essencial e extrato de *Chenopodium ambrosioides* L. são fortes candidatos para serem introduzidos no mercado.

REFERÊNCIAS

- ALDAMA, A. *et al.* Leishmaniasis Cutânea Difusa por Leishmania (Viannia) brasiliensis. A propósito de un caso. **An. Fac. Cienc. Méd.** Asunción, v. 53 - N. 2, p. 145-152, 2020. Disponível em: <[Leishmaniasis Cutânea Difusa por Leishmania \(Viannia\) brasiliensis. A propósito de un caso | An. Fac. Cienc. Méd. \(Asunción\);53\(2\): 145-152. 20200800. | LILACS \(bvsalud.org\)](#)>. Acesso em: 02/12/2021.
- AL-KHAYRI, J. M. *et al.* Essential Oil from *Coriandrum sativum*: A review on Its Phytochemistry and Biological Activity. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 28, n. 2, jan. 2023. Disponível em: <[Essential Oil from Coriandrum sativum: A review on Its Phytochemistry and Biological Activity - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 05, jun. 2023.
- ARRUDA, C. *et al.* Occurrence, chemical composition, biological activities and analytical methods on Copaifera genus-A review. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 109, 2019. Disponível em: <[Occurrence, chemical composition, biological activities and analytical methods on Copaifera genus-A review - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 05, jun. 2023.
- BAGLA, V. P. *et al.* Antimicrobial activity, toxicity and selectivity index of two biflavonoids and a flavone isolated from Podocarpus henkelii (Podocarpaceae) leaves. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 14, n. 383, out. 2014. Disponível em: <[Antimicrobial activity, toxicity and selectivity index of two biflavonoids and a flavone isolated from Podocarpus henkelii \(Podocarpaceae\) leaves - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 03, jun. 2023.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
- BEZERRA, J. L. *et al.* Avaliação da atividade leishmanicida in vitro de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 631–637, dez. 2006. Disponível em: <[SciELO - Brasil - Avaliação da atividade leishmanicida in vitro de plantas medicinais Avaliação da atividade leishmanicida in vitro de plantas medicinais](#)>. Acesso em: 30, mar. 2023.
- CAVALLI, R. *et al.* Chapter One - Enhanced Antiviral Activity of Acyclovir Loaded into Nanoparticles. **Methods in enzymology**, v. 509, 2012. Disponível em: <[Enhanced Antiviral Activity of Acyclovir Loaded into Nanoparticles - ScienceDirect](#)>. Acesso em: 26, jun 2023.
- Centers for Disease Control and Prevention- CDC (2017). **Leishmaniasis**. Disponível em: <[CDC - DPDx - Leishmaniasis](#)>. Acesso em: 03 dez. 2021.
- DONKOR, M. N., DONKOR, A. M., MOSOBIL, R. Combination therapy: synergism among three plant extracts against selected pathogens. **BMC research notes**. v. 16, n.1 83. 2023. Disponível em: <[Combination therapy: synergism among three plant extracts against selected pathogens - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 10, jun. 2023.
- FARIA, C. *et al.* **Farmácia Hospitalar**. Porto Alegre: Artmed, 2020.

FIDALGO, M. L. *et al.* Activity of Cuban propolis extracts on *Leishmania amazonensis* and *Trichomonas vaginalis*. **Natural product communications**, v. 6, n. 7, 2011. Disponível em: <[Activity of Cuban propolis extracts on Leishmania amazonensis and Trichomonas vaginalis - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 30, mar. 2023.

FILHO, C. V.; YUNES, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais: conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química Nova**, v. 21, n. 1, p. 99–105, jan. 1998. Disponível em: <[SciELO - Brasil - Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais: conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais: conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade](#)>. Acesso em: 01, jun. 2023.

FIORINI, D. *et al.* Valorizing industrial hemp (*Cannabis sativa* L.) by-products: Cannabidiol enrichment in the inflorescence essential oil optimizing sample pre-treatment prior to distillation. **Industrial Crops and Products**, v. 128, 2019. Disponível em: <[Valorizing industrial hemp \(Cannabis sativa L.\) by-products: Cannabidiol enrichment in the inflorescence essential oil optimizing sample pre-treatment prior to distillation - ScienceDirect](#)>. Acesso em: 05, jun. 2023.

FRANCHINI, R. P. *et al.* Leishmaniasis cutáneo-mucosa: presentación de un caso con compromiso medio-facial / Mucocutaneous leishmaniasis: report of a case with middle facial involvement / Leishmaniasis mucocutânea: apresentação de um caso com o comprometimento mid-facial. **Revista FASO**, Argentina, v. 24, n. 2, p. 56, 2017. Disponível em: <[Leishmaniasis cutáneo-mucosa: presentación de un caso con compromiso medio-facial | Rev. Fed. Argent. Soc. Otorrinolaringol;24\(2\): 58-62. 2017. ilus, tab | LILACS \(bvsalud.org\)](#)>. Acesso em: 03 dez. 2021.

GARCÍA, M. *et al.* Activity of Cuban Plants Extracts against *Leishmania amazonensis*. **ISRN pharmacology**, v. 2012, 2012. Disponível em: <[Activity of Cuban Plants Extracts against Leishmania amazonensis - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 30, mar. 2023.

GOBBO, N.; LOPES, L.; PEPORINE, N. Plantas Medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 374-381, 2007. Disponível em: <[SciELO - Brasil - Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários](#)>. Acesso em: 03, jun. 2023.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. Leishmaniose tegumentar americana. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 1, p. 71–80, jan. 2003. Disponível em: <[SciELO - Brasil - Leishmaniose tegumentar americana Leishmaniose tegumentar americana](#)>. Acesso em: 15, dez. 2021.

KLAASSEN, C.; WATKINS III. J. **Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull (Lange)**. 2. ed. Porto Alegre: Grupo A, 2012.

KLATT, S. *et al.* *Leishmania tarentolae*: Taxonomic classification and its application as a promising biotechnological expression host. **Library of Science**, v. 13, 2019.

Disponível em: <[Leishmania tarentolae: Classificação taxonômica e sua aplicação como hospedeiro promissor de expressão biotecnológica | PLOS Doenças Tropicais Negligenciadas](#)>. Acesso em: 26, jun 2023.

KENNY, B.; PREUSS, C.; MCPHEE, A. ED50. **StatPearls Publishing**. 2022.

Disponível em: <[ED50 - StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 26, Jun 2023.

KIM, J. JESUS, O. Medication Routes of Administration. **StatPearls, StatPearls Publishing**, v. 12, fev. 2023. Disponível em: <[Medication Routes of Administration - StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 01, jun. 2023.

LE BARS, G., *et al.* Oral toxicity of Miglyol 812 in the Göttingen minipig. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 73, n. 3, 2015. Disponível em: <[Oral toxicity of Miglyol 812\(®\) in the Göttingen\(®\) minipig - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 01, jun. 2023.

LIMA JUNIOR, J. A. C. *et al.* INIBIÇÃO DA INFECÇÃO in vitro DE MACRÓFAGOS POR *Leishmania amazonensis* POR EXTRATO E FRAÇÕES DE *Chenopodium ambrosioides* L. **Rev. Ciênc. Saúde**, v. 16, n. 1, p. 46-53, 2014. Disponível em: <[INIBIÇÃO DA INFECÇÃO in vitro DE MACRÓFAGOS POR Leishmania amazonensis POR EXTRATO E FRAÇÕES DE Chenopodium ambrosioides L. | Revista de Ciências da Saúde \(ufma.br\)](#)>. Acesso em: 30, mar. 2023.

MACHÍN, L. *et al.* *Bixa orellana* L. (Bixaceae) and *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants (Amaranthaceae) Essential Oils Formulated in Nanocochleates against *Leishmania amazonensis*. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 24, n. 23, Nov. 2019. Disponível em: <[Bixa orellana L. \(Bixaceae\) and Dysphania ambrosioides \(L.\) Mosyakin & Clemants \(Amaranthaceae\) Essential Oils Formulated in Nanocochleates against Leishmania amazonensis - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 15, abr. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE/BRASIL (2021). **Leishmaniose Tegumentar (LT): o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção**. Disponível em: <[Leishmaniose Tegumentar \(LT\): o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção \(saude.gov.br\)](#)>. Acesso em: 25 nov, 2021.

MOOLA, S.; ORCHARD, A.; VUUREN, S. V. The Antimicrobial and Toxicity Influence of Six Carrier Oils on Essential Oil Compounds. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 28, n. 1, dez. 2022. Disponível em: <[The Antimicrobial and Toxicity Influence of Six Carrier Oils on Essential Oil Compounds - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 03, jun. 2023.

MONZOTE, L. *et al.* 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. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 61, n. 2-3, 2007. Disponível em: <[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 - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 15, abr. 2023.

MONZOTE, L. *et al.* Activity of the essential oil from *Chenopodium ambrosioides* grown in Cuba against *Leishmania amazonensis*. **Chemotherapy**, v. 52, n.3, 2006. Disponível em: <[Activity of the essential oil from *Chenopodium ambrosioides* grown in Cuba against *Leishmania amazonensis* - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 15, abr. 2023.

MONZOTE, L. *et al.* 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. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 61, n. 2-3, 2007. Disponível em: <[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 - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 15, abr. 2023.

MONZOTE, L. *et al.* Antileishmanial activity of essential oil from *Chenopodium ambrosioides* and its main components against experimental cutaneous leishmaniasis in BALB/c mice. **Phytomedicine**. Cuba, v. 21, p. 1048-1052, 2014. Disponível em: <[Antileishmanial activity of essential oil from *Chenopodium ambrosioides* and its main components against experimental cutaneous leishmaniasis in BALB/c mice - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 15 nov. 2021.

MONZOTE, L. *et al.* Combined effect of the essential oil from *Chenopodium ambrosioides* and antileishmanial drugs on promastigotes of *Leishmania amazonensis*. **Rev Inst Med Trop**. São Paulo, v. 49, n. 4, 2007. Disponível em: <[SciELO - Brasil - Combined effect of the essential oil from *Chenopodium ambrosioides* and antileishmanial drugs on promastigotes of *Leishmania amazonensis* Combined effect of the essential oil from *Chenopodium ambrosioides* and antileishmanial drugs on promastigotes of *Leishmania amazonensis*](#)>. Acesso em: 10 nov. 2021.

MONZOTE, L. *et al.* Comparative chemical, cytotoxicity and antileishmanial properties of essential oils from *Chenopodium ambrosioides*. **Nat Prod Commun**. Cuba, v. 6, n. 2, 2011. Disponível em: <[Comparative chemical, cytotoxicity and antileishmanial properties of essential oils from *Chenopodium ambrosioides* - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 20 nov. 2021.

MONZOTE, L. *et al.* Essential oil from *Chenopodium ambrosioides* and main components: activity against *Leishmania*, their mitochondria and other microorganisms. **Exp Parasitol**. Cuba, v. 136, p. 20-26, 2014. Disponível em: <[Essential oil from *Chenopodium ambrosioides* and main components: activity against *Leishmania*, their mitochondria and other microorganisms - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 13 nov. 2021.

MONZOTE, L. *et al.* Interaction of ascaridole, carvacrol, and caryophyllene oxide from essential oil of *Chenopodium ambrosioides* L. with mitochondria in *Leishmania* and other eukaryotes. **Phytotherapy research**, v. 32, n. 9, 2018. Disponível em: <[Interaction of ascaridole, carvacrol, and caryophyllene oxide from essential oil of *Chenopodium ambrosioides* L. with mitochondria in *Leishmania* and other eukaryotes - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 15, abr. 2023.

MOSTAFAVI, M. *et al.* A Novel Niosomal Combination of Selenium Coupled with

Glucantime against *Leishmania tropica*. **The Korean journal of parasitology**, v. 57, n. 1, 2019. Disponível em: <[A Novel Niosomal Combination of Selenium Coupled with Glucantime against Leishmania tropica - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 10, jun. 2023.

MOUTTAKI, T. *et al.* "Molecular diagnosis of cutaneous leishmaniasis and identification of the causative *Leishmania* species in Morocco by using three PCR-based assays." **Parasites & vectors** v. 7, n. 420. Disponível em:<[Molecular diagnosis of cutaneous leishmaniasis and identification of the causative Leishmania species in Morocco by using three PCR-based assays - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 15, dez. 2021.

MURBACK, N. *et al.* Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. **SciELO**, Mato Grosso do Sul, v. 86, n. 1, 2011. Disponível em:<[SciELO - Brasil - Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial realizado no Hospital Universitário de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil](#)>. Acesso em: 03 dez. 2021.

NEITZKE-ABREU, H. *et al.* "Detection of DNA from *Leishmania* (Viannia): accuracy of polymerase chain reaction for the diagnosis of cutaneous leishmaniasis." **PloS one**, v. 8, n. 7, 2013. Disponível em:<[Detection of DNA from Leishmania \(Viannia\): accuracy of polymerase chain reaction for the diagnosis of cutaneous leishmaniasis - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 15 dez. 2021.

OLIVEIRA, R. *et al.* Estudo da interferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Curitiba, v. 16, n. 1, 2006. Disponível em: <[SciELO - Brasil - Estudo da interferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica Estudo da interferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica](#)>. Acesso em: 11 dez. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (2021). **Leishmaniasis**. Disponível em: <[Leishmaniasis \(who.int\)](#)>. Acesso em: 25 nov, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (2021). **Traditional, Complementary and Integrative Medicine**. Disponível em: <[Traditional, Complementary and Integrative Medicine \(who.int\)](#)>. Acesso em: 25 nov, 2021.

Organização Pan-Americana de Saúde-OPAS (2022). **LEISHMANIOSES Informe epidemiológico das Américas**. Disponível em: <[INFORME 2021 PORT_final.cdr \(paho.org\)](#)>. Acesso em: 15, jul. 2023.

PACIFICO, S. *et al.* Influence of harvest season on chemical composition and bioactivity of wild rue plant hydroalcoholic extracts. **Food and Chemical Toxicology**, v. 90, 2016. Disponível em: <[Influence of harvest season on chemical composition and bioactivity of wild rue plant hydroalcoholic extracts - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 03, jun. 2023.

PASTOR, J. *et al.* Combinations of ascaridole, carvacrol, and caryophyllene oxide

against Leishmania. **Acta Trop.** Cuba, v. 145, p. 31-38, 2015. Disponível em: <[Combinations of ascaridole, carvacrol, and caryophyllene oxide against Leishmania - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 19 nov. 2021.

PATRÍCIO, F.J. *et al.* Efficacy of the intralesional treatment with *Chenopodium ambrosioides* in the murine infection by *Leishmania amazonensis*. **J**

Ethnopharmacol. São Luís, v. 115, n. 2, p. 313-319, 2008. Disponível em: <[Efficacy of the intralesional treatment with *Chenopodium ambrosioides* in the murine infection by *Leishmania amazonensis* - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 20 nov. 2021.

PORTILHO, F. L. *et al.* *In loco* retention effect of magnetic core mesoporous silica nanoparticles doped with trastuzumab as intralesional nanodrug for breast cancer.

Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, v. 46, n. 3, 2018. Disponível em: <[In loco retention effect of magnetic core mesoporous silica nanoparticles doped with trastuzumab as intralesional nanodrug for breast cancer - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 10, jun. 2023.

QUEIROZ, A. *et al.* Antileishmanial activity of medicinal plants used in endemic areas in northeastern Brazil. **Evid Based Complement Alternat Med.** Maceió, v. 2014, 2014. Disponível em: <[Antileishmanial activity of medicinal plants used in endemic areas in northeastern Brazil - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 15 nov. 2021.

RAJ, S. *et al.* Review on natural products as an alternative to contemporary anti-leishmanial therapeutics. **J Proteins Proteom.** v. 11, p. 135–158, 2020. Disponível em: <[Review on natural products as an alternative to contemporary anti-leishmanial therapeutics | SpringerLink](#)>. Acesso em: 10, jun. 2023.

RATH, S. *et al.* Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte. **Quim. Nova.** São Paulo, vl. 26, n. 4, p. 554-553, 2003. Disponível em: <[SciELO - Brasil - Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte Antimoniais empregados no tratamento da leishmaniose: estado da arte](#)>. Acesso em: 06 dez. 2021.

REIS, A. S., *et al.* ATIVIDADE LEISHMANICIDA in vitro DE FRAÇÕES DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DAS FOLHAS DE *Chenopodium ambrosioides* L. **Revista De Ciências Da Saúde**, São Luís, v.14 n.2, p. 119-126, jul-dez, 2012.

Disponível em: <[ATIVIDADE LEISHMANICIDA in vitro DE FRAÇÕES DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DAS FOLHAS DE *Chenopodium ambrosioides* L. | Revista de Ciências da Saúde \(ufma.br\)](#)>. Acesso em: 01, jun. 2023.

RIBEIRO, S.; BONILLA, M. O. H.; LUCENA, E. M. P. Influência da sazonalidade e do ciclo circadiano no rendimento e composição química dos óleos essenciais de *Croton* spp. da Caatinga. **Iheringia, Série Botânica**, v. 73, n. 1, p. 31-38, 2018. Disponível em: <[Influência da sazonalidade e do ciclo circadiano no rendimento e composição química dos óleos essenciais de *Croton* spp. da Caatinga | Iheringia, Série Botânica. \(emnuvens.com.br\)](#)>. Acesso em: 03, jun. 2023.

ROLDAN, J. *et al.* *Leishmania tarentolae*: A new frontier in the epidemiology and control of the leishmaniases. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 69. 2022. Disponível em: <[Leishmania tarentolae: A new frontier in the epidemiology and](#)

control of the leishmaniasis - Mendoza-Roldan - 2022 - Transboundary and Emerging Diseases - Wiley Online Library>. Acesso em: 26, Jun 2023.

SANTANA, Bárbara. **Estudo comparativo da arginase em Leishmania (Leishmania) amazonensis, L. (Viannia) braziliensis e L. (L.) infantum**. 2019. 55 f. Dissertação (Mestrado em Parasitologia)- Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019. Disponível em: <[barbara_dissertação finalizado.pdf \(ufmg.br\)](#)>. Acesso em: 26, jun 2023.

SCHOBER, A. L.; PETERSON, D. G. Flavor Release and Perception in Hard Candy: Influence of Flavor Compound-Flavor Solvent Interactions. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 9. 2004. Disponível em: <[Flavor Release and Perception in Hard Candy: Influence of Flavor Compound-Flavor Solvent Interactions | Journal of Agricultural and Food Chemistry \(acs.org\)](#)>. Acesso em: 05, jun. 2023.

SILVA, S. T. *et al.* Potent In Vitro Antiproliferative Synergism of Combinations of Ergosterol Biosynthesis Inhibitors against Leishmania amazonensis. **Antimicrobial agents and chemotherapy**. v. 59, n.10, 2015. Disponível em: <[Potent In Vitro Antiproliferative Synergism of Combinations of Ergosterol Biosynthesis Inhibitors against Leishmania amazonensis - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 10, jun. 2023.

SHOYAIB, A. A; ARCHIE, S.R.; KARAMYAN, V.T. Intraperitoneal Route of Drug Administration: Should it Be Used in Experimental Animal Studies?. **Pharm Res**. v. 37, n. 12, 2020. Disponível em: <[Intraperitoneal Route of Drug Administration: Should it Be Used in Experimental Animal Studies? - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 01, jun. 2023.

SIMÕES, C. *et al.* **Farmacognosia do produto natural ao medicamento**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SIQUEIRA-BATISTA, R. *et al.* **Parasitologia fundamentos e prática clínica**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.

SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY J. Antimony toxicity. **Int J Environ Res , n. Public Health**. Varanasi, v. 7, n. 12, p. 4267-4277, 2010. Disponível em:<[Antimony toxicity - PubMed \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 06 dez. 2021.

TIETZE, Corinna. **The impact of ascaridol on human monocyte-derived dendritic cells and on the monocytic leukemia cell line THP-1**. 2008. 81 f. Dissertação (Doutorado em Ciências). Universität Trier, Trier, 2008. Disponível em: <[Microsoft Word - Diss CTietze Druck end 160708.doc \(hbz-nrw.de\)](#)>. Acesso em: 05, jun. 2023.

VALE, E. C. S.; FURTADO, T. Leishmaniose tegumentar no Brasil: revisão histórica da origem, expansão e etiologia. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 4, 2005. Disponível em: <[SciELO - Brasil - Leishmaniose tegumentar no Brasil: revisão histórica da origem, expansão e etiologia](#)>. Acesso em: 13 dez. 2021.

ZHONG H. *et al.* Effect of exposure routes on the relationships of lethal toxicity to rats from oral, intravenous, intraperitoneal and intramuscular routes. **Regulatory**

Toxicology and Pharmacology, v. 73, n. 2, nov. 2015. Disponível em: <Effect of exposure routes on the relationships of lethal toxicity to rats from oral, intravenous, intraperitoneal and intramuscular routes - PubMed (nih.gov)>. Acesso em: 05, jun. 2023.