

Plantas leishmanicidas da Amazônia Brasileira: uma revisão

Leishmanicidal plants from Brazilian Amazonia: a review

DOI 10.5935/2446-4775.20160026

¹SILVA, Thiago F.;^{1,2}OLIVEIRA, Alaíde B. de*.

¹UFPA, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Belém, PA, Brasil.

²UFMG, Faculdade de Farmácia, Belo Horizonte, MG, Brasil.

*Correspondência: alaidebraga@terra.com.br

Resumo

As leishmanioses constituem grave problema de saúde pública, ocorrendo em 98 países. O Brasil é responsável pela, quase, totalidade dos casos notificados de Leishmaniose Visceral (LV) nas Américas, e a doença está em processo de urbanização. A Leishmaniose Tegumentar (LT) também apresenta ampla distribuição mundial. No Brasil, a região Norte possui o maior número de casos confirmados, a maioria deles causados por *Leishmania (L.) amazonensis*. Os fármacos de primeira escolha para o tratamento das leishmanioses são derivados do antimônio pentavalente (Sb⁵⁺), como o glucantime, o mais utilizado no Brasil. Fármacos antimoniais apresentam vários efeitos adversos, além disso, nos últimos anos, o problema agravou com o surgimento de resistência dos parasitos a estes medicamentos. A necessidade de novos fármacos leishmanicidas eficazes vem despertando o interesse em pesquisas de plantas utilizadas para este fim em países endêmicos, levando ao reconhecimento de produtos naturais ativos, os quais podem representar marcadores químico-biológicos para o desenvolvimento de fitoterápicos eficazes e seguros, novos fármacos ou protótipos para a síntese de substâncias químicas potencialmente ativas. O objetivo da presente revisão é destacar os trabalhos publicados sobre plantas leishmanicidas da Amazônia Brasileira e motivar um maior interesse para pesquisas na área.

Palavras-chave: Plantas medicinais. Amazônia Brasileira. Leishmaniose. Plantas leishmanicidas. Produtos naturais.

Abstract

Leishmaniasis is a serious public health problem, occurring in 98 countries. Brazil is responsible for almost all notified cases of Visceral Leishmaniasis (VL) in the Americas, and the disease is in the process of urbanization. Tegumentary Leishmaniasis (TL) also has a wide distribution worldwide. In Brazil, the Northern

region has the highest number of confirmed cases, most of them caused by *Leishmania (L) amazonensis*. The drugs of first choice for the treatment of leishmaniasis are derived from pentavalent antimony (Sb5 +), such as glucantime, the most widely used in Brazil. Antimonial drugs have several adverse effects; moreover, in recent years, the problem has worsened with the emergence of parasite resistance to these drugs. The need for new effective leishmanicidal drugs has aroused interest in the research of plants used for this purpose in endemic countries, leading to the recognition of active natural products, which may represent chemical-biological markers for the development of effective and safe herbal medicines, new drugs Or prototypes for the synthesis of potentially active chemicals. The objective of the present review is to highlight the published works on leishmanicidae plants of the Brazilian Amazon and motivate a greater interest for researches in the area.

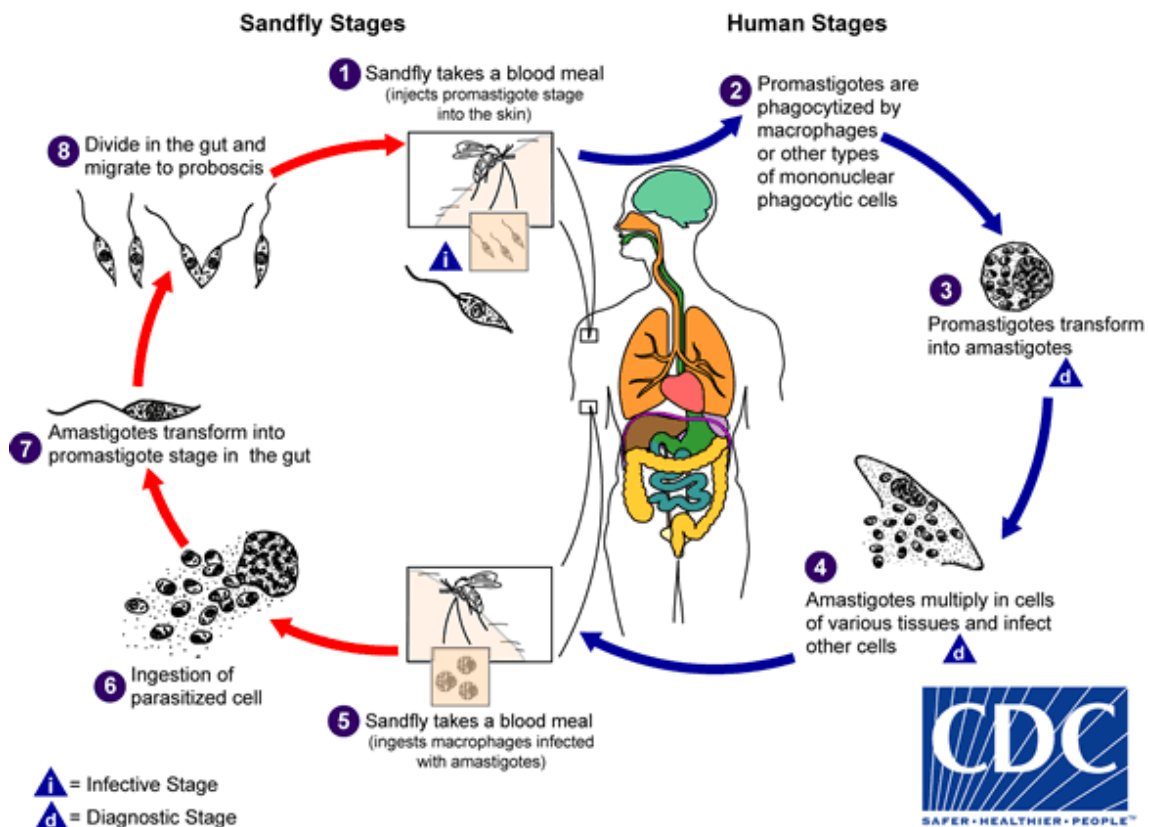
Keywords: Medicinal plants. Brazilian Amazonia. Leishmaniasis. Leishmanicidal. plants. Natural products.

Introdução

As leishmanioses constituem grave problema de saúde pública. Estima-se uma prevalência global de 14 milhões de casos em 98 países, dos quais 79 países são considerados em desenvolvimento e, aproximadamente, 350 a 400 milhões de pessoas estejam em risco de sofrerem infecção pelos parasitos. A incidência anual é de 1,5 a 2,0 milhões de casos (ALVAR, YACTAYO e BERN, 2006; WHO 2010).

As leishmanioses são causadas por protozoários da ordem Kinetoplastida, da família Trypanosomatidae, gênero *Leishmania*. A *Leishmania* é um parasito intracelular obrigatório das células do sistema monocítico mononuclear fagocitário, com duas formas principais: uma flagelada, chamada promastigota, encontrada no inseto vetor, e a outra, sem flagelo aparente, a amastigota, que é observada nos tecidos dos hospedeiros mamíferos. O parasito é transmitido para os hospedeiros vertebrados por flebotomíneos (Díptera: Psychodidae), que são insetos alados dos gêneros *Lutzomyia* (no Novo Mundo), e *Phlebotomus* nas demais regiões geográficas (BATES, 2008; LAINSON e SHAW, 2005). Representação do ciclo vital de *Leishmania* sp (FIGURA 1).

Basicamente, as leishmanioses podem se apresentar em duas formas clínicas: Leishmaniose Visceral (LV), que atinge os órgãos internos, Leishmaniose Tegumentar (LT), que se subdivide em Leishmaniose Cutânea (LC), que atinge a pele e a Leishmaniose Cutâneo-Mucosa (LCM), as mucosas e a pele. No Brasil existem as três formas: A Leishmaniose Visceral (LV), a mais perigosa das leishmanioses, tem caráter sistêmico e afeta, principalmente, órgãos como fígado, baço e medula óssea, se não tratada, leva a óbito em 90% dos casos; e atinge principalmente crianças menores de 10 anos. A Leishmaniose Cutânea (LC), a mais comum, é caracterizada pelo aparecimento de lesões no local da infecção, as quais são indolores, com bordas bem definidas, base eritematosa e fundo avermelhado. Por fim, a Leishmaniose Cutâneo-Mucosa (LCM) causa lesões destrutivas localizadas na mucosa, em geral nas vias aéreas superiores (ALVES et al., 2013; BRASIL, 2014b; WHO, 2010).

FIGURA 1. Ciclo vital de *Leishmania* sp.

1. Durante o repasto sanguíneo, vetores (flebotomíneos) infectados injetam promastigotas, pelo proboscis, na pele de humanos, durante o repasto sanguíneo. 2. Promastigotas são fagocitadas por macrófagos e outras células fagocíticas e nestas células se transformam em amastigotas. 4. Amastigotas se multiplicam e infectam outras células fagocíticas. 5,6. Flebotomíneos se infectam ao ingerir células infectadas de humanos (ou animais) durante o repasto sanguíneo. 7,8. Nos vetores, as amastigotas se transformam em promastigotas, se dividem, migram para o proboscis e serão injetados em humanos (ou animais), reiniciando-se o ciclo. (Adaptado de "Centers for Disease Control and Prevention" (CDC) (2016), com permissão. <<http://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>>).

A Leishmaniose Visceral (LV) é considerada uma doença negligenciada associada à pobreza extrema, sendo endêmica em 98 países. Atinge pessoas no mundo todo, principalmente na África, Ásia e América Latina, com ocorrência de até 400 mil novos casos por ano. Dentre os acometidos, cerca de 59.000 evoluem para o óbito, o que torna a LV a segunda doença mais grave, causada por protozoário, número menor somente aqueles apresentados pela malária. Em razão das mortes prematuras, horas de trabalho perdidas, gastos com tratamentos, dentre outros efeitos deletérios causados por essa enfermidade sobre uma população, a Organização Mundial da Saúde (OMS) coloca a LV como a 9ª doença infecciosa mais importante do mundo (DESJEUX, 2004; WHO, 2010).

No Brasil, a Leishmaniose Visceral (LV) é causada por *L. (L.) infantum* (sinonímia *L. chagasi*), sendo *Lutzomyia longipalpis* o principal transmissor do parasito, e o cão doméstico (*Canis familiaris*), o mais

importante reservatório (LAINSON e SHAW, 2005; WHO, 2010). O Brasil é responsável pela, quase, totalidade dos casos notificados de LV na Américas, respondendo por cerca de 90% dos registros no continente, e 22 das 27 Unidades Federadas, apresentam casos autóctones (BRASIL, 2014b). A doença está em processo de urbanização, com aumento de cerca de 600% no número de cidades com mais de cem mil habitantes que apresentam mais de 10 casos de LV/ano, na comparação entre os anos de 1980-1989 (7) e 2000-2009 (41). Entre os anos de 1990 a 2011, a LV apresentou, em média, incidência de 2 casos/100.000 habitantes, 3616 casos e letalidade de 6,1%. Em média, ocorrem de 200 a 300 óbitos/ano, com significativo aumento da letalidade, mesmo com avanços médicos importantes e desenvolvimento de diretrizes específicas para os casos mais graves de LV (BRASIL, 2014a; COSTA, 2008).

Em razão das características epidemiológicas e do conhecimento, ainda insuficiente sobre os vários elementos que compõem a cadeia de transmissão da LV no Brasil, associado a questões de ordem operacional, as estratégias de controle desta endemia têm se mostrado pouco efetivas. Estas estratégias estão centradas no diagnóstico e no tratamento precoce dos casos humanos, assim como, na redução da população de flebotomíneos vetores, na eliminação dos reservatórios domésticos e nas atividades de educação em saúde (BRASIL, 2014b).

A Leishmaniose Tegumentar (LT) também tem ampla distribuição mundial, assim como no continente Americano, onde é denominada Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). Há registro de casos desde o sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina, com exceção do Chile e Uruguai. Dos cerca de 1,5 milhão de novos casos por ano no mundo, o Brasil notificou, em média, 23.274 casos nos últimos seis anos. Esse número coloca o Brasil entre os dez países responsáveis, por mais de 90%, de todos os casos de LT notificados no mundo (SINAN/SVS/MS, 2013; WHO, 2010).

No Brasil, desde 2003, são notificados casos autóctones de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) em todos os Estados da Federação, tendo na região Norte o maior número de casos confirmados, com registro de 233.638 casos entre os anos de 1990 e 2013, a maioria deles causados por *L. (L.) amazonensis* e, nas últimas décadas, análises epidemiológicas da LTA têm sugerido mudanças no padrão de transmissão da doença. Inicialmente considerada zoonose de animais silvestres, que acometia ocasionalmente pessoas em contato com as florestas, a LTA começou a ocorrer em zonas rurais e periurbanas (BRASIL, 2007; WHO, 2010).

Oito espécies dermatrópicas de *Leishmania* já foram identificadas no Brasil como agentes etiológicos da leishmaniose tegumentar americana (LTA), sendo as mais importantes *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* e *L. (L.) amazonensis* e, mais recentemente, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) shawi*, e *L. (V.) lindenbergi* foram descritas em Estados das regiões Norte e Nordeste, porém com pouca importância epidemiológica. As principais espécies de insetos envolvidas na transmissão da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) no Brasil são: *Lutzomyia flaviscutellata*, *L. whitmani*, *L. umbratilis*, *L. intermedia*, *L. wellcome* e *L. migonei*. Os reservatórios mais importantes do parasito, primariamente silvestres, são roedores, marsupiais, edentatus e canídeos (BRASIL, 2007; LAINSON e SHAW, 2005).

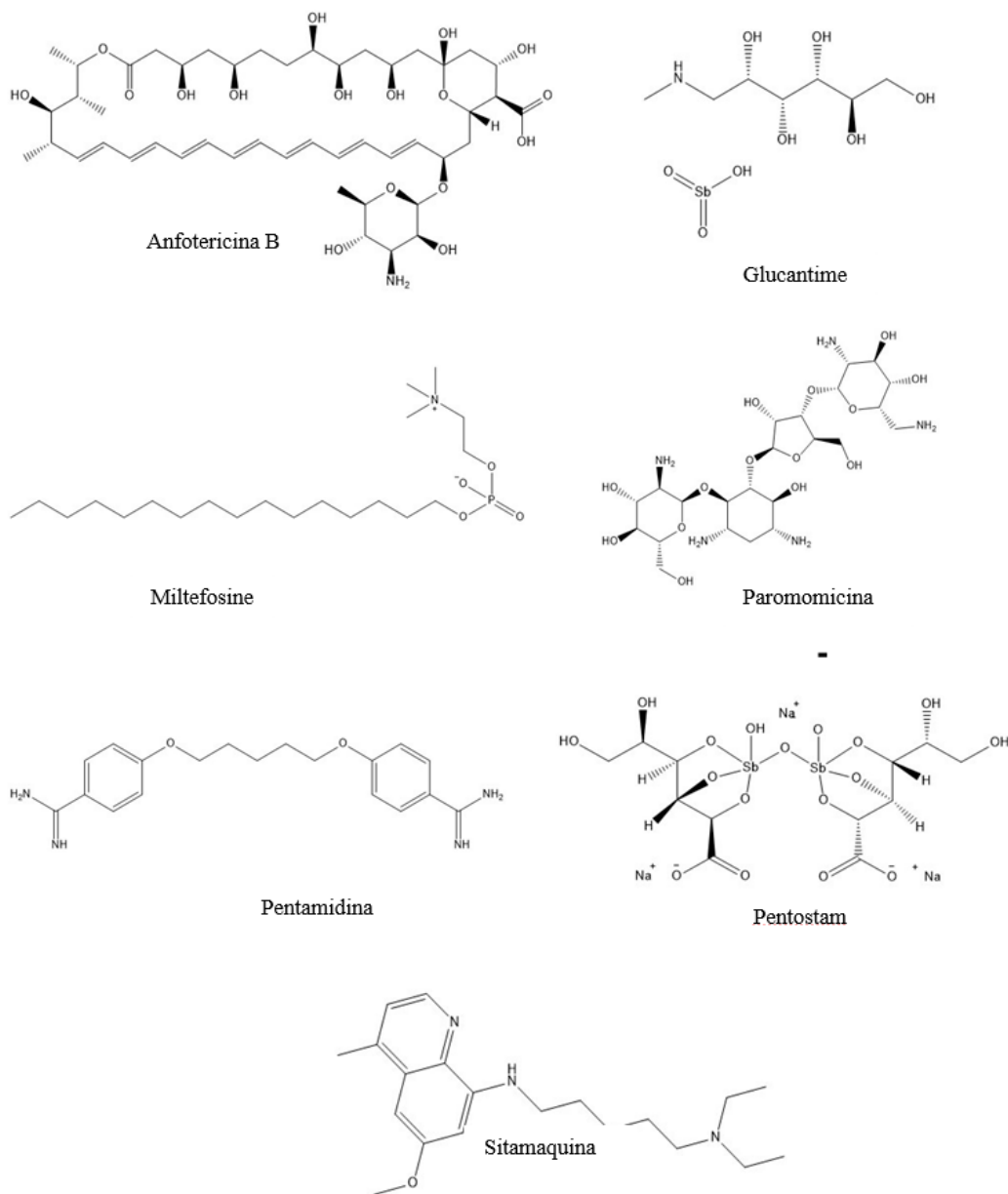
As características epidemiológicas da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA), a diversidade de agentes etiológicos, reservatórios, vetores e ecossistemas, aliados ao conhecimento, ainda insuficiente sobre vários aspectos da sua epidemiologia, tornam complexo e difícil o estabelecimento de um programa de controle eficaz para essa endemia (BRASIL, 2007; SILVEIRA, LAINSON e CORBETT, 2004).

Embora não seja fatal, a LTA é uma das afecções dermatológicas mais importantes pelo risco de ocorrência de deformidades que pode produzir no ser humano, e por ser estigmatizante para o doente, com reflexos no campo social e econômico. Por isso, a doença deve ser tratada para acelerar a cura, reduzir as lesões e prevenir a disseminação do parasito ou as recaídas, reduzindo assim a morbidade (BRASIL, 2007; SILVEIRA, LAINSON e CORBETT, 2004; WHO, 2010).

A principal medida de controle de todas as formas de leishmanioses no homem continua sendo a quimioterapia. Os fármacos de primeira escolha são derivados do antimônio pentavalente (Sb^{5+}), como o antimoniato de *N*-metilglucamina (glucantime), o mais utilizado no Brasil. Outros leishmanicidas são pentostam, pentamidina, miltefosina, paromomicina e sitamaquina. A anfotericina B, um antibiótico isolado de *Streptomyces nodosus* constitui uma segunda linha para tratamento de leishmaniose. Nanoformulações da anfotericina B estão disponíveis para tratamento da Leishmaniose Visceral (LV), mas seu uso é limitado devido seu alto custo (BRASIL, 2007; 2014b; LEMKE, KINDERLEN e KAYSER, 2005; SEIFERT, 2011; WHO, 2010).

A ampla utilização do glucantime, às vezes incontrolada, levou à seleção de linhagens que apresentam mecanismos de resistência a esses medicamentos. Os relatos de pacientes não responsivos às drogas têm aumentado vertiginosamente, seja devido a essa seleção ou à imunossupressão, causada principalmente pela coinfeção com o HIV. Como exemplo, cita-se o Estado de Bihar, na Índia, onde cerca de 70% dos casos de Leishmaniose Visceral (LV) não respondem mais aos tratamentos à base de Sb^{5+} . Da mesma forma, o Brasil tem enfrentado dificuldades para tratar uma parcela importante dos casos de LV e LTA, em razão da resistência ao glucantime (BRASIL, 2007; 2014b; WHO, 2010). As estruturas químicas dos fármacos leishmanicidas são mostradas na **(FIGURA 2)**.

FIGURA 2. Fármacos leishmanicidas



Devido ao recrudescimento da endemia, a alta taxa de morbimortalidade, por afetar desproporcionalmente populações pobres e marginalizadas, aliado ao surgimento de parasitos resistentes e ao caráter oportunista da doença em pacientes com HIV/AIDS e outras condições imunossupressoras, a OMS considera o controle da Leishmaniose Visceral (LV) como prioridade máxima. Por isso, tem realizado importante esforço ao longo das últimas décadas, incentivando e financiando pesquisas que viabilizem avanços nas áreas de diagnóstico, controle e tratamento, quer seja para a descoberta de novos produtos, fármacos e formulações,

vacinas ou técnicas, e pela melhora na qualidade das metodologias diagnósticas e de tratamento já existentes (WHO, 2010).

Plantas, microrganismos e organismos marinhos constituem fontes valiosas de novos fármacos, sendo responsáveis direta ou indiretamente por 63% das novas moléculas aprovadas como agentes terapêuticos, no período de 01/1981 a 12/2010 (NEWMAN e CRAGG, 2012). Dentre os produtos naturais de origem vegetal de interesse pelo seu potencial para a terapêutica da leishmaniose, destacam-se os alcaloides de diferentes classes estruturais. A klugina, por exemplo, isolada de *Psychotria klugi*, apresentou alta atividade (CI_{50} 0,40 $\mu\text{g/mL}$) contra *L. donnovani* e foi praticamente não citotóxica para as células VERO (MUHAMMAD et al., 2003). De *Sarcococca hookeriana*, planta do Nepal, foram isolados 17 alcaloides esteroidais um dos quais com alta atividade *in vitro* em *L. major* (CI_{50} 0,20 $\mu\text{g/mL}$), próximo à anfotericina B (CI_{50} 0,12 $\mu\text{g/mL}$) (RAHMAN et al., 2008). Outros dois alcaloides, chimanina D e 2-n-propilquinolina, reduziram entre 87 e 99% a carga parasitária no fígado de animais infectados por *L. donovani* (FOURNET et al., 1993). (El-On, JACOBS e WEINRAUCH, 1988).

As quinonas, outra classe de produtos naturais com ampla diversidade estrutural e distribuição na natureza, possuem variados efeitos, destacando-se, dentre muitas, as propriedades microbicida, tripanossomicida, virucida, antitumoral e inibitória de sistemas celulares reparadores, processos nos quais atuam de diferentes formas. As naftoquinonas, como o lapachol, de ocorrência frequente em plantas superiores do gênero *Handroanthus* Mattos (sinonímia *Tabebuia*, Bignoniaceae), e seus análogos semissintéticos e totalmente sintéticos destacam-se por possuírem ação antimicrobiana antiviral, antiinflamatória, antineoplásica e antiulcerante (SILVA, FERREIRA e SOUZA, 2003).

A necessidade de novos fármacos leishmanicidas eficazes vem despertando o interesse em pesquisas de plantas utilizadas para este fim em países endêmicos, levando ao reconhecimento de produtos naturais ativos, como discutidos no item anterior, os quais podem representar marcadores químico-biológicos para o desenvolvimento de fitoterápicos eficazes e seguros, novos fármacos ou protótipos para a síntese de entidades químicas potencialmente ativas (OLIVEIRA et al., 2009). Neste sentido, o levantamento bibliográfico sobre plantas leishmanicidas, isto é, espécies vegetais já avaliadas quanto à atividade anti-leishmania, é de particular interesse (PATIL, PATIL e KSHIRSAGAR, 2012; SINGH et al., 2014). Nos últimos anos foi demonstrada a atividade de várias plantas contra parasitos do gênero *Leishmania*, dentre as quais *Kalanchoe pinnata*, *Plumbago scandens*, *Physalis angulata*, *Piper aduncum*, *Tabernaemontana australis* e *Phyllanthus amarus*. Considera-se que estas poderão servir de base para o desenvolvimento de formulações de fitoterápicos para o tratamento de leishmanioses e representam oportunidades para a inovação em medicamentos a partir da biodiversidade brasileira (OLIVEIRA, GILBERT e VILLAS BÔAS, 2014).

Uma ampla revisão sobre produtos naturais leishmanicidas relata 340 substâncias obtidas a partir de diferentes espécies vegetais, entre 2002 – 2011. Esta revisão relata também a síntese e estudos de relações estrutura-atividade anti-leishmania de 476 substâncias sintéticas, muitas das quais tiveram produtos naturais como modelos. O artigo inclui, ao todo, 816 substâncias leishmanicidas e 465 referências bibliográficas (HUSSAIN et al., 2014).

A presente revisão tem como foco trabalhos publicada sobre plantas leishmanicidas da Amazônia Brasileira (Amazônia Legal), isto é, plantas que ocorrem e/ou foram coletadas em regiões dos estados que constituem a Amazônia Brasileira e que foram avaliadas quanto à sua atividade anti-*Leishmania*. O objetivo é destacar o elevado potencial da biodiversidade vegetal da região e motivar um maior interesse de pesquisas neste tema. É importante chamar a atenção para o fato de que, embora o foco sejam plantas da Amazônia Brasileira, importantes informações podem ser encontradas em trabalhos realizados com plantas de outros países da Bacia Amazônica da América do Sul (Peru, Colômbia, Venezuela, Equador, Bolívia, Guiana, Suriname e Guiana Francesa), muitos dos quais certamente incluem espécies vegetais que também ocorrem no Brasil.

Metodologia

Para a realização desta revisão seguiu-se um roteiro no qual, primeiramente, foi definido o tema a ser pesquisado, a saber, plantas com atividade leishmanicida. Em seguida foi determinado como critério de seleção que as plantas fossem de origem amazônica, tendo sido coletadas na Amazônia Brasileira.

A pesquisa bibliográfica foi conduzida, entre janeiro e março de 2016, nas bases de dados Web of Science, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico. Os grupos de palavras-chave usados para pesquisa foram:

- Leishmanicidal, amazonian plant;
- Anti-Leishmania, amazon, plant;
- Leishmania, plant;
- Leishmania amazonensis, plant e
- Leishmaniasis, plant.

Dos 92 artigos obtidos por meio de pesquisa, após excluirmos as duplicatas, 22 foram selecionados por atenderem aos critérios previamente estabelecidos.

Resultados e Discussão

A pesquisa bibliográfica sobre atividade leishmanicida de plantas da Amazônia Brasileira apontou 22 artigos, compreendendo a avaliação de 31 espécies, com resultados apresentados na (TABELA 1).

TABELA 1. Dados sobre plantas leishmanicidas da Amazônia Brasileira

Nome científico Família Nome Popular	Parte da planta Extrato Substância	Espécie de <i>Leishmania</i>	Metodologia	Resultado	Referência (Instituição)
<i>Annona foetida</i> Annonaceae	Cascas Hexano	<i>L. guyanensis</i> <i>L. braziliensis</i>	PRO, MO	Cl ₅₀ 42,7 µg/mL	Costa et al., 2006 (UFAM)
	Cascas CH ₂ Cl ₂	<i>L. guyanensis</i> <i>L. braziliensis</i>	PRO, MO	Cl ₅₀ 2,7 µg/mL Cl ₅₀ 23 µg/mL	
	Cascas MeOH	<i>L. guyanensis</i> <i>L. braziliensis</i>	PRO, MO	Cl ₅₀ 9,1 µg/mL Cl ₅₀ 24,3 µg/mL	
	Annomontina Liriodenina	<i>L. braziliensis</i>	PRO, MO	Cl ₅₀ 10,7 µg/mL Cl ₅₀ 18 µg/mL	
<i>Annona foetida</i> Annonaceae	Folhas Óleo essencial	<i>L. amazonensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. chagasi</i> <i>L. guyanensis</i>	PRO, MO	Cl ₅₀ 16,2 µg/mL Cl ₅₀ 9,9 µg/mL Cl ₅₀ 27,2 µg/mL Cl ₅₀ 4,1 µg/mL	Costa et al., 2009 (UFAM)
<i>Copaifera martii</i> Fabaceae Copaíba	Seiva Óleo	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO	Cl ₅₀ 14 µg/mL	Santos et al., 2008 (UEL - PR)*
<i>Copaifera martii</i> Fabaceae Copaíba	Seiva Óleo	<i>L. amazonensis</i>	<i>In vivo</i> BALB/c Micronúcleo Morfologia por ME	Redução lesão: 75% Não genotóxico a 2000 mg/kg Alterações	Santos et al., 2011 (UEL - PR)*
<i>Copaifera multijuga</i> Fabaceae Copaíba	Seiva Óleo	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO	Cl ₅₀ 10 µg/mL	Santos et al., 2008 (UEL - PR)*
<i>Copaifera officinalis</i> Fabaceae Copaíba	Seiva Óleo	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO	Cl ₅₀ 20 µg/mL	
<i>Copaifera paupera</i> Fabaceae Copaíba	Seiva Óleo	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO	Cl ₅₀ 11 µg/mL	
<i>Copaifera reticulata</i> Fabaceae Copaíba	Seiva Óleo	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO AM, MO Citotoxicidade MM	Cl ₅₀ 5 µg/mL Cl ₅₀ 20 µg/mL CC ₅₀ 40 µg/mL	
<i>Combretum leprosum</i> Combretaceae	Fruto EtOH 3β,6β,16β- trihidroxilup- 20(29)-eno	<i>L. amazonensis</i>	PRO,MO	Cl ₅₀ 24,8 µg/mL Cl ₅₀ 3,3 µg/mL	Teles et al., 2011 (IPEPATRO- RO)
<i>Croton cajucara</i> Euphorbiaceae Sacaca	Folhas Óleo essencial Linalol	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO	Cl ₅₀ 0,008 µg/mL Cl ₅₀ 0,004 µg/mL	Rosa et al., 2003 (UFRJ)*

<i>Croton cajucara</i> Euphorbiaceae Sacaca	Cascas Hexano/MeOH <i>Trans</i> - desidrocrotonina	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO AM, MO Citotoxicidade MM	CI ₅₀ 12,07 µg/mL CI ₅₀ 0,28 µg/mL Viabilidade a 100µg/mL: 100%	Lima et al., 2015 (UFRJ)*
<i>Dichorisanthra sp</i> Commelinaceae	Folhas EtOH 70%	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO	CI ₅₀ 32,9 µg/mL	Bezerra et al., 2006 (UFMA)
<i>Garcinia brasiliensis</i> Clusiaceae	Frutos EtOH Fukugetina	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO	CI ₅₀ 15 µg/mL CI ₅₀ 3,2 µg/mL	Pereira et al. 2010 (UNIFAL-MG)*
<i>Gustavia elliptica</i> Lecythidaceae	Entrecasca Hexano	<i>L. braziliensis</i>	PRO, MO	CI ₅₀ 17 µg/mL	Almeida et al., 2011 (UFAM)
	Entrecasca CHCl ₃	<i>L. braziliensis</i> <i>L. guyanensis</i>	PRO, MO	CI ₅₀ 6,4 µg/mL CI ₅₀ 7,7 µg/mL	
	Entrecasca MeOH	<i>L. braziliensis</i>	PRO, MO	CI ₅₀ 10 µg/mL	
<i>Himatanthus sucuba</i> Apocynaceae Sucuba	Látex <i>n</i> -Butanol	<i>L. amazonensis</i>	AM, MO Citotoxicidade MM, XTT Produção de NO e citocinas <i>In vivo</i> - BALB/c	Inibição a 100 µg/mL: 75 % Viabilidade a 100µg/mL: 82% Estímulo NO e TNF-α Inibição TGF- β Inibição da parasitemia: 74%	Soares et al., 2010 (UFRJ)*
<i>Julocroton triqueter</i> Euphorbiaceae	Folhas EtOH 70%	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO	CI ₅₀ 29,5 µg/mL	Bezerra et al., 2006 (UFMA)
<i>Physalis angulata</i> Solanaceae	Fisalinas B, D, F e G	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO	CI ₅₀ 6,7 µM; 30,5 µM; 1,4 µM; 9,2 µM	Guimarães et al., 2010 (Fiocruz - BA)*
<i>Physalis angulata</i> Solanaceae	Caule EtOH	<i>L. amazonensis</i> (1) <i>L. braziliensis</i> (2)	PRO, MO AM, MO Ames Genotoxicidade Micronúcleo Citotoxicidade MM	CI ₅₀ 5,35 ± 2,50 µg/mL (1) CI ₅₀ 4,50 ± 1,17 µg/mL (2) CI ₅₀ 1,23 ± 0,11 µg/mL (1) IM: < 2 Toxicidade não significativa Viabilidade a 3,7 µg/mL: 91,8%	Nogueira et al., 2013 (Fiocruz, BA)*
<i>Physalis angulata</i> Solanaceae	Raízes EtOH 70%	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO AM, MO	CI ₅₀ 39,5 ± 5,1 µg/mL	Silva et al., 2015

			ME Citotoxicidade MM	Cl ₅₀ 43,3 ± 10,1 µg/mL Alterações morfológicas Não citotóxico entre 10 e 400 µg/mL	(UFPA)
<i>Piper carnicconnectivum</i> Piperaceae Pimenta longa	Raízes DCPC	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO Citotoxicidade MM	Cl ₅₀ 4,4 µg/mL CC ₅₀ 129 µg/mL	Paes- Gonçalves et al., 2012 (Fiocruz - RO)
<i>Piper tuberculatum</i> Piperaceae Pimenta longa	Fruto EtOH TMPP	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO	Cl ₅₀ 145 µg/mL	Ferreira et al., 2010 (Fiocruz - RO)
<i>Stachytarpheta cayennensis</i> Verbenaceae Gervão	Folhas EtOH 70%	<i>L. amazonensis</i> <i>L. braziliensis</i>	PRO, MO	Cl ₅₀ 382,5 µg/mL Cl ₅₀ 73,7 µg/mL	Moreira et al., 2007 (UNICEUMA - MA)
<i>Syzygium cumini</i> Myrtaceae Jambolão	Folhas Óleo essencial	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MTT AM, MO Citotoxicidade: Hemácias MM Ativ. Imunomodulatór ia	Cl ₅₀ 49,3 µg/mL Cl ₅₀ 38,1 µg/mL HC ₅₀ 874,3 µg/mL CC ₅₀ 614,1 µg/mL > volume lisossomal e produção de NO	Rodrigues et al., 2015 (UFPI)
<i>Tephrosia cinerea</i> Fabaceae	Folhas EtOH 70%	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO	Cl ₅₀ 43,6 µg/mL	Bezerra et al., 2006 (UFMA)
<i>Unonopsis duckei</i> Annonaceae	Folhas MeOH	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO	Cl ₅₀ 4 µg/mL	Silva et al., 2012 (UFAM)
<i>Unonopsis guatterioides</i> Annonaceae	Folhas MeOH	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO	Cl ₅₀ 1,9 µg/mL	Silva et al., 2012 (UFAM)
	Cascas MeOH	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO	Cl ₅₀ 2,79 µg/mL	
	Galhos MeOH	<i>L. amazonensis</i>	PRO, MO	Cl ₅₀ 1,07 µg/mL	

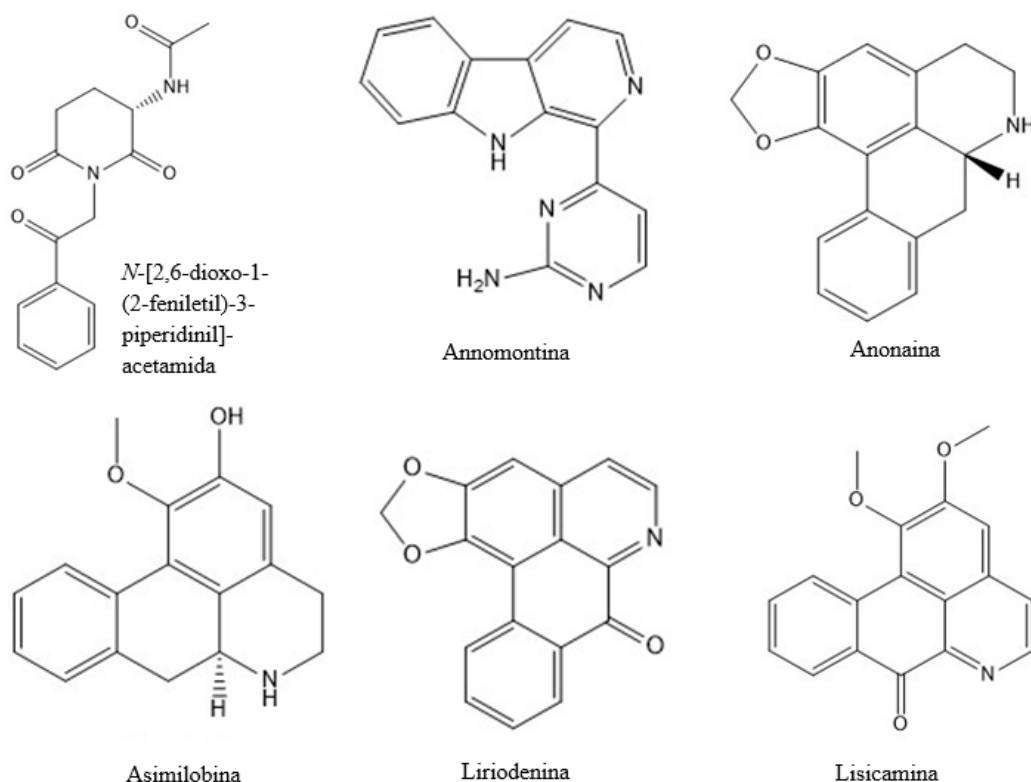
AM = Amastigotas, DCPC = 2-[1-hidroxi-3-fenil-(Z,2E)-2-propenilideno]-4-metil-4-ciclopenteno-1,3-diona, IM = Índice mutagênico, ME = Microscopia eletrônica, MM = Macrófago Murino, MO = Microscopia Óptica, PRO = Promastigotas, TMPP = ácido 3,4,5-trimetoxi-dihidrocinâmico (FIGURA 4), * Planta(s) coletada(s) na Amazônia.

Extratos hidroalcoólicos de folhas de 10 espécies vegetais coletadas no Campus da Universidade Federal do Maranhão, em São Luís/MA, a saber, *Tephrosia cinerea* (L.) Pers. (Fabaceae), *Dichorisandra* sp (Commelinaceae), *Syzygium jambolanum* DC. (Myrtaceae), *Julocroton triqueter* (Lam.) Didr. var. *triqueter*

(Euphorbiaceae), *Passiflora edulis* Sims (Passifloraceae), *Cecropia* sp (Cecropiaceae), *Chenopodium ambrosioides* L. (Chenopodiaceae), *Pedilanthus tithymaloides* (L.) Poit (Euphorbiaceae), *Peristrophe angustifolia* Nees (Acanthaceae), e extrato aquoso de *Orbignya phalerata* Mart. (Arecaceae) adquirido no mercado local, foram avaliados em promastigotas de *L. amazonensis*. *J. triqueter*, *Dichorisandra* sp e *T. cinerea* apresentaram maior eficácia em induzir a morte das promastigotas, com CI_{50} de 29,5; 32,9 e 43,6 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente (**TABELA 1**). *P. tithymaloides* e *O. phalerata* apresentaram baixo efeito leishmanicida ($>500 \mu\text{g/mL}$), enquanto que *Peristrophe angustifolia* e *Cecropia* sp foram inativas (BEZERRA et al., 2006). *J. triqueter* vem despertando o interesse deste grupo da UFMA que já relatou estudos sobre padronização de extratos e toxicologia pré-clínica, incluindo genotoxicidade e toxicidade (SERRA et al. 2008, MOREIRA et al., 2013). Foram também avaliados o efeito leishmanicida de um extrato alcaloídico desta espécie em *L. amazonensis*, através de ensaios *in vivo* em ratos fêmea C57BL/6 inoculadas com formas promastigotas, além dos níveis das citocinas IL- 4 e IFN- γ e os padrões de Th1 e Th2, concluindo-se que a fração de alcaloides das folhas de *Julocroton triqueter* (Lam). Didr. var. *Triqueter* pode ser considerada promissora para o tratamento de leishmaniose. *Julocroton triqueter* (Lam). Didr. var. *triqueter* (Euphorbiaceae), conhecida como velame, tem ampla distribuição, ocorrendo do sul dos Estados Unidos ao Uruguai. No Brasil é encontrada nos estados do Pará, Piauí, Maranhão, Minas Gerais e São Paulo (MOREIRA et al. 2013). São, contudo, escassos os estudos fitoquímicos desta espécie, sendo relatada a ocorrência de terpenos (LIMA et al. 2009) e alcaloides do tipo glutarimida, nos gêneros *Croton* e *Julocroton* (PEIXOTO et al. 2013).

Estudos químicos e farmacológicos indicam a presença de diferentes classes de produtos naturais bioativos em representantes da família Annonaceae, incluindo atividade leishmanicida, principalmente de alcaloides (**FIGURA 3**). Extratos de cascas de *Annona foetida*, da região de Manaus\AM, foram avaliados *in vitro* em promastigotas de diferentes espécies de *Leishmania*. O fracionamento biomonitorado forneceu os alcaloides *N*-hidroxiannomontina, annomontina, *O*-metilmoschatolina e lirioidenina. Todos os extratos foram ativos apresentando valores de CI_{50} entre 2,7 e 42,7 $\mu\text{g/mL}$. Os alcaloides mostraram também atividade leishmanicida, sendo annomontina e lirioidenina mais ativos em promastigotas de *L. braziliensis* enquanto em *L. guyanensis*, annomontina foi mais ativa (COSTA et al., 2006). O óleo essencial de folhas desta mesma espécie, também coletadas em Manaus\AM, foi avaliado em promastigotas de *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. chagasi* e *L. guyanensis* e mostrou-se ativo contra todas as espécies. Os melhores resultados foram contra *L. braziliensis* com CI_{50} de 4.1 $\mu\text{g/mL}$. Os autores atribuem a atividade leishmanicida a sesquiterpenos presentes no óleo essencial que tem como componentes majoritários biciclogermacreno (35.12%), (*E*)-cariofileno (14.19%), α -copaeno (8.19%) e γ -cadineno (4.84%) (COSTA et al., 2009).

FIGURA 3. Alcaloides leishmanicidas de plantas da Amazônia Brasileira



Extratos de folhas e sementes de *Annona mucosa* (Annonaceae), coletadas no Campus da UFAM, Manaus\AM, mostraram atividade contra diferentes espécies de *Leishmania* com valores de CI_{50} entre $9.32 + 0.56$ e $170.15 + 1.46 \mu\text{g/mL}$, nos testes em promastigotas. A citotoxicidade foi avaliada em macrófagos peritoniais murinos. Liriodenina foi isolada de folhas e também foi avaliada, apresentando elevada atividade leishmanicida (CI_{50} $1.43 + 0.58 \mu\text{g/mL}$) contra *L. Amazonenses*. Mas, apesar da citotoxicidade em macrófagos (CC_{50} $19.11 + 1.06 \mu\text{g/mL}$), mostrou-se o melhor índice de seletividade (IS 5.93 to 1.54) entre as amostras avaliadas (LIMA et al. 2012).

Frações alcaloídicas de galhos, cascas e folhas de *Unonopsis guatterioides* R.E. Fr. e *U. duckei* R.E. Fr. (Annonaceae), ambas coletadas em Manaus/AM, foram avaliadas em promastigotas de *L. amazonensis*. As frações obtidas a partir de *U. guatterioides* foram altamente ativas, apresentando CI_{50} de $1,07$, $1,90$, e $2,79 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. No caso de *U. duckei*, a fração alcaloídica das folhas foi a mais ativa (CI_{50} $4,0 \mu\text{g/mL}$), aquela das cascas foi moderadamente ativa (CI_{50} $32,16 \mu\text{g/mL}$), enquanto que a fração alcaloídica de galhos foi inativa (TABELA 1). Alcaloides previamente isolados destas espécies, como anonaina, assimilobina, liriodenina e lisicamina (FIGURA 3), são apontados pelos autores como possíveis responsáveis pela atividade anti-leishmania observada. De fato, segundo os autores, a atividade leishmanicida destes alcaloides é conhecida (SILVA et al., 2012).

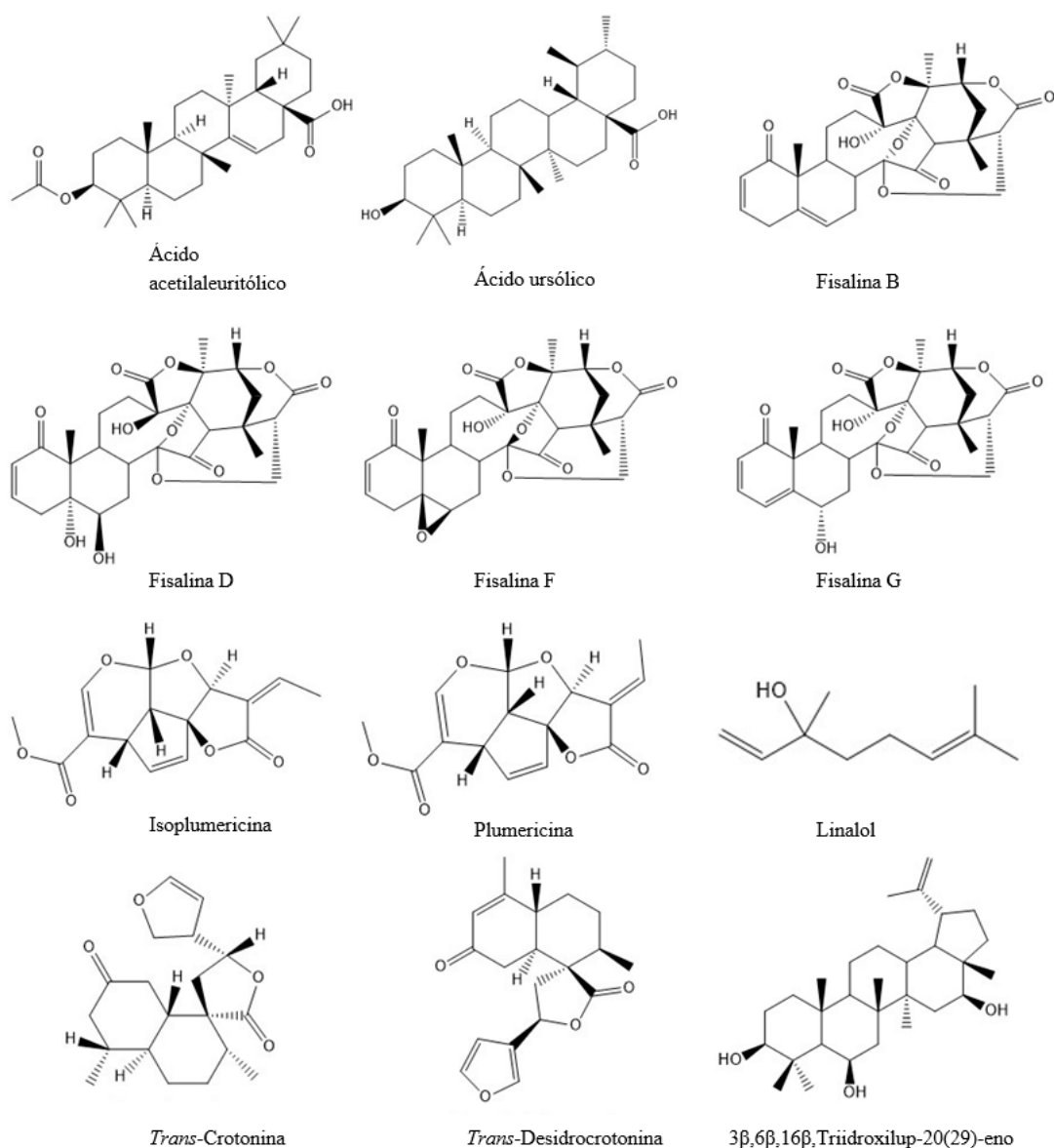
O gênero *Copaifera* L. (Fabaceae-Caesalpinioideae) está presente na África (4 spp.), América Central (4 spp.), América do Sul (cerca de 37 spp.) e, provavelmente, na Ásia (1 sp.). Foram reconhecidas nove espécies de *Copaifera* na Amazônia brasileira: *Copaifera duckei*, *C. glycyarpa*, *C. guyanensis*, *C. martii*, *C. multijuga*, *C. paupera*, *C. piresii*, *C. pubiflora* e *C. reticulata*, representadas tanto por arbustos ou árvores que chegam a atingir até 40 metros (MARTINS-DA-SILVA, PEREIRA e LIMA, 2008). Popularmente conhecidas no Brasil como copaíba, são árvores de grande porte que ocorrem nos estados do Amazonas, Pará e Mato Grosso e produzem um óleo chamado óleo de copaíba, que exsuda do tronco quando perfurado. Este óleo é empregado como anti-inflamatório, antitumoral, antisséptico urinário, antiblenorrágico, antissifilítico e para o tratamento de bronquites, doenças da pele e úlceras. O bálsamo de copaíba é, ainda hoje, um dos remédios mais comumente usados na Amazônia Brasileira, sendo também empregado na produção de cosméticos. O uso do óleo de copaíba para o tratamento de leishmaniose em países da América do Sul, incluindo Brasil, Peru e Guiana, é citado em artigos sobre etnofarmacologia. A atividade anti-leishmania de óleos provenientes de nove espécies de copaíbas foi avaliada em promastigotas e amastigotas axênicas de *L. amazonensis*, o mais ativo sendo aquele de *C. reticulata*, obtido a partir de um espécimen do estado do Pará que apresentou valores de CI_{50} de 5,0 $\mu\text{g/mL}$ em promastigotas e 15,0 $\mu\text{g/mL}$ em amastigotas axênicas. A análise deste óleo por CG-EM mostrou um teor de 78,2% de sesquiterpenos, aos quais se atribui a atividade leishmanicida, com predominância do β -cariofileno (40,9%). Em amastigotas intracelulares a CI_{50} foi de 20,0 $\mu\text{g/mL}$, e este óleo não afetou a viabilidade de macrófagos peritoneais na concentração de 500 $\mu\text{g/mL}$ (SANTOS et al., 2008).

A atividade *in vivo* do óleo de *Copaifera martii*, coletado de uma árvore em Tapará, estado do Pará, foi avaliada em ratos BALB/c infectados por *L. amazonensis*, por tratamento tópico, injeções intramusculares e subcutâneas, e por via oral, em comparação com Glucantime. O tratamento oral com o óleo reduziu significativamente o tamanho das lesões ($1,1 \pm 0,4$ mm) em comparação com o efeito em ratos não tratados ($4,4 \pm 1,3$ mm). A toxicidade frente a macrófagos peritoneais e a mutagenicidade (micronúcleo) do óleo foram determinadas, não se observando efeito genotóxico na concentração de 2.000 mg/kg. O principal efeito ultraestrutural observado foi intumescimento mitocondrial. Nos ensaios *in vitro* também se observou um aumento na permeabilidade da membrana plasmática e despolarização da membrana mitocondrial. Os autores consideram que, embora o mecanismo de ação desta oleoresina não seja ainda claro, os resultados destes estudos indicam que o óleo de copaíba pode representar uma nova droga mais segura, de baixo custo, de administração mais simples (via oral) para o tratamento da leishmaniose cutânea (SANTOS et al., 2011).

Croton cajucara Benth. (Euphorbiaceae), conhecida como sacaca, é uma planta que ocorre na Amazônia e tem uma história de uso para tratamento de várias doenças como diabetes, diarreia, dores de estômago, febres, hepatite e malária. Já foram demonstrados experimentalmente seus efeitos anti-genotóxico, antiaterogênico, antitumoral, antiulcerogênico, hipoglicêmico, antiestrogênico, anti-inflamatório e antinociceptivo. Desta espécie já foram isolados diterpenos do grupo clerodano, como *trans*-desidrocrotonina (DCTN), *trans*-crotonina (CTN) e ácido acetilaleurítico (AAA) (FIGURA 4), que foram obtidos de cascas de um espécimen de Belém/PA. Estes diterpenos tiveram sua atividade anti-leishmania avaliada *in vitro*, em promastigotas e culturas axênicas de amastigotas intracelulares de *L. amazonensis* e

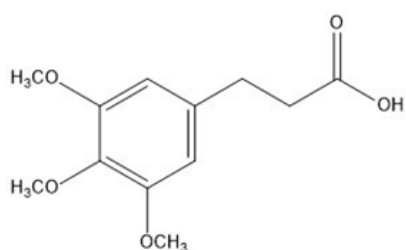
se mostraram muito ativos, especialmente o diterpeno DCTN cuja CI_{50} foi de $6,30 \pm 0,06 \mu\text{g/mL}$ e $19,98 \pm 0,05 \mu\text{g/mL}$, contra promastigotas e amastigotas axênicas, respectivamente. A citotoxicidade de DCTN em macrófagos murinos foi baixa, com 100% de viabilidade celular até a concentração de $100 \mu\text{g/mL}$, não se observando morte de macrófagos nesta concentração em comparação com Pentamidina que, na concentração de $37,5 \mu\text{g/mL}$ causou 100% de morte dos macrófagos. Além disso, todos diterpenos avaliados promoveram inibição da tripanotona redutase, um importante alvo essencial para a proteção contra o estresse oxidativo em tripanosomatídeos, que inclui o *Trypanosoma cruzi* (Doença de Chagas) e as Leishmanias (LIMA et al., 2015).

FIGURA 4. Terpenoides leishmanicidas de plantas da Amazônia Brasileira.

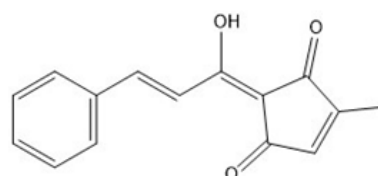


Extratos do pericarpo de *Garcinia braziliensis* mostraram-se ativos em culturas de promastigotas e amastigotas intracelulares. Fracionamento biomonitorado levou a benzofenonas preniladas como a fukugetina (**FIGURA 5**) com Cl_{50} de 3,2 $\mu\text{g/mL}$ (PEREIRA et al, 2010; 2011).

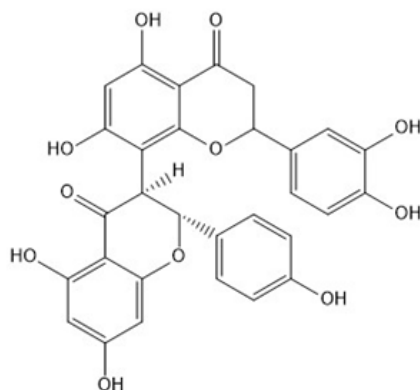
FIGURA 5. Outros produtos naturais leishmanicidas de plantas da Amazônia Brasileira.



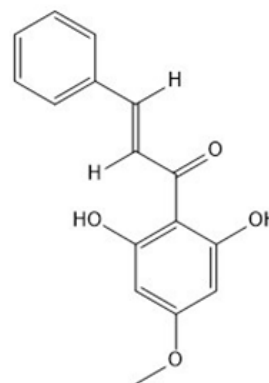
Ácido 3,4,5-trimetoxi-dihidrocinâmico



2-[1-hidroxi-3-fenil-(Z,E)-2-propenilideno]-4-metil-4-ciclopenteno-1,3-diona



Fukugetina



2',6'-di-hidroxi-4'-metoxichalcona

Extratos de cascas do caule de *Gustavia elliptica* (Lecythidaceae) foram avaliados para atividade anti-Leishmania contra formas promastigotas de *L. (V.) braziliensis* e *L. (V.) guyanensis*. O extrato em clorofórmio foi o que apresentou maior percentagem de inibição para ambas as cepas, enquanto que os extratos em hexano e metanol causaram inibição do crescimento somente contra *L. (V.) braziliensis*. O triterpeno friedelina foi inativo e, aparentemente estimulou a proliferação dos parasitos (ALMEIDA et al., 2011).

Um extrato aquoso liofilizado de *Himatanthus sucuuba* (Spruce) Woodson (Apocynaceae), obtido a partir de um extrato em *n*-butanol do látex de plantas de Santarém, estado do Pará, exibiu boa atividade leishmanicida (Cl_{50} 15,7 $\mu\text{g/mL}$) em amastigotas intracelulares de *L. amazonensis* (**TABELA 1**). O efeito leishmanicida ocorreu com diminuição de macrófagos infectados (51, 92, e 117%, nas concentrações de 10, 50, e 100 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente). Ensaio *in vivo* com este extrato aquoso em ratos BALB/c infectados

com *L. amazonensis*-GFP mostraram uma redução de 74% da carga parasitária. Baixa citotoxicidade foi observada em macrófagos murinos, como indicado pela alta viabilidade celular, evidenciada por ensaios que avaliam atividade mitocondrial (método do XTT) e integridade da membrana celular (método do Azul de Trypan). Observou-se ainda aumento na produção de óxido nítrico (NO) e do Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) e diminuição do Fator de Transformação do Crescimento- β (TGF- β), em macrófagos. *H. succuba* é uma planta arbustiva que cresce nas regiões amazônicas do Brasil, Peru e Colômbia, sendo conhecida como janaguba, sucuba e suucuba no Brasil, e é empregada como vermífugo, antifúngico, analgésico, anti-úlceras e antiartrítico. Triterpenos, como lupeol e ésters deste (cinamato e acetato), além de iridoides, como plumericina e isoplumericina (**FIGURA 4**), já foram isolados do látex e de extratos orgânicos de *H. succuba*. No entanto, todas estas substâncias são praticamente insolúveis em água e nenhuma caracterização química foi apresentada para o extrato empregado por Soares e colaboradores (2010).

É interessante destacar que *H. succuba* é empregada para tratamento de leishmaniose cutânea na região de Madre de Dios, no Peru (CASTILLO et al., 2007). Um extrato etanólico das cascas de um espécimen desta região mostrou boa atividade leishmanicida contra amastigotas axênicas de *L. amazonensis* (CI₅₀ 5 µg/mL). Fracionamento deste extrato, biomonitorado por ensaios em amastigotas axênicas, forneceu monoterpenos, os iridoides espirolactônicos isoplumericina e plumericina (**FIGURA 4**). Esta última substância promoveu redução da infecção dos macrófagos (CI₅₀ 0,9 µM) próxima àquela da Anfotericina B (CI₅₀ 1,0 µM), droga de referência. No entanto, plumericina e isoplumericina apresentaram atividades semelhantes em culturas axênicas de *L. amazonensis* (CI₅₀ 0,21 e 0,28 µM, respectivamente). A citotoxicidade de ambos os iridoides foi avaliada em macrófagos peritoniais de ratos e em células tumorais (3T3 e VERO). Nos ensaios em células tumorais, a isoplumericina foi mais citotóxica (CASTILLO et al., 2007).

As fisalinas (**FIGURA 4**) são moléculas de estruturas bastante complexas, pertencentes ao grupo dos vitaesteroides. Apresentam além do anel lactônico em C-26, outra γ lactona fundida ao anel D. São derivados esteroidais do tipo 13,14-seco-16,24-cicloergostano, carbonilados em C-15. Ocorrem, frequentemente, em espécies do gênero *Physalis* (Solanaceae). Como vitaesteroides apresentam um amplo espectro de atividades biológicas como antimicrobiana, antiinflamatória, imunoduladora, antitumoral, tripanossomicida e leishmanicida (TOMASSINI et al., 2000). A atividade leishmanicida das fisalinas B, D e F, isoladas de *P. angulata* do estado do Pará, foi avaliada *in vitro* em culturas de macrófagos infectados com *L. amazonensis* ou *L. major*, observando-se redução significativa na infecção dos macrófagos e do número de parasitos intracelulares. Ensaio *in vivo* em ratos Balb/c infectados com *L. amazonensis* por tratamento tópico com fisalina F reduziu significativamente o tamanho das lesões, a carga parasitária e as alterações histopatológicas. Os autores consideram que a inibição do crescimento de *Leishmania in vivo*, observada neste trabalho, pode ser considerada como devida a uma ação direta das fisalinas sobre o parasito. Além disso, o efeito antiinflamatório das fisalinas pode também contribuir para o processo de cura na leishmaniose cutânea (GUIMARÃES et al., 2009). Em ensaios *in vitro* as fisalinas B, F e G causaram uma inibição concentração-dependente do crescimento de promastigotas de *L. amazonensis* em culturas axênicas, com valores de CI₅₀ de 6,8; 1,4 e 9,2 µM, respectivamente. A fisalina D foi menos ativa, com CI₅₀ de 30,5 µM. Observou-se ainda atividade leishmanicida em culturas de outras espécies de *Leishmania* (*L.*

major, *L. braziliensis* e *L. chagasi*), Estes resultados demonstram que as fisalinas inibem o crescimento dos promastigotas de espécies de *Leishmania* do Velho e do Novo Mundo e sugerem o potencial terapêutico destas moléculas na leishmaniose (GUIMARÃES et al., 2010).

Espécies do Gênero *Piper*, família Piperaceae, são conhecidas pelo emprego no tratamento de diversas doenças e são muito utilizadas por populações amazônicas. Atividade leishmanicida é descrita para substâncias isoladas de *P. carnionnectivum*, *P. tuberculatum* e *P. elongates*. De raízes de *P. carnionnectivum*, coletadas em Porto Velho, Rondônia, foi isolada uma ciclopentenodiona (**FIGURA 5**) cuja atividade leishmanicida foi avaliada em promastigotas de *L. amazonensis* e mostrou-se ativa com uma CI_{50} de 4,4 $\mu\text{g/mL}$. Esta substância apresentou baixa citotoxicidade para macrófagos murinos intraperitoniais (CC_{50} 129 $\mu\text{g/mL}$) (PAES-GONÇALVES et al., 2012). Chalconas, que guardam uma semelhança estrutural a esta ciclopentenodiona, também mostraram atividade leishmanicida. De *P. aduncum*, que ocorre naturalmente na Amazônia, isolou-se a 2',6'-di-hidroxi-4'-metoxichalcona (DMC) (**FIGURA 5**) que mostrou significativa atividade *in vitro* contra promastigotas e amastigotas intracelulares de *L. amazonensis*, com CI_{50} de 0,5 e 0,24 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. A atividade fagocítica dos macrófagos funcionou normalmente até a concentração de 80 $\mu\text{g/mL}$, como observado por microscopia eletrônica. Estudos ultraestruturais mostraram que, na presença da DMC, as mitocôndrias das promastigotas se tornaram maiores e desorganizadas. As amastigotas intracelulares foram destruídas, no entanto as organelas dos macrófagos se mantiveram íntegras até a concentração de 80 $\mu\text{g/mL}$ da DMC (TORRES-SANTOS et al., 1999). O efeito da DMC na composição de esteróides em *L. amazonensis* foi investigado, observando-se acúmulo de precursores iniciais e uma redução dos níveis de esteroides C-desmetilados e C-24 alquilados, bem como uma redução na incorporação do colesterol exógeno (TORRES-SANTOS et al., 2009).

De frutos frescos de *P. tuberculatum*, coletados na cidade de Porto Velho, estado do Mato Grosso (Sudoeste da Amazônia Brasileira), foi isolado o ácido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)-propanoico (TMPP) que foi testado *in vitro* em promastigotas de *L. amazonensis*. A viabilidade celular foi avaliada diariamente e após 96 horas de incubação, com o corante eritrosina B, tendo sido determinadas CI_{50} e CI_{90} de 145 e 703 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. A pentamidina, na concentração de 1.600 $\mu\text{g/mL}$, eliminou completamente os promastigotas após 24 horas de incubação. Entretanto o glucantime, a 1600 $\mu\text{g/mL}$, promoveu uma inibição de somente 22,5%, semelhante à inibição observada por 200 $\mu\text{g/mL}$ de TMPP (FERREIRA et al. 2010).

Estudo realizado no município de Buriticupu, estado do Maranhão (Amazônia), área endêmica para LTA, demonstrou que dentre as preparações vegetais utilizadas pela população no tratamento das úlceras causadas por *Leishmania* sp, uma das mais citadas foi o extrato de folhas de *Stachytarpheta cayennensis*, conhecida como gervão, rinchão e vassourinha-de-botão (MOREIRA et al., 2007). Folhas desta espécie foram coletadas nesta região; o extrato hidroalcoólico foi testado em ensaios *in vitro* em culturas de promastigotas de *L. braziliensis* e *L. amazonensis*, por microscopia óptica, com porcentagens de morte de 100% e 56%, respectivamente, observando-se efeito leishmanicida dose e espécie dependente, sendo mais eficaz para *L. braziliensis*, a 500 $\mu\text{g/mL}$. As CI_{50} foram de 73,7 e 382,5 $\mu\text{g/mL}$ enquanto que para o glucantime foram de 98,2 e 440,3 $\mu\text{g/mL}$, para *L. braziliensis* e *L. amazonensis*, respectivamente. O extrato

não apresentou efeito citotóxico quando testado pelo método do MTT em culturas de macrófagos (MOREIRA et al., 2007).

Conclusão

A presente revisão focalizou espécies vegetais cujos materiais para estudos de atividade anti-*Leishmania* foram coletados em estados da Amazônia Brasileira e cujos trabalhos foram realizados em instituições de estados desta região, ou em outras instituições brasileiras, com a colaboração de pesquisadores daquela região. Alguns destes trabalhos são bastante simples, compreendendo somente ensaios *in vitro*, alguns deles realizados apenas em culturas de promastigotas extracelulares que é, sem dúvida, a metodologia mais simples, mas de grande importância para triagens iniciais. Outros relatam o emprego dos três alvos mais frequentemente usados nos ensaios *in vitro*, a saber, promastigotas extracelulares, amastigotas intracelulares e culturas axênicas de amastigotas. Estudos com amastigotas intracelulares incluem, também, testes de citotoxicidade em macrófagos murinos. Ensaios *in vivo* e avaliações de mutagenicidade e genotoxicidade são menos frequentes. Ainda que em números relativamente baixos, os trabalhos comprovam a competência existente na região e, não menos importante, a interação com pesquisadores de outras regiões do país. Os resultados descritos mostram o potencial para o desenvolvimento de fitoterápicos, a curto-médio prazo, levando-se em conta que algumas das espécies vegetais estudadas têm uma história de uso medicinal e constituem parte de preparações farmacêuticas disponíveis no mercado. Substâncias ativas (produtos naturais) são descritos e representam possíveis protótipos para o desenvolvimento de fármacos leishmanicidas. Em ambos os casos serão necessárias avaliações de atividade leishmanicida *in vivo* e de toxicologia pré-clínica. O uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos no combate a doenças negligenciadas não só é reconhecido como uma alternativa viável, como também representa oportunidades para o desenvolvimento de toda a cadeia produtiva (da planta ao medicamento) nos biomas brasileiros, possibilitando o desenvolvimento social e sustentável integrado ao meio-ambiente, gerando empregos, conquista de novos mercados e geração de renda (HENRIQUES et AL., 2005; VILLAS-BOAS e GADELHA, 2007).

Referências

- ALMEIDA, M.F.O.; MELO, A.C.R.; PINHEIRO, M.L.B.; SILVA, J.R.A.; SOUZA, A.D.L. Constituintes químicos e atividade leishmanicida de *Gustavia elliptica* (Lecytidaceae). SBQ. *Química Nova*, v.34, n.7, p.1182-1187. São Paulo. 2011. ISSN 1678-7064. [[CrossRef](#)]
- ALVAR, J.; YACTAYO, S., BERN, C. Leishmaniasis and poverty. *Trends in Parasitology*, Elsevier. v. 22, p.552-557. USA. 2006. ISSN 1471-4922. [[CrossRef](#)]
- ALVES, C.F.; ALVES, C.F.; FIGUEIREDO, M.M.F.; SOUZA, C.C.; MACHADO-COELHO, G.L.L.; MELO, M.N.; TAFURI, W.L.; RASO, P.; SOARES, R.P.; TAFURI, W.L. American tegumentary leishmaniasis: Effectiveness of an immunohistochemical protocol for the detection of *Leishmania* in skin. *PLoS ONE* 8(5): e63343. San Francisco. 2013. ISSN 1932-6203. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

BATES, P.A. Leishmania sand fly interaction: progress and challenges. PMC. *Current Opinion in Microbiology*, v. 11, p.340-344. USA. 2008. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

BEZERRA, J.L.; COSTA, G.C.; LOPES, T.C.; CARVALHO, I.C.D.S.; PATRÍCIO, F.J.; SOUSA, S.M.; AMARAL, F.M.M.; REBELO, J.M.M.; GUERRA, R.N.M.; RIBEIRO, M.N.S., NASCIMENTO, R.F.R. Avaliação da atividade leishmanicida *in vitro* de plantas medicinais. *SciELO. Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 16, p.631-637. João Pessoa. 2006. ISSN 1981-528X. [[CrossRef](#)]

BRASIL 2007. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose tegumentar. Ministério da Saúde. Brasília. 2007. [[Link](#)]

BRASIL 2014a. Ministério da Saúde. Dados de situação epidemiológica - casos LV. [[Link](#)]

BRASIL 2014b. Ministério da Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral. Departamento de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Ministério da Saúde. Brasília. 2006. [[Link](#)]

CASTILLO, D.; AREVALDO, J.; HERRERA, F.; RUIZ, C.; ROJAS, R.; RENGIFO, E.; VAISBERG, A.; LOCK, O.; LEMESRE, J.L.; GORNITZKA, H., SAUVAIN, M. Spirolactone iridoids might be responsible for the antileishmanial activity of a Peruvian traditional remedy made with *Himatanthus sucuuba* (Apocynaceae). Elsevier. *Journal of Ethnopharmacology*, v.112, n.2, p.410-414. USA. 2007. ISSN 1872-7573. [[CrossRef](#)]

COSTA, C.H. Characterization and speculations on the urbanization of visceral leishmaniasis in Brazil. *SciELO. ENSP/Fiocruz. Cadernos de Saúde Pública*, v.24, n.2, p.2959-2963. Rio de Janeiro. 2008. ISSN 1678-4464. [[CrossRef](#)]

COSTA, E.V.; PINHEIRO, M.L.B.; SILVA, J.R.A.; MAIA, B.H.L.N.S.; DUARTE, M.C.T.; AMARAL, A.C.F.; MACHADO, G.M.C.; LEON, L.L. Antimicrobial and antileishmanial activity of essential oil from the leaves of *Annona foetida* (Annonaceae). *SciELO. SBQ. Química Nova*, Vol. 32, n. 1, p.78-81. Rio de Janeiro. 2009. ISSN 0100-4042. [[CossRef](#)]

COSTA, E.V.; PINHEIRO, M.L.; XAVIER, C. M.; SILVA, J.R.; AMARAL, A.C.; BARISON, A.; CAMPOS, F.R.; FERREIRA, A.G.; MACHADO, G.M.; LEON, L.L. A pyrimidine beta-carboline and other alkaloids from *Annona foetida* with antileishmanial activity. ACS Publications. *Journal of Natural Products*, v. 69, n.2, p.292-294. Washington. 2006. ISSN 1520-6025 [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

DESJEUX, P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. Elsevier. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, v. 27, p.305-318. USA. 2004. ISSN 0147-9571 [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

EL-ON J.; JACOBS G.P., WEINRAUCH L. Topical chemotherapy of cutaneous leishmaniasis. Elsevier. *Parasitology Today*, v. 4, p.76–81. USA. 1988. ISSN 1471-4922 [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

FERREIRA, M.G.P.R.; KAYANO, A.M.; SILVA-JARDIM, I.; DA SILVA, T.O.; ZULIANI, J.P.; FACUNDO, V.A.; CALDERON, L.A.; ALMEIDA-E-SILVA, A.; CIANCAGLINI, P., STÁBELI, R.G. Antileishmanial activity of 3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-propanoic acid purified from Amazonian *Piper tuberculatum* Jacq., Piperaceae, fruits. SciELO. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 20, n.6, p.1003-1006. Curitiba. 2010. ISSN 0102-695X. [\[CrossRef\]](#)

FOURNET, A.; HOCQUEMILLER, R.; ROBLOT, F.; CAVE, A.; RICHOMME, P.; BRUNETON, J. Effects of some bisbenzylisoquinoline alkaloids on American *Leishmania* sp. in BALB/c mice. Wiley. *Phytotherapy Research*, v. 7, p.281–284. USA. 1993. ISSN 1099-1573. [\[CrossRef\]](#)

GUIMARÃES, E.T.; LIMA, M.S.; SANTOS, L.A.; RIBEIRO, I.M.; TOMASSINI, T.B.C.; SANTOS, R.R.; SANTOS, W.L.C.; SOARES, M.B.P. Activity of physalins purified from *Physalis angulata* in *in vitro* and *in vivo* models of cutaneous leishmaniasis. Oxford University. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 64, n.1, p.84-87. USA. 2009. ISSN 1460-2091. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

GUIMARÃES, E.T.; LIMA, M.S.; SANTOS, L.A.; RIBEIRO, I.M.; TOMASSINI, T.B.C.; DOS SANTOS, R.R.; DOS SANTOS, W.L.C., SOARES, M.B.P. Effects of seco-steroids purified from *Physalis angulata* L., Solanaceae, on the viability of *Leishmania* sp. SciELO. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.20, n.6, p.945-949. Curitiba. 2010. ISSN 0102-695X. [\[CrossRef\]](#)

HENRIQUES, M.G.M.O.; SIANI, A.C.; PEREIRA, J.F.G., PINHEIRO, E.S. Plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos no combate a doenças negligenciadas: uma alternativa viável? Farmanguinhos/Fiocruz. *Revista Fitos*, v.1, n.1, p.30-35. Rio de Janeiro. 2005. ISSN 1808-9569. [\[Link\]](#)

HUSSAIN, H.; AL-HARRASI, A.; AL-RAWAHI A.; GREEN, I.R., GIBBONS, S. Fruitful Decade for Antileishmanial Compounds from 2002 to Late 2011. ACS Publications. *Chemical Reviews*, v. 114, p.10369-10428. Washington. 2014. ISSN 1520-6890 [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

LAINSON, R., SHAW, J.J. *New World Leishmaniasis*. In: COX, F.E.G.; WAKELIN, D.; GILLESPIE, S.H. E DESPOMMIER D.D. *Topley & Wilson's Microbiology & Microbial Infections*, 10th ed. Wiley. Parasitology, ASM Press, London, p.313-49. 7.408p. 2005. ISBN 9780470688618. [\[CrossRef\]](#)

LEMKE, A.; KIDERLEN, A.F., KAYSER, O. Amphotericin B. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v.68, n.2, p.151-62. 12p. University Groningen, Holanda. 2005. ISSN 0175-7598. [\[CrossRef\]](#)

LIMA, S.G.; NETO, J.M.M.; CITO, A.M.G.L.; DA COSTA, J.G.M.; REIS, F.A.M. Monoterpenes, sesquiterpenes and fatty acids from *Julocroton triqueter* (Euphorbiaceae) from Ceará – Brazil. SciELO. *Journal of Chilean Chemical Society*, v.54, n.1, p.55-57. Concepción. 2009. ISSN 0717-9707 [\[CrossRef\]](#)

LIMA, J. P. S.; PINHEIRO, M. L. B.; SANTOS, A. M. G.; PEREIRA, J. L. S.; SANTOS, D. M. F.; BARISON, A.; SILVA-JARDIM, I.; COSTA, E. V. *In vitro* antileishmanial and cytotoxic activities of *Annona mucosa* (Annonaceae). UFF. *Revista Virtual de Química*, v.4 n.6, p.692-702. Niterói. 2012. ISSN 1984-6835. [\[CrossRef\]](#)

LIMA, G.S.; CASTRO-PINTO, D.B.; MACHADO, G.C.; MACIEL, M.A.M., ECHEVARRIA, A. Antileishmanial activity and trypanothione reductase effects of terpenes from the Amazonian species *Croton cajucara* Benth (Euphorbiaceae). Elsevier. *Phytomedicine*, v. 22, p.1133-1137. USA. 2015. ISSN 1618-095X. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

MARTINS-DA-SILVA, R.C.V.; PEREIRA, J.F., DE LIMA, H.C. O gênero *Copaifera* (Leguminosae - Caesalpinioideae) na Amazônia brasileira. JBRJ. *Rodriguésia*, v. 59, n.3, p. 455-476. Rio de Janeiro. 2008. ISSN 2175-7860.

MOREIRA, R.C.R.; COSTA, G.C.; LOPES, T.C.; BEZERRA, J.L.; GUERRA, R.N.M.; REBÊLO, J.M.M.; RIBEIRO, M.N.S.; NASCIMENTO, R.F.R., COSTA, J.M.L. Efeito leishmanicida in vitro de *Stachytarpheta cayennensis* (Rich.) Vahl (Verbenaceae). SciELO. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 17, n.1, p. 59-63. João Pessoa. 2007. ISSN 1981-528X. [[CrossRef](#)]

MOREIRA, V.R.; DIAS, A.C.; MARTINS, A.R.; LIMA, M.I.; SERRA, I.C.; RIBEIRO, M.N.; NASCIMENTO, F.R., PEREIRA, S.R. Evaluation of genotoxic and cytotoxic effects of antileishmanial extract from *Julocroton triquetra* (Euphorbiaceae). Funpec. *Genetics and Molecular Research*, v.12, n.2, p.1132-1142. Natal. 2013. ISSN 1676-5680. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

MUHAMMAD, I.; DUNBAR, D.C.; KHAN, S.I.; TEKWANI, B.L.; BEDIR, E.; TAKAMATSU, S.; FERREIRA, D., WALKER, L.A. Antiparasitic alkaloids from *Psychotria klugii*. ACS Publications. *Journal of Natural Products*, v.66, p.962-967. Washington. 2003. ISSN 1520-6025. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. ACS Publications. *Journal of Natural Products*, v. 75, p. 311–338. Washington. 2012. ISSN 1520-6025. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

NOGUEIRA, R.C.; ROCHA, V.P.C.; NONATO, F.R.; TOMASSINI, T.C.B.; RIBEIRO, I.M.; DOS SANTOS, R.R., SOARES, M.B.P. Genotoxicity and antileishmanial activity evaluation of *Physalis angulata* concentrated ethanolic extract. Elsevier. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v.36, p.1304-1311. USA. 2013. ISSN 1382-6689. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

OLIVEIRA, A.B.; DOLABELA, M.F.; BRAGA, F.C.; JÁCOME, R.L.R.P.; VAROTTI, F.P., PÓVOA, M.M. Plant-derived antimalarial agents: new leads and efficient phythomedicines. Part I: Alkaloids. SciELO. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v.81, n.4, p.715-740. Rio de Janeiro. 2009. ISSN 1678-2690.

OLIVEIRA, L.F.G.; GILBERT, B., VILLAS-BÔAS, G.K. Oportunidades para inovação no tratamento da leishmaniose usando o potencial das plantas e produtos naturais como fontes de novos fármacos. Farmanguinhos/Fiocruz. *Revista Fitos*, v. 8, n.1, p.1-72. Rio de Janeiro. 2013. ISSN 1808-9569. [[Link](#)]

PAES-GONÇALVES, H; FACUNDO, V.A.; SANTOS, D.M.F.; SILVA, A.G.C.; BALLICO, L.J.; LIMA, D.K.S.; STÁBELI, R.G., SILVA-JARDIM, I. The leishmanicidal activity of a cyclopentenedione derivative isolated

from the roots of a native amazonian pepper (*Piper carniconnectivum*). SciELO. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 22, n.5, p.1018-1023. Curitiba. 2012. ISSN 1981-528X. [\[CrossRef\]](#)

PATIL, R.S.; PATIL, M.S.; KSHIRSAGAR, S.S.; CHAUDHARI, P.S.; BAYAS, J.P. E OSWAL, R.J. Synthetic and natural products against leishmaniasis: A Review. *World Journal of Public Health Sciences*, v.1, p.7-22. 2012. [\[Link\]](#)

PEIXOTO, R.N.; GUILHON, G.M.; DAS GRAÇAS, B.Z.M.; ARAÚJO, I.S.; UETANABARO, A.P.; SANTOS, L.S., DOS SANTOS, B.B.D. Volatiles, a glutarimide alkaloid and antimicrobial effects of *Croton pullei* (Euphorbiaceae). MDPI. *Molecules*, v.18, n.3, p. 3195-3205. Suíça. 2013. ISSN 1420-3049. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

PEREIRA, I.O.; MARQUES, M.J.; PAVAN, A.L.R.; CODONHO, B.S.; BARBIÉRI; C.L., BEIJO, L.A.; DORIGUETTO, A.C.; D'MARTIN, E.C.; SANTOS, M.H. Leishmanicidal activity of benzophenones and extracts from *Garcinia brasiliensis* Mart. fruits. Elsevier. *Phytomedicine*, v.17, n.5, p.339–345. USA. 2010. ISSN 1618-095X. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

PEREIRA, I.O.; ASSIS, D.M.; JULIANO, M.A.; CUNHA, R.L.O.R.; BARBIERI, C.L.; SACRAMENTO, L.V.S.; MARQUES, M.J.; SANTOS, M.H. Natural Products from *Garcinia brasiliensis* as *Leishmania* Protease Inhibitors. Mary Ann Liebert. *Journal of Medicinal Food*, v.14, n.6, p.557–562. USA. 2011. ISSN 1557-7600. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

RAHMAN, A.U.; SAMREEN; WAHAB, A.T., CHOUDHARY, M.I. Discovery of leishmanicidal agents from medicinal plants. IUPAC. *Pure and Applied Chemistry*, v.80, p. 1783-1790. Chicago. 2008. [\[CrossRef\]](#) [\[Link\]](#)

RODRIGUES, K.A.F.; AMORIM, L.V.; DIAS, C.N.; MORAES, D.F.C.; CARNEIRO, S.M.P., CARVALHO, F.A.A. *Syzygium cumini* (L.) Skeels essential oil and its major constituent α -pinene exhibit anti-*Leishmania* activity through immunomodulation *in vitro*. Elsevier. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 160, p.32-40. USA. 2015. ISSN 1872-7573. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

ROSA, M.S.S.; MENDONÇA-FILHO, R.R.; BIZZO, H.R.; ALMEIDA RODRIGUES, I; SOARES, R.M.; SOUTO-PADRÓN, T.; ALVIANO, C.S.; LOPES, A.H. Antileishmanial activity of a linalool-rich essential oil from *Croton cajucara*. ASM. *Antimicrobial Agents Chemother.* v.47, n.6, p.1895-1901. 2003. ISSN 1098-6596. [\[CrossRef\]](#)[\[PubMed\]](#)

SANTOS, A.O.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS-FILHO, B.P.; VEIGA-JÚNIOR, V.F.; PINTO, A.C., NAKAMURA, C.V. Effect of Brazilian copaiba oils on *Leishmania amazonensis*. Elsevier. *Journal of Ethnopharmacology*, v.120, n.2, p. 204-208. USA. 2008. ISSN 1872-7573. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

SANTOS, A.O.; COSTA, M.A.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS-FILHO, B.P.; VEIGA-JÚNIOR, V.F.; LIMA, M.M.S., NAKAMURA, C.V. *Leishmania amazonensis*: Effects of oral treatment with copaiba oil in mice. Elsevier. *Experimental Parasitology*, v. 129, n.2, p.145-151. 2011. ISSN 0014-4894. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

SEIFERT, K. Structures, targets and recent approaches in anti-leishmanial drug discovery and development. Bentham Open. The *Open Medicinal Chemistry Journal*, v. 5, p.31-39. 2011. ISSN 1874-1045. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

SERRA, I.C.P.B.; FIALHO, E.M.S.; DOS REIS, A.S.; SILVA, L.A.; GUERRA, R.M.N.; FREIRE, S.M.F.; DO NASCIMENTO, F.R.F., RIBEIRO, M.N.S. *Avaliação da toxicidade aguda pré-clínica do extrato etanólico das folhas de Julocroton triqueter (Lam). Didr. var. triqueter em camundongos*. III Reunião Regional FeSBE, 36.076, Fortaleza. 2008.

SILVA, M.N.; FERREIRA, V.F., SOUZA, M.C.B.V. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados. SciELO. SBQ. *Química Nova*, v. 26, n.3, p. 407-416. 2003. ISSN 0100-4042. [[CrossRef](#)]

SILVA, F.M.A.; KOOLEN, H.H.F.; DE LIMA, J.P.S.; SANTOS, D.M.F.; JARDIM, I.S.; DE SOUZA, A.D.L., PINHEIRO, M.L.B. Leishmanicidal activity of fractions rich in aporphine alkaloids from Amazonian *Unonopsis* species. SciELO. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 22, n.6, p. 1368-1371. Curitiba. 2012. ISSN 0102-695X. [[Link](#)]

SILVA, R.R.P.; DA SILVA, B.J.M.; RODRIGUES, A.P.D.; FARIAS, L.H.S.; DA SILVA, M.N.; ALVES, D.T.V.; BASTOS, G.N.T.; DO NASCIMENTO, J.L.M., SILVA, E.O. *In vitro* biological action of aqueous extract from roots of *Physalis angulata* against *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *BMC-Complementary and Alternative Medicine*, v.15, p. 249-259. 2015. ISSN 1472-6882. [[CrossRef](#)]

SILVEIRA, F. T.; LAINSON, R., CORBETT, C. E. P. Clinical and immunopathological spectrum of american cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil - A review. *IOC/Fiocruz. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 99, n.3, p. 239–251. Rio de Janeiro. 2004. ISSN 1678-8060. [[CrossRef](#)] [[Link](#)]

SINAN/SVS/MS. Ministério da Saúde. Sistema de Informação e Agravos de Notificação – SINAN Net. Leishmaniose tegumentar. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/lta/bases/ltabrnet.def>>. Acesso em: 31 out. 2013.

SINGH, N.; MISHRA, B.B.; BAJPAI, S.; SINGH, R.K.; TIWARI, V.K. Natural product based leads to fight against leishmaniasis. Elsevier. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 22, p.18-45. 2014. ISSN 0968-0896. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

SOARES, D.C.; ANDRADE, A.L.S.; DELORENZI, J.C.; SILVA, J.R.A.; FREIRE-DE-LIMA, L.; FALCÃO, C.A.B.; PINTO, A.C.; ROSSI-BERGMANN, B., SARAIVA E.M. Leishmanicidal activity of *Himatanthus succuba* latex against *Leishmania amazonensis*. Elsevier. *Parasitology Internacional*, v. 59, p.173-177. USA. 2010. ISSN 1383-5769. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

TELES, C.B.G.; MOREIRA, L.S.; SILVA, A.A.E.; FACUNDO, V.A.; ZULIANI, J.P.; STÁBELI, R.G; SILVA-JARDIM, I. Activity of the lupane isolated from *Combretum leprosum* against *Leishmania amazonensis* promastigotes. SciELO. *J. Brazilian Chemical Society*, v.22, n.5, p.936-942. São Paulo. 2011. ISSN 0103-5053. [[CrossRef](#)]

TOMASSINI, T. C. B.; BARBI, N. S.; RIBEIRO, I.M; XAVIER, D.C.D. Gênero *Physalis* - uma revisão sobre vitaesteróides. SciELO. SBQ. *Química Nova*, v.23, n.1, p.47-57. São Paulo. 2000. ISSN 1678-7064. [[CrossRef](#)]

TORRES-SANTOS, E.C.; MOREIRA, D.L.; KAPLAN, M.A.C.; MEIRELLES, M.N., ROSSI-BERGMANN, B. Selective effect of 2',6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone isolated from *Piper aduncum* on *Leishmania amazonensis*. ASM. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 43, n.5, p. 1234-1241. Washington. 1999. ISSN 1098-6596. [[PubMed](#)]

TORRES-SANTOS, E.C.; SAMPAIO-SANTOS, M.I.; BUCKNER, F.S.; YOKOYAMA, K.; GELB, M.; URBINA, J.A., ROSSI-BERGMANN, B. Altered sterol profile induced in *Leishmania amazonensis* by a natural dihydroxymethoxylated chalcone. Oxford University. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 63, p.469-472. Oxford. 2009. ISSN 1460-2091 [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

VILLAS-BÔAS G.K.; GADELHA C.A.G. Oportunidades na indústria de medicamentos e a lógica do desenvolvimento local baseado nos biomas brasileiros: bases para a discussão de uma política nacional. ENSP/Fiocruz. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 23, n.6, p.1463-1471. Rio de Janeiro. 2007. ISSN 1678-4464. [[CrossRef](#)]

WHO. Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. In: WHO Technical Report Series, Organization, W.H., p. 201. Editora World Health Organization. 2010.

Conflito de interesses: O presente artigo não apresenta conflitos de interesses.

Histórico do artigo: Submissão:08/03/2016 | Aceite:11/11/2016 | Publicação: 23/02/2017

Como citar este artigo: SILVA, Thiago F.; DE OLIVEIRA, Alaíde Braga. Plantas leishmanicidas da Amazônia Brasileira: uma revisão. Revista Fitos Eletrônica, [S.l.], fev. 2017. ISSN 2446-4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/319>>. Acesso em: 23 fev. 2017.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.
