Pesquisa Multidisciplinar em Saúde

Edição XII

CAPÍTULO 3

ATIVIDADE DE ÓLEOS ESSENCIAIS *in vitro* CONTRA LEISHMANIOSE VISCERAL: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Julyanne Maria Saraiva de Sousa[1]
Yasmim Alves Aires Machado[1]
Raiza Raianne Luz Rodrigues[1]
Vanessa Maria Rodrigues de Souza[1]
Airton Lucas Sousa dos Santos[1]
Maria Gabrielly Gonçalves da Silva Sousa[1]
Sabrina Thabla Pereira Lopes[1]
Francirégina Silva Araújo[2]
Douglas Soares de Oliveira[2]
Mércya Lopes Braga[2]
Klinger Antonio da Franca Rodrigues[3]



[1]Discente – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Delta do Parnaíba
[2]Discente – Curso de Biomedicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba. Parnaíba, Piauí, Brasil
[3]Docente – Curso de Medicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba

Palavras-chave: *Óleo essencial; Antileishmania; Leishmaniose.*

DOI 10.59290/978-65-6029-172-0.3

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

As leishmanioses são um espectro de doenças causadas por tripanossomatídeos dimórficos pertencentes ao gênero *Leishmania* (DE VRIES & SCHALLIG, 2022). São doenças consideradas problema de saúde pública mundial e são pertencentes ao grupo de Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs), devido a ocorrência em regiões negligenciadas do mundo, áreas de extrema pobreza, com falta de saneamento básico e assistência à saúde precária. As leishmanioses apresentam alto grau de morbimortalidade e são a segunda classe de doenças infecciosas com maior prevalência dentro do grupo das DTNs, ficando atrás somente da malária (WHO, 2024).

De acordo com a espécie transmitida na infecção e a imunopatologia do indivíduo acometido, as leishmanioses podem se apresentar em dois tipos: Leishmaniose tegumentar (LT), caracterizada por manifestações que acometem regiões de pele e mucosa e leishmaniose visceral (LV), caracterizada pelo acometimento de órgãos internos como baço e fígado. Ambas as manifestações debilitam o paciente além de se tornar um problema de estigma social (BURZA *et al.*, 2018). Essas doenças apresentam caráter endêmico em regiões tropicais, estão presentes em aproximadamente 100 países e 5 continentes e de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), há ocorrência anual de aproximadamente 1 milhão de novos casos para leishmaniose tegumentar e cerca de 90000 novos casos para leishmaniose visceral. Em 2021, Brasil, Índia, Sudão e Quênia apresentaram maior incidência de novos casos notificados para leishmaniose visceral ao passo que Brasil, Colômbia, Peru, Argélia, Paquistão, Afeganistão, Irã, Iraque e Síria evidenciaram o maior número de novos casos para leishmaniose tegumentar (WHO, 2024).

A LV é forma clínica mais grave e fatal das leishmanioses. É transmitida por espécies de *Leishmania (Leishmania) infantum* e *Leishmania (Leishmania) donovani*. Popularmente é conhecida como calazar e acomete agressivamente órgãos internos, induzindo nos indivíduos o quadro de hepatoesplenpmegalia (SCARPINI *et al.*, 2022).

O tratamento das leishmanioses é realizado com administrações de fármacos via intravenosa, intramuscular ou via oral. Atualmente, são utilizados os antimoniais pentavalentes como tratamento de primeira linha e anfotericina B, pentamidina, paramomicina e miltefosina como tratamento de segunda linha ou em terapias combinadas (PRADHAN *et al.*, 2022). Além das opções limitadas de tratamento, estes fármacos possuem difícil administração, alto custo, necessitam de internação do paciente, e ocasionam diversos efeitos colaterais principalmente nefrotoxicidade, cardiotoxicidade e hepatotoxicidade. Mediante o atual cenário da terapia antileishmania faz-se necessário a pesquisa para desenvolvimento de tratamentos alternativos com melhor eficácia e toxicidade reduzida aos pacientes (VAN GRIENSVEN & DIRO, 2019).

Devido a problemática na terapia das leishmanioses, tem-se buscado fármacos com atividade antileishmania a base de derivados de produtos naturais. Nesse contexto, substâncias voláteis derivada de plantas denominados óleos essenciais (OEs) têm se apresentado como proposta terapêutica alternativa para tratamento de doenças, incluindo atividade antileishmania (DA COSTA *et al.*, 2020).

Levando em consideração a gravidade da LV, a problemática no tratamento e a utilização de OEs como alternativa terapêutica para as

leishmanioses, o objetivo desse estudo foi realizar uma investigação sistemática de estu-dos anteriores sobre atividade *in vitro* de OE contra a principal espécie causadora de LV (*L. infantum*).

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura norteada pelas seguintes questões de pesquisa:

Q1: Quais métodos foram utilizados para extrair e caracterizar os óleos essenciais avaliados nesses estudos?

Q2: Quais são os valores de concentração efetiva e inibitória de cada óleo essencial avaliado contra as formas promastigotas e amastigotas de *Leishmania infantum*?

Q3: Qual espécie de planta medicinal apresenta melhor atividade de óleo essencial contra *Leishmania infantum*?

Q4: Quais são os possíveis mecanismos de ação envolvidos na atividade antileishmania dos óleos essenciais?

A busca foi realizada no dia 08 de maio de 2024, nas bases de dados: ISI Web of Science, Medline/PubMed e Scopus. As sequências de pesquisa utilizadas no estudo incluíram termos como: "*Leishmania*", "*Leishmania infantum*", "Leishmaniasis", e "Visceral leishmaniasis", os quais foram combinados, utilizando operadores booleanos, com palavras-chave como "Essential oil" e "Natural products" utilizando a string de busca ("Leishmania" OR "*Leishmania infantum*" OR "Leishmaniasis" OR "Visceral leishmaniasis") AND ("Essential oil" OR "Natural products"). Desta busca foram encontrados 1154 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: Em estudos que investigam, *in vitro,* a atividade antileishmania de óleos essenciais contra *Leishmania infantum* sem período determinado e artigos em inglês. Os critérios de exclusão foram: Artigos que apresentaram resultados sobre óleos essenciais, porém contra outras espécies de *Leishmania* e estudos *in vivo* foram excluídos, também foram excluídos artigos que não apresentaram texto completo e artigos da literatura cinzenta e artigos não alinhados com o objetivo de investigar a atividade antileishmania de óleos essenciais contra espécies causadoras de leishmaniose visceral.

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão restaram 48 artigos que foram submetidos a avaliação da qualidade utilizando a planilha para estudos *in vitro* da ToxRTool® (Toxicological data Reliability Assessment Tool, Institute for Health and Consumer Protection, *In vitro* Methods Unit, European Center for the Validation of Alternative Methods (ECVAM)), restando 40 artigos selecionados para extração de dados. A extração de dados para cada estudo foi realizada de forma independente, e o consenso foi alcançado de maneira colaborativa pelos autores. As seguintes informações relevantes foram extraídas e inseridas em uma tabela: Autor e ano de publicação, família e espécies vegetais, método de extração do óleo essencial, cepa de leishmania, resultados *in vitro* (incluindo promastigotas e amastigotas) e mecanismo de ação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação da string de busca os estudos publicados foram identificados em três bases de dados eletrônicas, resultando na importação de 1154 artigos do ISI Web of Science, 661 do MEDLINE/PubMed e 1013 do Scopus.

Durante a análise dos títulos e resumos de 2828 publicações pelos revisores, foram excluídos 334 artigos duplicados. Após a

aplicação dos critérios de exclusão, 2446 estudos foram rejeitados. Foram aceitos 48 artigos que atendiam aos critérios de inclusão; contudo, 8 desses foram rejeitados na avaliação de qualidade por não atingirem o score mínimo de 11 previamente determinado, resultando em 40 estudos aceitos. Os estudos que obtiveram score >11 foram analisados criteriosamente por diferentes revisores para extração de dados.

Os resultados obtidos em condições controladas são fornecidos em IC_{50} e EC_{50} e permite a determinação da atividade antileishmania do óleo essencial. Os resultados obtidos nessa revisão demonstraram que a principal via de obtenção de valores de atividade foi através do ensaio colorimétrico de MTT. Esse ensaio de viabilidade na redução do sal tetrazólio MTT que possui coloração amarela a formazan que possui coloração púrpura, mensurado por espectrofotometria (VAN MEERLOO *et al.*, 2011).

Os resultados equivalentes a atividade antileishmania de óleos essenciais estão representados na **Tabela 3.1**. Este estudo identificou 9 famílias diferentes de plantas. Todos os estudos selecionados incluíam experimentos *in vitro* sendo 30 estudos contra *L. infantum*. Na avaliação da atividade dos óleos essenciais contra as diferentes formas evolutivas do parasita, observou-se que, para as formas promastigotas de *L. infantum*, foram testados 63 óleos essenciais.

De acordo com Le e colaboradores (2018) OEs com valores de inibição < 2 µg/mL apresentam uma boa atividade antileishmania considerados candidatos promissores, OEs com valores de inibição entre 2 e 20 µg/mL são considerados com atividade moderada e valores maiores não são interessantes. Nesta RSL uma pequena quantidade de óleos apresentou boa a moderada atividade antileishmania, no entanto, os estudos apresentaram-se como triagem fornecendo uma base de dados para pesquisas futuras em modelo *in vivo*.

Entre os óleos essenciais (OEs) de 79 espécies de plantas identificadas neste estudo de revisão sistemática, 6 estudos apresentaram IC_{50} < 2 µg/mL, 4 estudos tiveram IC_{50} entre 2 e 20 µg/mL, e 53 estudos mostraram IC_{50} > 20 µg/mL para formas promastigotas de *L. infantum*. Para as formas amastigotas da mesma espécie, foram 2 estudos com EC_{50} < 2 µg/mL, 4 estudos com EC_{50} entre 2 e 20 µg/mL, e 13 estudos com IC_{50} > 20 µg/mL. Além disso, identificamos 37 espécies de plantas com valores de IC_{50} superiores a 100 µg/mL para promastigotas de *L. infantum*.

Para avaliar resultados sobre OE foram levados em consideração duas questões (Q1 e Q2 - metodologia): Método de extração do OE e espécie de planta com melhor atividade. Considerando os dados obtidos para Q1, o método mais utilizado para extração dos OEs que apresentaram atividade antileishmania foi hidrodestilação usando Clevenger. O Clevenger é um aparato que permite a obtenção de óleo essencial a partir do aquecimento de folhas, flores, caule e frutos em água com posterior condensação do vapor e separação da água e óleo essencial. O uso do Clevenger é modelo referência para obtenção de OEs e nesta RSL os OEs que apresentaram melhor atividade antileishmania foram obtidos através deste método. Especificamente, 57% das extrações empregaram a hidrodestilação com Clevenger. Outros métodos de extração incluíram a destilação a vapor, o sistema de hidrodestilação simples, a hidrodestilação assistida por radiação de microondas, e uma combinação de hidrodestilação e destilação a vapor.

Dados de atividade de óleos essenciais contra *L. infantum* foram fornecidos na **Tabela**

3.1. De acordo com os achados para *L. infantum* o OE que apresentou melhor valor de atividade para promastigotas foi o de *Croton pulegiodorus* (*Euphorbiaceae)* com CI50 de 0,05 µg/mL (DE CARVALHO *et al.*, 2022), e para amastigotas o melhor valor encontrado foi do OE de *Piper angustifolium* (*Piperaceae*) com CE50 de 1,43 µg/mL (BOSQUIROLI *et al.*, 2015).

Nessa RSL avaliamos também os dados sobre mecanismos de ação envolvidos na atividade antileishmania dos OEs. Poucos estudos apresentaram mecanismo de ação, apenas 8 demonstraram algum mecanismo de ação contra *L. infantum*. Dentre os mais prevalentes foram indução de apoptose e produção de espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico. Avaliar os mecanismos de ação permite verificar a via que o OEs é capaz de induzir morte no parasita e tomar como base para avaliação de segurança do composto. Ensaios de avaliação de perfil de morte celular são realizados a partir de citometria de fluxo e permitem avaliar se a substância é capaz de induzir apoptose ou necrose (ADAN *et al.*, 2017). Os estudos (MONDÊGO-OLIVEIRA *et al.*, 2021; MACHADO *et al.*, 2014) indicaram que OEs induzem morte por apoptose. Esse tipo de morte não induz reação inflamatória e resposta imune exacerbada, sendo modelo de interesse para estudos *in vivo*. Por outro lado, os estudos (MONDÊGO-OLIVEIRA *et al.*, 2021; BOSQUIROLI *et al.*, 2017; BOSQUIROLI *et al.*, 2015; ISLAMUDDIN *et al.*, 2014) indicaram que os OEs induziram a produção de espécies reativas de oxigênio e/ou óxido nítrico. Esse é um mecanismo de ação antileishmania no qual moléculas microbicidas induzem morte no parasito por estresse oxidativo (MIRZAEI *et al.*, 2021). Poucos estudos apresentaram resultados sobre mecanismos de ação o que limita a determinação e afirmação dos principais mecanismos de ação envolvidos na atividade antileishmania de óleos essenciais baseados na literatura.

Nesse estudo, realizamos uma extensiva busca em três bases de dados para abranger a maior quantidade de estudos possíveis. Esses estudos foram verificados e validados pelos pesquisadores para garantir maior precisão dos resultados. Apesar da quantidade relativamente alta de óleos essenciais com atividade contra espécies causadoras da LV, a maioria dos estudos apresentam-se apenas como triagem de atividade de diferentes espécies de plantas, sem aprofundamento para avaliação de atividade contra amastigotas e mecanismos de ação envolvidos na atividade. É válido ressaltar que muitas espécies relatadas nesse estudo de triagem são potenciais alvos terapêuticos para tratamento de infecções por *L. inafantum* e servem como base para futuros estudos de ação antileishmania.

Tabela 3.1 Atividade antiparasitária de óleos essenciais contra *Leishmania infantum*: espécies, CI_{50}, CE_{50} e mecanismos de ação

Família	Espécies	Método de extração do OE	Cepa de *Leishmania*	CI_{50}	CE_{50}	Mecanismo de ação	Autor / Ano de publicação
Anacardiaceae	*Pistacia lentiscus*	Hidrodestilação utilizando Clevenger	*Leishmania infantum (LV24)*	11.39	NR	NR	(MACHADO *et al.*, 2010)
Apiaceae	*Crithmum maritimum* L.	Hidrodestilação utilizando Clevenger	*Leishmania infantum (MHOM/ES/92/BCN83)*	122	NR	NR	(MACHADO *et al.*, 2010)

	Distichoselinum tenuifolium (Lag.) García Martín & Silvestre		*Leishmania infantum (MHOM/ES/92/BCN83)*	295	NR	NR	
	Eryngium maritimum L.		*Leishmania infantum (MHOM/ES/92/BCN83)*	205	NR	NR	
	Seseli tortuosum L.		*Leishmania infantum (MHOM/ES/92/BCN83)*	133	NR	NR	
Asteraceae	*Vernonia brasiliana* (L.) Druce	Hidrodestilação	*Leishmania infantum (MCAN/BR/2014/21BAÇO)*	39.01	NR	Alterações ultraestruturais, diminuição potencial de membrana, aumento de EROs e apoptose	(MONDÊGO-OLIVEIRA *et al.*, 2021)
	Pulicaria vulgaris Gaertn.	Hidrodestilação	*Leishmania infantum (MCAN/IR/96/LON49)*	233	NR	NR	(SHARIFI-RAD *et al.*, 2018)
	Artemisia herba-alba (Asso.)	Hidrodestilação utilizando Clevenger	*Leishmania infantum (MHOM/TN/94/LV49)*	68	NR	NR	(ALOUI *et al.*, 2016)
	Artemisia campestris (L.)		*Leishmania infantum (MHOM/TN/94/LV49)*	44	NR	NR	
	Phania matricarioides (Spreng.) Griseb.		*Leishmania infantum (MHOM/MA (BE)/67)*	56.6	NR	NR	(GUTIÉRREZ *et al.*, 2019)
	Vernonia polyanthes Less.		*Leishmania infantum Nicolle (zymodeme MON-1)*	19.4	NR	NR	(MOREIRA *et al.*, 2017)
Cupressaceae	*Juniperus oxycedrus* L.	Hidrodestilação utilizando Clevenger	*Leishmania infantum (MHOM/ES/92/BCN83)*	51	NR	NR	(MACHADO *et al.*, 2010)
	Croton pulegiodorus Baill.		*Leishmania infantum (CLIOC0579)*	0.05	2.33	NR	
Euphorbiaceae	*Croton piauhiensis* Mull. Arg.	Hidrodestilação utilizando Clevenger	*Leishmania infantum (CLIOC0579)*	1.70	13.79	NR	(DE CARVALHO *et al.*, 2022)
	Croton rhamnifolioides	Sistema de hidrodestilação	*Leishmania infantum (MHOM/ES/92/BCN83)*	111.84	NR	NR	(ALCÂNTARA *et al.*, 2022)
Lamiaceae	*Lavandula viridis* L'Hér.	Hidrodestilação utilizando Clevenger	*Leishmania infantum (MHOM/ES/92/BCN83)*	263	NR	NR	
	Mentha cervina L., M. × piperita L.		*Leishmania infantum (MHOM/ES/92/BCN83)*	198	NR	NR	(MACHADO *et al.*, 2010)

	Origanum virens Hoffmanns. & Link		*Leishmania infantum (MHOM/ES/92/BCN83)*	196	NR	NR	
	Thymbra capitata (L.) Cav.		*Leishmania infantum (MHOM/ES/92/BCN83)*	130	NR	NR	
	Thymus mastichina L.		*Leishmania infantum (MHOM/ES/92/BCN83)*	133	NR	NR	
	Thymus capitelatus		*Leishmania infantum (MHOM/ES/92/BCN83)*	37	NR	NR	
	Thymus zygis subsp. *sylvestris* (chemotype geraniol)		*Leishmania infantum (MHOM/ES/92/BCN83)*	162	NR	NR	
	Thymus capitellatus Hoffmanns & Link		*Leishmania infantum Nicolle (zymodeme MON-1)*	37	NR	Indução de apoptose bloqueio do ciclo celular em G0/G1, perda do potencial mitocondrial e aumento de EROs	(MACHADO *et al.*, 2014)
	Lavandula lanata	Hidrodestilação	*Leishmania infantum (MCAN/ES/98/LLM-722)*	> 800	NR	NR	
	Lavandula luisieri 1		*Leishmania infantum (MCAN/ES/98/LLM-722)*	SD <200 / HD 247.4	NR	NR	
	Lavandula luisieri 2		*Leishmania infantum (MCAN/ES/98/LLM-722)*	SD 74.3 / HD 461.2	NR	NR	(BAILÉN *et al.*, 2023)
	Lavandula augustifolia		*Leishmania infantum (MCAN/ES/98/LLM-722)*	SD 512.2 / HD 634.0	NR	NR	
	Lavandula lanata	Hidrodestilação e Sistema de destilação	*Leishmania infantum (MCAN/ES/98/LLM-722)*	> 800	NR	NR	
	Lavandula x intermedia "Abrial"		*Leishmania infantum (MCAN/ES/98/LLM-722)*	SD 319.1 / HD 466.5	NR	NR	(BAILÉN *et al.*, 2023)
	Lavandula x intermedia "Super"		*Leishmania infantum (MCAN/ES/98/LLM-722)*	SD 640.7 / HD > 800	NR	NR	
	Lavandula x intermedia "Grosso"		*Leishmania infantum*	SD 633.8	NR	NR	

		(MCAN/ES/98 /LLM-722)	/ HD 397.9			
Lavandula mallete	Sistema de destilação	*Leishmania infantum (MCAN/ES/98 /LLM-722)*	293.2	NR	NR	
Origanum majorana	Hidrodestilação	*Leishmania infantum (MCAN/ES/98 /LLM-722)*	547.9	NR	NR	
Origano virens		*Leishmania infantum (MCAN/ES/98 /LLM-722)*	SD 742.6 / HD 718.9	NR	NR	
Rosmarinus officinalis	Hidrodestilação e Sistema de destilação	*Leishmania infantum (MCAN/ES/98 /LLM-722)*	SD 367.1 / HD 170.9	NR	NR	
Satureja montana		*Leishmania infantum (MCAN/ES/98 /LLM-722)*	SD 194.1 / HD 117.9	NR	NR	
Mentha suaveolens		*Leishmania infantum (MCAN/ES/98 /LLM-722)*	SD 88.2 / HD 680.8	NR	NR	
Salvia officinalis	Sistema de destilação	*Leishmania infantum (MCAN/ES/98 /LLM-722)*	<200	NR	NR	
Salvia hybrid		*Leishmania infantum (MCAN/ES/98 /LLM-722)*	184.7	NR	NR	
Salvia blancoana		*Leishmania infantum (MCAN/ES/98 /LLM-722)*	>800	NR	NR	
Salvia sclarea	Hidrodestilação	*Leishmania infantum (MCAN/ES/98 /LLM-722)*	> 800	NR	NR	
Thymus mastichina		*Leishmania infantum (MCAN/ES/98 /LLM-722)*	743.7	NR	NR	
Thymus vulgaris	Hidrodestilação e Sistema de destilação	*Leishmania infantum (MCAN/ES/98 /LLM-722)*	SD 375.6 / HD 141.8	NR	NR	
Thymus zygis	Sistema de destilação	*Leishmania infantum (MCAN/ES/98 /LLM-722)*	433.0	NR	NR	
Mentha pulegium and Rosmarinus officinalis	Hidrodestilação utilizando Clevenger	*Leishmania infantum (MHOM/MA/ 1998/LVTA)*	1.2	NR	NR	(BOUYAHYA *et al.*, 2017)
Origanum compactum Benth.		*Leishmania infantum (MHOM/MA/ 1998/LVTA)*	0.12	NR	NR	
Micromeria nervosa		*Leishmania infantum uni-*	5.24	7.32	Metabolismo de esteróis e tióis.	(ESSID *et al.*, 2024)

	Nectandra amazonum		*dentified strain Leishmania infantum (MHOM/BR/1972/BH46)*	NR	31.9	Óxido nítrico	
Lauraceae	*Nectandra gardneri*	Hidrodestilação utilizando Clevenger	*Leishmania infantum (MHOM/BR/1972/BH46)*	NR	2.7	Óxido nítrico	(BOSQUIROLI *et al.*, 2017)
	Nectandra hihua		*Leishmania infantum (MHOM/BR/1972/BH46)*	NR	0.2		
	Nectandra megapotamica		*Leishmania infantum (MHOM/BR/1972/BH46)*	NR	50.0		
Piperaceae	*Piper Tuberculatum* Jacq.	Hidrodestilação utilizando Clevenger	*Leishmania infantum (MHOM/ES/92/BCN83)*	133.97	NR	NR	(SALES *et al.*, 2018)
	Piper auritum Kunth	Hidrodestilação assistida por radiação de micro-ondas	*Leishmania infantum (MHOM/BR/74/PP75)*	>100	>100	NR	(LEAL *et al.*, 2013)
	Piper bredemeyeri		*Leishmania infantum (MHOM/BR/74/PP75)*	>100	>100	NR	
	Piper bogotense C. DC.		*Leishmania infantum (MHOM/BR/74/PP75)*	>100	>100	NR	
	Piper marginatum		*Leishmania infantum (MHOM/BR/74/PP75)*	88.70	>100	NR	
	Piper cf divaricatum		*Leishmania infantum (MHOM/BR/74/PP75)*	73.29	>100	NR	
	Piper cf. brachypodon var. hirsuticaule Yunck		*Leishmania infantum (MHOM/BR/74/PP75)*	93.60	>100	NR	
	Piper obrutum		*Leishmania infantum (MHOM/BR/74/PP75)*	35.87	89.02	NR	
	Piper septuplinervium		*Leishmania infantum (MHOM/BR/74/PP75)*	30.05	64.80	NR	
	Piper lanceifolium		*Leishmania infantum (MHOM/BR/74/PP75)*	37.81	>100	NR	
	Piper brachypodom		*Leishmania infantum (MHOM/BR/74/PP75)*	23.43	>100	NR	
	Piper var brachypo-		*Leishmania infantum*	23.68	>100	NR	

	don (Benth.) C. DC.	Hidrodestilação utilizando Clevenger	*(MHOM/BR/74/PP75)*				
	Piper angustifolium		*Leishmania infantum (MHOM/BR/1972/BH46)*	NR	1.43	Óxido nítrico	(BOSQUIROLI *et al.*, 2015)
Poaceae	*Cymbopogum citratus* (DC) Stapf.	Hidrodestilação utilizando Clevenger	*Leishmania infantum (MHOM/ES/92/BCN83)*	25	NR	NR	(MACHADO *et al.*, 2010)
Rutaceae	*Citrus limon* (L.)	Hidrodestilação utilizando Clevenger	*Leishmania infantum (LV50)*	0.57	NR	NR	(BOUABDALLAH *et al.*, 2022)
	Citrus sinensis (L.)		*Leishmania infantum (LV50)*	0.32			
	Citrus clementina Hort. ex Tan.		*Leishmania infantum (LV50)*	9.48			

NR: Não relatado

CONCLUSÃO

A RSL estudos demonstrou que OEs de diferentes espécies apresentam atividade variada sobre diferentes cepas de *L. infantum.* Plantas e seus OEs apresentam-se como tratamento alternativo promissor para leishmaniose visceral conforme demonstrado nos 40 estudos selecionados, que também relataram os princi-pais métodos de obtenção e OEs e mecanismos de ação envolvidos na atividade antileishmania. Pesquisadores tem evidenciado em suas pesquisas a ação destes OEs como tratamento alternativo, sendo de grande importância e base esses estudos para evolução na elucidação de atividade em modelo *in vivo* e ensaios clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAN, A. *et al*. Flow cytometry: Basic principles and applications. Critical Reviews in Biotechnology, v. 37, n. 2, p. 163–176, 2017. doi: https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1128876.

ALCÂNTARA, I.S. *et al*. Cytotoxic potential and antiparasitic activity of the Croton rhamnifolioides Pax leaves. & K. Hoffm essential oil and its inclusion complex (EOCr/β-CD). Polymer Bulletin, v. 79, n. 2, p. 1175–1185, 2022. doi: https://doi.org/10.1007/s00289-021-03556-6.

ALOUI, Z. *et al*. Asteraceae Artemisia campestris and Artemisia herba-alba essential oils trigger apoptosis and cell cycle arrest in leishmania infantum promastigotes. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, v. 2016, p. 1–15, 2016. doi: https://doi.org/10.1155/2016/9147096.

BAILÉN, M. *et al*. Anti-Trypanosomatidae activity of essential oils and their main components from selected medicinal plants. Molecules, v. 28, n. 3, p. 1467, 2023. doi: https://doi.org/10.3390/molecules28031467.

BOSQUIROLI, L.S.S. *et al*. In vitro anti-leishmania infantum activity of essential oil from piper angustifolium. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 25, n. 2, p. 124–128, 2015a. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2015.03.008.

BOSQUIROLI, L.S.S. *et al*. In vitro antileishmania activity of sesquiterpene-rich essential oils from Nectandra species. Pharmaceutical Biology, v. 55, n. 1, p. 2285–2291, 2017a. doi: https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1407803.

BOUABDALLAH, S. *et al*. Sustainable extraction, chemical profile, cytotoxic and antileishmanial activities in-vitro of some citrus species leaves essential oils. Pharmaceuticals, v. 15, n. 9, p. 1163, 2022. doi: https://doi.org/10.3390/ph15091163.

BOUYAHYA, A. *et al*. Correlation between phenological changes, chemical composition and biological activities of the essential oil from Moroccan endemic Oregano (Origanum compactum Benth). Industrial Crops and Products, v. 108, p. 729–737, 2017. doi: https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.07.033.

BURZA, S. *et al.* Leishmaniasis. The Lancet, v. 392, n. 10151, p. 951–970, 2018. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31204-2.

DA COSTA, J.S. *et al*. Essentials oils from Brazilian eugenia and syzygium species and their biological activities. Biomolecules, v. 10, n. 8, p. 1–36, 2020. doi: https://doi.org/10.3390/biom10081155.

DE CARVALHO, M.G. *et al*. Croton pulegiodorus Baill and Croton piauhiensis Mull. Arg. (Euphorbiaceae) essential oils: Chemical composition and anti-leishmania activity. Revista Virtual de Quimica, v. 14, n. 6, p. 938–946, 2022. doi: https://doi.org/10.21577/1984-6835.20220049.

DE VRIES, H.J.C. & SCHALLIG, H.D. Cutaneous Leishmaniasis: A 2022 updated narrative review into diagnosis and management developments. American Journal of Clinical Dermatology, v. 23, n. 6, p. 823–840, 2022. doi: https://doi.org/10.1007/s40257-022-00726-8.

DOS SANTOS SALES, V. *et al*. Antiparasitic activity and essential oil chemical analysis of the Piper Tuberculatum Jacq Fruit. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, v. 17, n. 1, p. 268–275, 2018.

ESSID, R. *et al*. Promising antileishmanial activity of micromeria nervosa essential oil: in vitro and in silico studies. Molecules, v. 29, n. 8, p. 1876, 2024. doi: https://doi.org/10.3390/molecules29081876.

GUTIÉRREZ, Y. *et al*. Chemical composition, antimicrobial and antiparasitic screening of the essential oil from Phania matricarioides (Spreng.) Griseb. Molecules, v. 24, n. 8, p. 1615, 2019. doi: https://doi.org/10.3390/molecules24081615.

ISLAMUDDIN, M. *et al.* Apoptosis-like death in Leishmania donovani promastigotes induced by eugenol-rich oil of Syzygium aromaticum. Journal of Medical Microbiology, v. 63, n. 1, p. 74–85, 2014. doi: https://doi.org/10.1099/jmm.0.064709-0.

LE, T.B. *et al*. Anti-protozoal activity of essential oils and their constituents against Leishmania, Plasmodium and Trypanosoma. Phytochimie, v. 18–1, n. 1, p. 1–33, 2018.

LEAL, S.M. *et al*. Antiprotozoal activity of essential oils derived from Piper spp. grown in Colombia. Journal of Essential Oil Research, v. 25, n. 6, p. 512–519, 2013. doi: https://doi.org/10.1080/10412905.2013.820669.

MACHADO, M *et al*. Activity of Thymus capitellatus volatile extract, 1,8-cineole and borneol against Leishmania species. Veterinary Parasitology, v. 200, n. 1–2, p. 39–49, 2014. doi: https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.11.016.

MACHADO, M. *et al*. Activity of essential oils on the growth of Leishmania infantum promastigotes. Flavour and Fragrance Journal, v. 25, n. 3, p. 156–160, 2010. doi: https://doi.org/10.1002/ffj.1987.

MIRZAEI, A. *et al*. A historical review of the role of cytokines involved in leishmaniasis. Cytokine, v. 145, p. 155297, 2021. doi: https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155297.

MONDÊGO-OLIVEIRA, R. *et al*. Vernonia brasiliana (L.) Druce induces ultrastructural changes and apoptosis-like death of Leishmania infantum promastigotes. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 133, p. 111025, 2021. doi: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111025.

MOREIRA, R.R.D. *et al*. Composition and leishmanicidal activity of the essential oil of Vernonia polyanthes Less (Asteraceae). Natural Product Research, v. 31, n. 24, p. 2905–2908, 2017. doi: https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1299723.

PRADHAN, S. *et al*. Treatment options for leishmaniasis. Clinical and Experimental Dermatology, v. 47, n. 3, p. 516–521, 2022. doi: https://doi.org/10.1111/ced.14919.

SCARPINI, S. *et al*. Visceral leishmaniasis: Epidemiology, diagnosis, and treatment regimens in different geographical areas with a focus on pediatrics. Microorganisms, v. 10, n. 10, 2022. doi: https://doi.org/10.3390/microorganisms10101887.

SHARIFI-RAD, M. *et al*. Pulicaria vulgaris Gaertn. essential oil: An alternative or complementary treatment for Leishmaniasis. Cellular and Molecular Biology, v. 64, n. 8, p. 18–21, 2018. doi: https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.8.3.

VAN GRIENSVEN, J. & DIRO, E. Visceral leishmaniasis: Recent advances in diagnostics and treatment regimens. Infectious Disease Clinics of North America, v. 33, n. 1, p. 79–99, 2019. doi: https://doi.org/10.1016/j.idc.2018.10.005.

VAN MEERLOO, J. *et al.* Cell sensitivity assays: The MTT Assay. *In*: p. 237–245. 2011. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-61779-080-5_20.

WHO. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>.