

## **Folhas de artemisia annua l. (asterolacea) com atividade antileishmania no tratamento da leishmaniose tegumentar em humanos**

### **Artemisia annua l. (asterolacea) leaves with antileishmanial activity in the treatment of tegumentary leishmaniasis in humans**

DOI:10.34117/bjdv8n12-068

Recebimento dos originais: 04/11/2022

Aceitação para publicação: 07/12/2022

#### **Manoel Celestino Lima Júnior**

Graduando em Farmácia pelo Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)  
Instituição: Centro Aparício Carvalho (FIMCA)  
Endereço: Rua Alfazema, 5868, Cohab, Porto Velho - RO, CEP: 76807-546  
E-mail: manoeleles@gmail.com

#### **Rosângela Feitosa Reis Batista**

Graduanda em Farmácia pelo Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)  
Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)  
Endereço: Avenida Mamoré, 2680, Juscelino Kubitschek, Porto Velho - RO, CEP: 76829-460  
E-mail: isa\_rosangela@outlook.com

#### **Werismar da Silva Rocha**

Graduando em Farmácia pelo Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)  
Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)  
Endereço: Rua América do Norte, 136, Porto velho - RO, CEP: 76812-712  
E-mail: masinho96wr@gmail.com

#### **Neuza Biguinati de Barros**

Doutora Farmaceutica pelo Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)  
Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)  
Endereço: Rua das Araras, 241, Eldorado, Porto Velho - RO, CEP 76811-678  
E-mail: prof.barros.neuza@fimca.com.br

#### **Celina A. Bertoni Lugtenburg**

Doutora Farmaceutica pelo Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)  
Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho (FIMCA)  
Endereço: Rua das Araras, 241, Eldorado, Porto Velho - RO, CEP: 76811-678  
E-mail: celina.lugtenburg@hotmail.com

### **RESUMO**

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença infecciosa negligenciada por apresentar caráter emergencial e uma imediata urgência de controle do vetor e disponibilidade de tratamento. Esta patologia vem aumentando nos últimos vinte anos, sendo a leishmaniose cutânea (LC) sua manifestação clínica mais frequente e a Leishmaniose mucosa (LM) sua manifestação grave. Constitui um problema de saúde pública em mais 85 países. Portanto, O presente estudo será uma revisão bibliográfica

sobre atividade Antileishmania da folha de *Artemisia annua L. (Asterolacea)* no tratamento da *Leishmaniose Tegumentar* em humanos como potenciais agentes utilizados como forma de tratamento contra o referido parasita.

**Palavras-chave:** Leishmaniose Tegumentar Americana, leishmania, sistema imune inato, epidemiologia, manifestações clínicas.

## ABSTRACT

American Cutaneous Leishmaniasis (ACL) is a neglected infectious disease due to its emergency character and an immediate urgency for vector control and treatment availability. This pathology has been increasing in the last twenty years, with cutaneous leishmaniasis (CL) being its most frequent clinical manifestation and mucosal Leishmaniasis (LM) its severe manifestation. It is a public health problem in over 85 countries. Therefore, the present study will be a literature review on Antileishmanial activity of *Artemisia annua L. (Asterolacea)* leaf in the treatment of Cutaneous Leishmaniasis in humans as potential agents used as a form of treatment against said parasite.

**Keywords:** American Cutaneous Leishmaniasis, leishmania, innate immune system, epidemiology, clinical manifestations.

## 1 INTRODUÇÃO

As leishmanioses são um grupo de doenças causadas por protozoários de mais de 20 espécies de *Leishmania* (ABADÍAS-GRANADO et al., 2021). Esses parasitas são transmitidos aos humanos através da picada de uma fêmea infectada do gênero *Leishmania* transmitida ao homem pela picada de mosquitos flebotomíneos, um vetor de 2 a 3 mm de comprimento (GARIEL, 2019).

A Leishmaniose Tegumentar Americana apresenta diversas formas clínicas: a forma mucosa (LM) que ocorre uma lesão secundária que atinge principalmente orofaringe e septo cartilaginoso, a forma cutânea (LC) caracterizada por pápula eritematosa que aparece no local da picada do vetor, a forma disseminada (LD) com o surgimento de diversas lesões papulares que acomete vários locais do corpo e a forma clínica difusa (LCD) com lesão única, com evolução lenta e formação de placas (CARLOS DOS SANTOS, 2021).

É descrita em 88 países e, destes, 72 são países em desenvolvimento, incluindo os 13 mais pobres do mundo. De acordo com a (OMS, 2019). Estima-se que no mundo que em 92 países e territórios são considerados endêmicos ou tiveram casos previamente relatados de leishmaniose cutânea (LC) e a leishmaniose visceral (LV), respectivamente. (LINHARES, 2015).

Hoje, esta estimativa é que mais de 1 bilhão de pessoas vivem em áreas endêmicas para leishmaniose e correm riscos de infecções. No Brasil, a LTA é uma doença com diversidade de agentes, de reservatórios e de vetores que apresenta diferentes padrões de transmissão e um conhecimento ainda limitado sobre alguns aspectos, o que a torna de difícil controle (TRIPATHI, 2017). Assim, o uso de plantas para a obtenção de novos fármacos tem aumentado devido a necessidade de se combater microrganismos resistentes aos fármacos sintéticos atuais e maximizar o controle de doenças endêmicas, como é o caso da leishmaniose tegumentar americana (VELASQUEZ, 2018).

O presente estudo será uma revisão bibliográfica sobre atividade Antileishmania da folha de *Artemisia annua* L. (Asterolacea) no tratamento da Leishmaniose Tegumentar em humanos como potenciais agentes utilizados como forma de tratamento contra o referido parasita.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

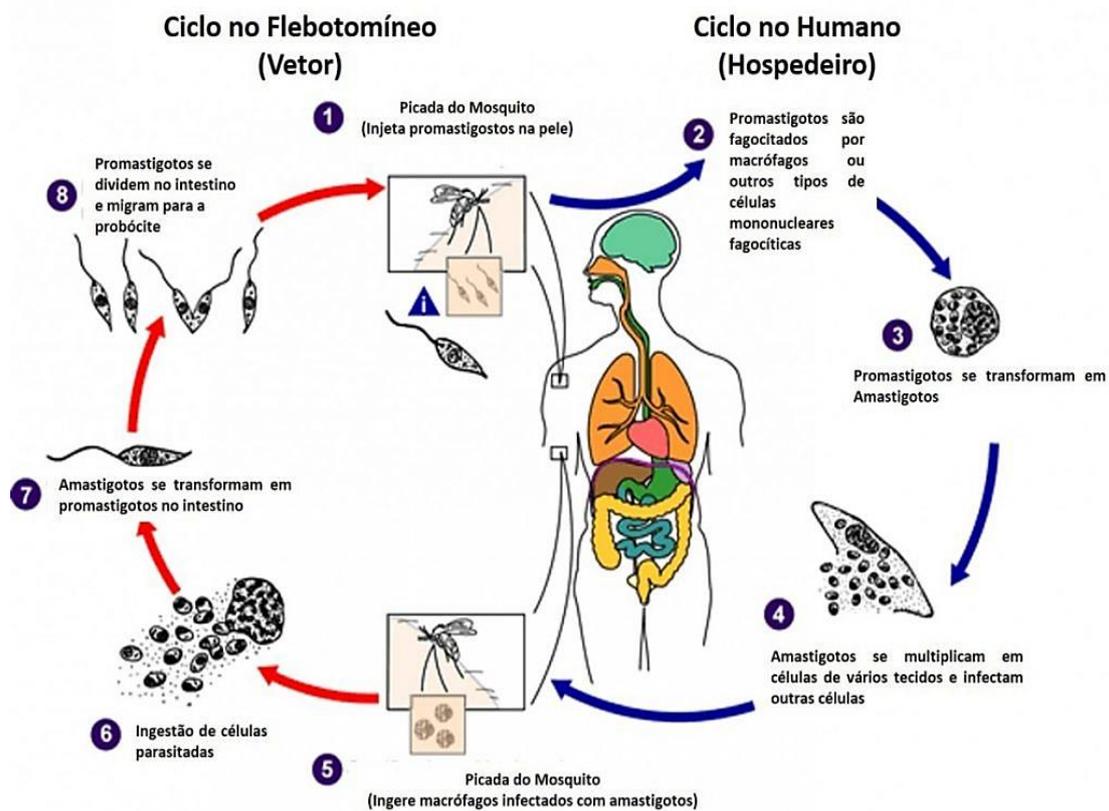
De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a *leishmaniose tegumentar americana* (LTA) é uma doença de grande importância para a saúde pública em diferentes países, considerada entre uma das seis infecções mais importantes no mundo. Devido a sua grande magnitude pelos riscos de causar deformidades no ser humano e pelo reflexo que pode gerar no âmbito socioeconômico é considerada uma das afecções dermatológicas que mais merecem atenção, além de ser considerada uma doença ocupacional (ASSUNÇÃO, 2010).

No Brasil, a (LTA) é uma das afecções dermatológicas que merece mais atenção, devido à sua magnitude (PORFIRIO, 2012). Assim como pelo risco de ocorrência de deformidades que pode produzir no ser humano, e também pelo envolvimento psicológico, com reflexos no campo social e econômico, uma vez que, na maioria dos casos, pode ser considerada uma doença ocupacional. Apresenta ampla distribuição com registro de casos em todas as regiões brasileiras (BEE, 2018). Os vetores da LTA são insetos denominados flebotomíneos, pertencentes à Ordem Díptera, Família Psychodidae, Subfamília Phlebotominae, Gênero *Lutzomyia*, conhecidos popularmente, dependendo da localização geográfica, como mosquito palha, tatuquira, birigui, entre outros (NOVAIAS, 2017).

O ciclo biológico compreende-se por duas fases principais: A primeira fase ocorre quando as fêmeas de flebotomíneos durante o repasto sanguíneo, ingerem macrófagos

infectados com as formas amastigotas (SIVIERO, 2005). As formas amastigotas se reproduzem por divisão binária e rapidamente se transformam na forma promastigota na porção posterior no intestino do inseto vetor, estas formas são alongadas e apresentam um flagelo livre que se transformam em promastigotas metacíclicas que são as formas infectantes, após a mudança na forma ocorre a migração para a probóscide do inseto e durante o repasto sanguíneo são inoculadas no hospedeiro vertebrado conforme figura 1 (HELLMANN; MARCHESAN; VELASQUEZ, 2018).

Figura 1. Ciclo biológico da Leishmaniose



Fonte: CDC, 2018

A segunda fase ocorre dentro do hospedeiro vertebrado, onde as formas promastigotas metacíclicas seguem para o interior das células do sistema mononuclear fagocitário (SMF) segundo (WALLTERS, 1993). Principalmente os macrófagos e mudam de forma para a amastigota multiplicando-se rapidamente, provocando o rompimento destas células e a liberação das amastigotas para o interior de outros macrófagos dando continuidade ao ciclo (BERTOLINI, 1996).

## 2.2 ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

Estas doenças se manifestam de três formas principais leishmaniose cutânea (LC), a leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, e a leishmaniose mucocutânea (LCM) segundo (SILVA, 2017). A leishmaniose cutânea (LC) é a forma mais comum, a leishmaniose visceral (LV), é a forma mais grave e a MCL é a forma mais incapacitante da doença. 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. A forma clínica cutânea apresenta lesões somente na pele, inicia-se no local de inoculação das promastigotas infectantes conforme a figura 2 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

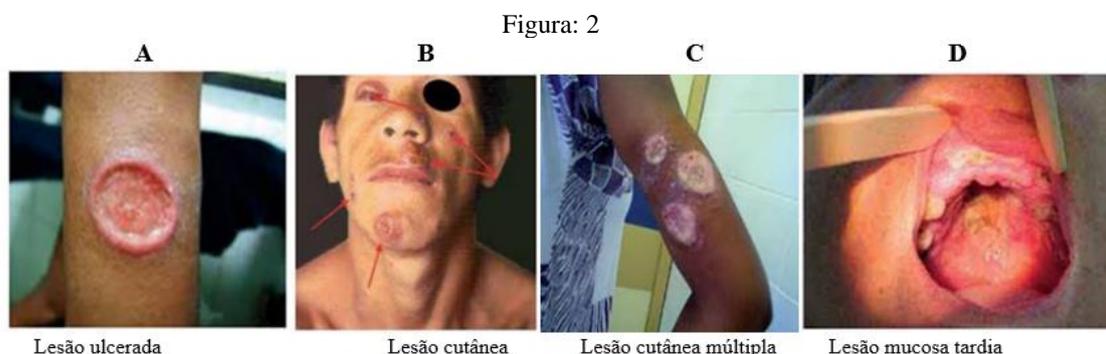


Figura A. LTA – Lesão ulcerada franca, única, arredondada, com bordas elevadas, infiltradas e fundo granuloso. Figura B. LTA – Lesão cutânea disseminada com acometimento facial, apresentando múltiplas lesões ulceradas com envolvimento de pálpebra. Figura C. LTA – Lesão cutânea múltipla, ulceradas, com bordas elevadas, infiltradas e fundo granuloso com crosta a nível central. Figura D LTA – Lesão mucosa tardia. Edema nasal com áreas de ulceração – crostas no local e edema no lábio superior (Fonte: THAKUR, 2018).

O diagnóstico de LTA abrange aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais (pesquisa parasitológica e diagnóstico imunológico). Frequentemente a associação de alguns desses elementos é necessária para se chegar ao diagnóstico final (BITTENCOURT, 1994). Diagnóstico Clínico: o diagnóstico clínico da LTA pode ser feito com base nas características da lesão associadas à anamnese, onde os dados epidemiológicos são de grande importância. As formas tegumentares do Novo Mundo compreendem uma síndrome cujas manifestações clínicas dependem de alguns fatores, como a espécie de *Leishmania* envolvida e a relação do parasita com seu hospedeiro (FURTADO, 1994).

A LTA produz um amplo espectro de lesões, o que torna o diagnóstico clínico nem sempre simples ou imediato (MINISTÉRIO DA SAÚDE/FUNASA, 2000). O quadro é normalmente assintomático, predominando nas áreas corpóreas descobertas e se

instala em pacientes de áreas endêmicas ou que lá estiveram recentemente. Na maioria dos casos, a infecção progride e, após um período de latência clínica de vários meses de duração, surgem as lesões cutâneas e/ou mucosas, conseqüentes à disseminação hematogênica e/ou linfática do parasita (SHAW, 1999).

A leishmaniose mucosa (LM) também denominada espúndia, é condição de difícil tratamento e prognóstico reservado quanto à possibilidade de cura (CORREA FILHO, 1992). Os fatores que contribuem para que uma doença inicialmente cutânea evolua para essa forma tardia não são de todo conhecidos, mas sabe-se que a demora na cicatrização da lesão primária e tratamento inicial inadequado podem estar associados situada no pólo anérgico da doença, em oposição à forma polar resistente representada pela leishmaniose cutânea-mucosa (LCM) e parte das leishmanioses cutâneas localizadas (LCL) segundo (WILSON, 2019).

Suas lesões nodulares e infiltrações cutâneas pronunciadas simulam quadro de hanseníase virchowiana (LOURDES, 2003). Que é caracterizada por lesões múltiplas, geralmente ulceradas, distribuídas por diversas áreas do tegumento, distantes do sítio de inoculação primária. Nas formas vegetantes, distingue-se a variedade verrucosa, muito frequente, que simula a esporotricose verrucosa, a cromomicose, a paracoccidioidomicose, a piodermite vegetante e a tuberculose verrucosa (MATOS, 2015).

### 2.3 DIAGNÓSTICO IMUNOLÓGICO

Intradermorreação de Montenegro (IDRM): Em 1926, Montenegro realizou pela primeira vez a reação intradérmica com antígeno preparado de formas de cultura de *Leishmania* sp. para diagnóstico da moléstia, teste este ainda hoje amplamente empregado e bastante útil (CALHEIROS, 2015). A IDRM detecta a presença de hipersensibilidade tardia uma vez que, imunologicamente, a LTA se caracteriza pelo aparecimento de uma resposta celular durante a doença e após a cura da infecção, seja de forma espontânea ou após tratamento. A técnica consiste na injeção na face flexora do antebraço de 0,1ml de antígeno padronizado com a concentração de 40mg de nitrogênio proteico por ml (ROWER, 2014).

A reação é considerada positiva quando, na leitura de 48 ou 72 horas, detecta-se endureção igual ou superior a 5mm (DELFINO, 2013). O teste se torna positivo em torno de quatro meses após o início da lesão cutânea, mas não diferencia doença atual e progressa, permanecendo positivo após o tratamento), nem distingue doença de infecção,

e é habitualmente negativo nas formas cutâneas difusas e nos pacientes imunodeprimidos (OGAMA, 2009). A IDRМ é de grande valor presuntivo no diagnóstico de LTA, constituindo valioso recurso diagnóstico nos casos em que os parasitas são escassos ou ausentes, sendo também bastante útil nos inquéritos epidemiológicos de áreas endêmicas (BARJA, 2011).

#### 2.4 REAÇÕES SOROLÓGICAS

Dentre os métodos sorológicos, a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) é o mais utilizado (DONOFRIO, 2021). É uma técnica sensível, porém com possibilidade de reações cruzadas especialmente com a doença de Chagas e calazar. A RIFI apresenta resultados variáveis na LTA, quer pela reduzida antigenicidade do parasita ou pelos baixos níveis de anticorpos circulantes. Habitualmente negativa na forma cutânea difusa, sua sensibilidade foi estimada em 71% nas formas cutâneas e 100% na forma mucosa. Em pacientes com lesões recentes (um a seis meses de evolução), é frequente a negatividade sorológica (PORFÍRIO, 2013).

Nos casos positivos, os títulos médios são significativamente mais elevados naqueles que apresentam múltiplas lesões, refletindo a maior antigenicidade induzida pelo maior número de parasitas. Além disso, o número de reações sorológicas negativas é maior entre os que possuem o exame parasitológico positivo quando comparado àqueles em que a pesquisa direta do parasita revela-se negativa (MACHADO, 2009).

#### 2.5 PLANTA MEDICINAL NO CONTROLE DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

A *Artemisia annua* L. é usada como alternativa terapêutica. Os metabólitos secundários isolados com atividade anti-Leishmania. Uma avaliação científica das plantas medicinais utilizadas tradicionalmente forneceu para a medicina moderna medicamentos efetivos para o tratamento de doenças parasitárias (GAZOLLA, 2017). Três das maiores classes de fármacos antiparasitários possuem origem nas plantas (KINGSTON, 2015). Dentre elas estão o endoperóxido sesquiterpeno artemisinina, isolado de *Artemisia annua*, com atividade antimalárica (GAZOLLA, 2017). A química dos produtos naturais podem ser uma ferramenta para a identificação de novos protótipos de fármacos e para modificações semi-sintéticas, visando melhorar a atividade terapêutica e diminuir os efeitos tóxicos do composto (CARROVALHO, 2017).

A família Asteraceae apresenta-se como uma das maiores famílias de plantas compilada em, aproximadamente, 1600 gêneros e com 23.000 espécies vegetais já descritos (NÓBREGA, 2017). Dentro da família predominam ervas perenes, subarbustos e arbustos, mas também podem ser encontrados videiras, cipós e árvores. Além disso, muitas das espécies vegetais pertencentes a esta família são utilizadas com propósitos medicinais pela população (BESSADA et al., 2015). Em relação aos estudos quimiotaxonômicos, estes demonstram que a família Asteraceae tem sua rota biossintética direcionada para a produção de metabólitos secundários pertencentes às classes dos terpenos, poliacetilenos, flavonoides, cumarinas e lignanas, especialmente (VELASQUEZ, 2019).

Um dos gêneros importantes da família Asteraceae é a *Artemisia*, com 800 espécies distribuídas em todo o mundo (GUIMARÃES, ALVES, et al., 2019). O gênero *Artemisia* é industrialmente importante devido à suas propriedades antifúngica, inseticida, alelopática, antibacteriana, além de outras atividades biológicas (BAPTISTA, 2019). Dentre as espécies do gênero *Artemisia* destacam-se: *Artemisia annua* L. uma planta anual e mundialmente conhecida como produtora de artemisinina, um sesquiterpeno com propriedade antimalárica *Artemisia absinthium* L. uma planta perene, aromática e medicinal de interesse etnofarmacológico (KHAN, 2015).

## 2.6 ARTEMISIA ANNUA L. (ASTERACEAE) NO TRATAMENTO DA LEISHIMANIOSE LTA

A artemisia é o componente principal e majoritário de *annua* sendo uma lactona sesquiterpênica do 1,2,4 trioxano mais conhecida por sua acentuada atividade antimalárica in vivo frente aos plasmódios: *Plasmodium falciparum* e *P. vivax* (ZAHIRI, 2016). *A. annua* L. são espécies bastante conhecidas devido à variedade de compostos produzidos. Entre os grupos químicos mais usuais e respeitáveis, destacam-se os terpenos (monoterpenos, triterpenos e sesquiterpenos) e uma série de 32 componentes bioativos como, por exemplo, os flavonoides, as cumarinas, os esteroides, os fenóis, as purinas, os lipídios e os compostos alifáticos (WHO, 2016).

O composto mais importante produzido pela espécie é uma lactona sesquiterpênica denominada artemisinina, o qual apresenta ação antimalárica. A concentração de artemisinina varia de acordo com o ambiente, condições de solo e desenvolvimento da planta (ZHANG, 2016). A distribuição de artemisinina em *A. annua* L. começa com altas concentrações nas folhas e inflorescências, sendo seguidos por

baixos teores nos talos e nenhum na raiz. Para se obter os maiores teores de artemisinina, recomenda-se colher as folhas imediatamente antes ou durante a floração da planta. Estes compostos sesquiterpênicos agem destruindo as formas assexuadas do parasita no sangue e limitando a transmissão para outros hospedeiros (KEVIN, 2015).

## 2.7 FARMACOCINÉTICA DA ARTEMISININA

A farmacocinética é definida como o estudo quantitativo do desenvolvimento temporal dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos fármacos (FARRET, 2019). Nestes estudos, os teores dos fármacos e seus metabólitos no organismo (produtos da biotransformação) são determinados, permitindo a obtenção de importantes dados sobre estas substâncias os mecanismos de ação atribuídos à artemisinina incluem interferência nas proteínas de transporte na função mitocondrial do parasita, modulação da função imune do hospedeiro e inibição da angiogênese (MONTANARI, 2019).

Em estudo farmacocinético da artemisinina a dihidroartemisinina, o principal metabólito da artemisinina, apareceu no plasma 4 h após a administração oral na dose de 23 mg de artemisinina/Kg pv e atingiu o seu pico 12 h depois (BEAL, 2018). Nas fezes, a concentração não absorvida de artemisinina nas primeiras 24 h atingiu 2,41 µg/g e diminuiu rapidamente 30 h depois. Observou-se que a maior parte da artemisinina foi eliminada nas fezes, e este fato provavelmente impediu que a artemisinina administrada por via oral atingisse níveis terapêuticos sanguíneos desejados (BRAGA, 2018).

## 3 JUSTIFICATIVA

Diante das pesquisas sobre leishmanioses em fronteiras, ainda há a necessidade de avaliar epidemiologicamente as características de transmissão nestas regiões, principalmente na faixa de fronteira brasileira, já que este país apresenta o maior número de casos para LTA, segundo o informe epidemiológico da Organização Pan-Americana de Saúde publicado em 2018. O cenário epidemiológico brasileiro reforça a relevância do estudo das plantas medicinais antileishmanias *Artemisia annua L.* (*Asteraceae*) no tratamento da *Leishmaniose Tegumentar*.

O estudo e conhecimento da transmissão dadas através da definição de áreas de risco da doença e prioritárias para controle pode possibilitar a aplicação de políticas de saúde pública diferenciadas que atendam às necessidades da população. Considerando a necessidade do entendimento sobre as plantas medicinais *Artemisia annua L.*

(*Asteraceae*) no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana essa pesquisa foi realizada visando contribuir para o avanço no conhecimento científico e no fornecimento de novas e viáveis estratégias que possam contribuir para a vigilância e controle da doença.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo desse estudo é realizar uma revisão bibliográfica sobre atividade Antileishmania da folha de *Artemisia annua L. (Asterolacea)* no tratamento da Leishmaniose Tegumentar em humanos como potenciais agentes utilizados como forma de tratamento contra o referido parasita.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar padrões espaciais e temporais da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA);
- Descrever o perfil epidemiológico da LTA através de análise descritiva;
- Definir o controle da *Leishmaniose Tegumentar americana*, fazendo tratamento com o uso de plantas medicinais *Artemisia annua L. (Asterolacea)*.

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 TIPO DE ESTUDO

O presente estudo é uma revisão sistemática, na qual evidencia a metodologia proposta para a identificação dos estudos sobre o tema *Leishmaniose Tegumentar Americana*, nas quais será realizada uma busca em artigos publicados em revistas indexados em base de dados.

### 5.2 SELEÇÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão bibliográfica incluirá pesquisas em livros, dissertações, artigos de revisão e originais que tiveram uma primeira leitura para avaliação de seu conteúdo, sendo selecionados aqueles que apresentaram maior relevância acerca do objetivo do presente estudo.

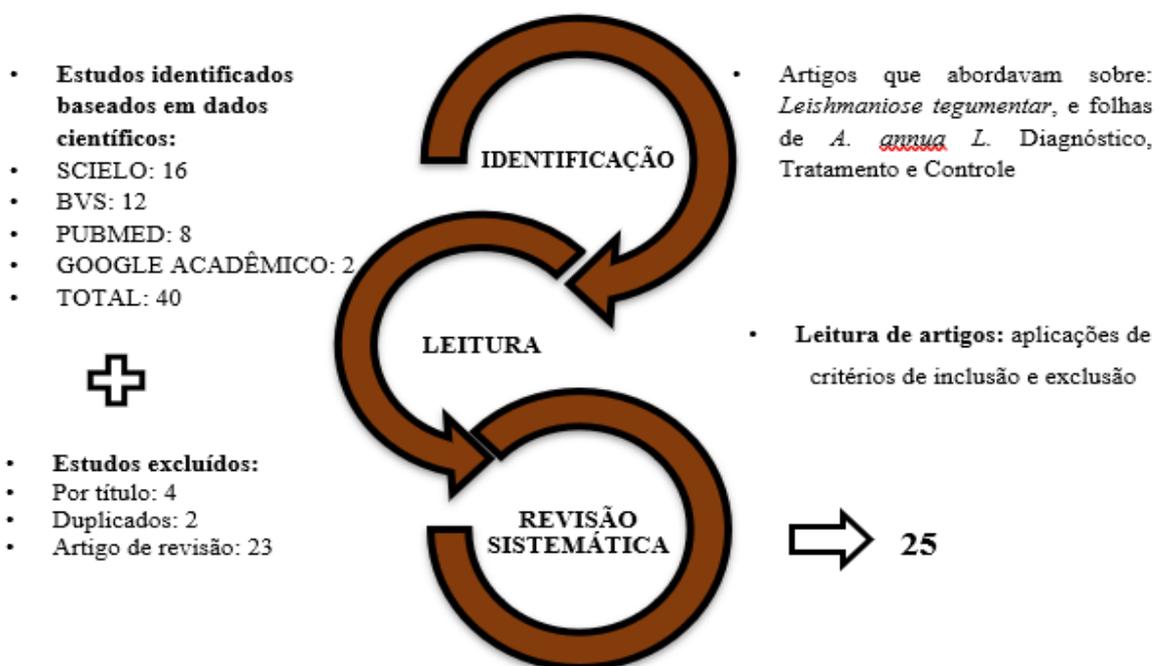
### 5.2.1 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão, serão utilizados materiais de estudos em português, espanhol e inglês, e exclusão de estudos que não atendem aos critérios de inclusão, publicações entre os anos de 2017 até 2022. Será utilizadas as palavras chaves: *Leishmaniose Tegumentar*; Epidemiologia; manifestações clínicas; tratamento.

### 5.3 COLETA DE DADOS

O procedimento de levantamento bibliográfico transcorrerá na busca de literaturas, artigos científicos, revisão de literatura. Utiliza-se de diferentes estratégias para o levantamento dos dados através de: palavras chave, títulos e pesquisas de bases de dados on-line com acessos gratuitos disponíveis será: Google Acadêmico, Scientific Electronic, PubMed, Library Online (SciELO), revistas e jornais online, Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde, site do Ministério da Saúde.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÕES



A Leishmaniose Tegumentar Americana é uma doença infecciosa, do tipo zoonose, não contagiante, provocada por protozoários do gênero *Leishmania*, a qual acomete a pele e a mucosa, especialmente nas vias aero digestivas superiores. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a Leishmaniose Tegumentar é

considerada um problema de saúde pública em 85 países, sobretudo no Brasil (ARAÚJO, 2022). As análises epidemiológicas dos últimos anos mostram alterações na forma de transmissão da Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) no Brasil, que, a princípio, era tida como zoonose de animais silvestres. Posteriormente, foi notada sua presença em zonas rurais quase desmatadas e periurbanas. A LTA apresenta diferentes padrões de transmissão e conhecimento limitado sobre alguns aspectos, tornando difícil seu controle (BRASIL, 2019).

Os resultados de ensaios clínicos assumem um papel crucial na geração de informações científicas sobre a eficácia, segurança e intervenções terapêuticas na medicação da Leishmaniose tegumentar americana, conhecendo os potenciais dos tratamentos estudados em ensaios clínicos, tornando-se de grande importância para a comunidade (FELDMAN, 2022). A prevenção e o controle da LTA devem ser próprios de cada região em razão das suas características epidemiológicas, de maneira que a atuação deve se dar de forma flexível nas cadeias de transmissão e com estratégias para cada foco de execução. O controle desta endemia é considerado complexo por haver várias espécies, reservatórios, vetores e conhecimento escasso sobre diversas questões. Apesar dos entraves citados, é plausível orientar a população sobre medidas de prevenção, transmissão e tratamento. Para dar início ao tratamento, é preciso haver a confirmação do diagnóstico considerando critérios clínicos e laboratoriais, ou, quando esse último não for possível, em critérios clínicos e epidemiológicos (JUSSARA VALENÇA, 2022).

Considerando as formas clínicas de LTA, tem-se grande diversidade que vai desde a infecção assintomática, marcada pela presença de lesões cutâneas simples, com feridas muco-cutâneas até a forma difusa, que representa a forma mais grave e de difícil controle. Atualmente tem-se a possibilidade de realizar diferentes tipos de diagnósticos laboratoriais (CECHINEL, 2022). Entre os diagnósticos recomendados cita-se aqueles que se baseiam na pesquisa direta como: a demonstração da presença direta 16 do parasito; meios de cultura. Isolamentos in vivo ou PCR, além do teste de Intradermorreação de Montenegro (IDRM), exames histopatológicos e testes sorológicos, como o ensaio imunoenzimático ou ELISA e a Imunofluorescência Indireta – IFI; pode ser realizado também o diagnóstico pela prova terapêutica (MARCOS SANTOS, 2022)

A história do uso de plantas medicinais, desde os tempos remotos, tem mostrado que elas fazem parte da evolução humana e foram os primeiros recursos terapêuticos utilizados pelos povos. Pode-se afirmar que o hábito de recorrer às virtudes curativas de certos vegetais se trata de uma das primeiras manifestações do antigüíssimo esforço do

homem para compreender e utilizar a natureza como réplica a uma das suas mais antigas preocupações, aquela originada pela doença e pelo sofrimento (SOUZA et al., 2019).

A Organização Mundial da Saúde (OMS, 1991) reforçou a importante contribuição da medicina tradicional na prestação de assistência social, especialmente às populações que têm pouco acesso aos sistemas de saúde, e solicitou aos estados-membros que intensificassem a cooperação entre praticantes da medicina tradicional e da assistência sanitária moderna, principalmente no tocante ao emprego de remédios tradicionais de eficácia científica demonstrada, a fim de reduzir os gastos com medicamentos. Sugeriu, também, que todos esses remédios fossem aproveitados plenamente e que os produtos naturais, em particular os derivados de plantas, poderiam conduzir ao descobrimento de novas substâncias terapêuticas segundo (FERNANDES; FÉLIX; NOBRE, 2016).

É reconhecida a importância dos produtos naturais, incluindo aqueles derivados de plantas, no desenvolvimento de modernas drogas terapêuticas (MUDAU, 2017). As plantas medicinais são importantes para a pesquisa farmacológica e o desenvolvimento de drogas, não somente quando seus constituintes são usados diretamente como agentes terapêuticos, mas também como matérias-primas para a síntese, ou modelos para compostos farmacologicamente ativos. Assim, nas últimas décadas, o interesse populacional pelas terapias naturais tem aumentado significativamente nos países industrializados, incluindo o Brasil, nos quais, acha-se em expansão o uso de plantas medicinais e fitoterápicos (BRASIL, 2016).

Quando administrados de forma correta, algumas plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos apresentam vantagens sobre os medicamentos convencionais, tais como menor custo, menor chance de efeitos adversos e menor toxicidade. Porém, cada planta medicinal tem sua individualidade e é imperativo reconhecer que os produtos naturais têm componentes químicos farmacologicamente ativos e não podem ser vistos como não-tóxicos, como muitos consumidores acreditam. Dessa forma, o uso de plantas medicinais deve abordar conhecimentos sobre a particularidade de cada espécie e seu uso racional (COLET et al., 2015).

As plantas usadas para fins medicinais, devem apresentar padrões de qualidade mínimos desde a escolha do material propagativo, plantio, colheita, pós-colheita e dispensação ao consumidor. Existem claras evidências que contaminantes de origem química, física e biológica podem comprometer a qualidade da planta, não estando apta ao uso para fins medicinais. Portanto, as boas práticas devem ser implantadas em todas

as etapas do processo, contribuindo para a garantia de qualidade do produto final, na busca do efeito farmacológico esperado (RIBEIRO, 2021).

A *Artemisia annua L.* possui um dos maiores potenciais antioxidantes conhecidos do reino vegetal logo o seu consumo pode promover uma melhora no sistema imune (LUTHRIA, 2022). Plantas com altas concentrações de taninos e flavonóides estão sendo muito estudadas para curar doenças parasitárias. Plantas ricas em taninos destacam-se por seu potencial antiparasitário, sua ação se deve a melhora do sistema imune e pela redução metabólica do parasita, ligando-se aos nutrientes e indisponibilizando-os. Nas plantas, os flavonóides têm diferentes funções como coloração de flores e frutas, fixação de nitrogênio, proteção contra os raios UV, e para defesa frente a patógenos e insetos. Seu mecanismo de ação frente aos parasitas e outros patógenos, normalmente ocorre devido ao fato que este composto ser o maior responsável pela atividade antioxidante da planta (FERREIRA, 2022).

Contudo, é para a artemisinina que as pesquisas estão mais voltadas, pois é o principal biocomposto considerado responsável pelas atividades farmacológicas da planta (LAUGHLIN, 2022). O mecanismo de ação para malária, sua mais famosa utilização, ocorre devido ao grupo heme, libertado pela digestão da hemoglobina pelo parasita e colocado para reagir com a ponte endoperóxido, quebrando as ligações de oxigênio, fazendo com que as produções de radicais livres danifiquem o parasita. A artemisinina também pode destruir proteínas do parasita, embora o alvo molecular específico ainda não tenha sido descoberto. Há indícios de que o mecanismo geral da ação do gênero *Artemisia*, ocorra devido ao seu potencial antioxidante e ainda pelo sinergismo entre os compostos presentes na mesma, o que potencializaria suas propriedades farmacológicas (MAGALHÃES, 2022).

Logo, buscando uma melhor eficácia dos extratos produzidos a partir da *A. annua*, se deve buscar a maior concentração dos principais metabólitos, mas evitar trabalhar com eles de forma isolada, esse vegetal também age de maneira indireta, melhorando o balanço nutricional de animais com deficiências alimentares, uma vez que possui cerca de 20 a 24% de proteína bruta (em % com base na MS), aminoácidos essenciais, minerais e vitaminas (HEAZLEWOOD, 2022). Esses nutrientes adicionais junto a alguns compostos da planta acabam melhorando o sistema imunológico do animal, auxiliando ainda mais no combate aos parasitas. Além das utilizações já citadas anteriormente, em diversos locais do mundo a planta é usada no tratamento, em humanos, de enfermidades

como hepatite, hipertensão, icterícia, inflamações e infecções fúngicas, bacterianas e virais (SARTORATTO, 2019).

Também existem estudos, comprovando seu efeito em condições experimentais para o câncer e úlceras (FIGUEIRA, 2018). No campo da parasitologia, os extratos produzidos a partir da *A. annua* já tiveram sua eficácia comprovada frente a diversos parasitas, como: *Clonorchis sinensis*, *Fasciola hepatica* e *Opisthorchis viverrini*; *Schistosoma japonicum* e *S. mansoni*; *S. haematobium*; *Cryptosporidium* sp., *Giardia intestinalis* e *Entamoeba histolytica*; *Leishmania* sp. (*Trypanosoma* sp.; *Babesia equi* e *Neospora caninum* (DELABAYS, 2021).

Os métodos alternativos de controle são uma solução extremamente viável a ser aplicada. Contudo, grande parte das técnicas precisa ser estudada com maior detalhamento para que possam ser definitivamente e seguramente aplicadas no campo. A fitoterapia é um ramo que vem sendo exaustivamente pesquisado e inúmeros resultados encorajadores vêm sendo demonstrados. *Artemisia annua* é uma planta que possui diversos compostos com finalidades farmacológicas interessantes. Apesar de ainda estar no início das pesquisas frente a nematódeos gastrintestinais de caprinos. Acredita-se que essa planta é uma forte candidata a ser um fitoterápico com propriedades antiparasitárias eficazes (FOGLIO, 2016).

## 7 CONCLUSÃO

Desse modo, a presente revisão bibliográfica contribuiu com a geração de uma nova fonte de informação para os profissionais da saúde e população em geral, a partir da compilação de artigos científicos de alta relevância no que se refere a novos tratamentos, recursos terapêuticos e profilaxia da *Leishmaniose Tegumentar Americana*. Cada evidência deverá ser analisada com cautela no momento da determinação de novas condutas médicas para o manejo de pacientes soropositivos, respeitando sempre o quadro clínico e as características individuais.

As vantagens da utilização da fitoterapia incluem o baixo custo, baixa incidência de efeitos colaterais e sua efetividade. Comparado com as drogas farmacêuticas utilizadas atualmente para tratamento da leishmaniose, que possuem alta toxicidade e que já existem mecanismos pelos quais os parasitos se tornam resistente a estes junto com o fato de não ter uma vacina efetiva contra esta doença, isso representa uma saída possível nos locais onde a incidência da Leishmaniose é alta. Além disso, é necessário que sejam consideradas as espécies vegetais disponíveis no local, visando a diminuição nos custos

do fitoterápico. Finalmente, é importante que as pesquisas com fitoterápicos tenham prosseguimento para que possam desenvolver os medicamentos a base de plantas mais seguro e eficaz possível, sempre visando a segurança do paciente.

## REFERÊNCIAS

ABADIÁS-GRANADO, I. **Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis**. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, V. 112, P. 601-618, 2021. Acesso 24 de fevereiro 2022.

ALENCAR, **O uso de aplicativos de saúde para dispositivos móveis** como fontes de informação e educação em saúde. *RDBCI: Revista Digital de Biblioteconomia e Ciência da Informação*, 2014. 15(1), 234–245. <<https://doi.org/10.20396/rdbci.v15i1.8648137>. <Acesso em: 17 mar. 2022.

ALoui, Parada do Ciclo Celular em Promastigotas de **Leishmania infantum**. *Complementar e Alternativo Baseado em Evidências Medicina*, v. 1, n. 15, 2016. <Acesso em: 17 mar. 2022.

ARAUJO, **Fatores de risco associados à Leishmaniose Tegumentar Americana** em área endêmica do estado de Pernambuco, Brasil. 2022. 91f. Dissertação [Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical] – Universidade Federal de Pernambuco - Centro de Ciências da Saúde, Recife.

AMLASHI, Digital volumetric measurement of cutaneous **leishmaniasis lesions**: Blur estimation method. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 83(3), 307-311 201. <[https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL\\_134\\_16](https://doi.org/10.4103/ijdv.IJDVL_134_16). <Acesso em: 17 mar. 2022.

AMORIM, *Syzygium cumini* (L.) Skeels essential oil and its major constituent  $\alpha$ -pinene exhibit **antiLeishmania activity through immunomodulation in vitro**. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015. < Acesso: 17de fevereiro 2022.

ASSUNÇÃO, **Leishmaniose tegumentar americana**, Manual da vigilância. Brasília DF2010<[https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_leishmaniose\\_tegumentar\\_americana.pdf](https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar_americana.pdf). <Acesso em: 17 mar. 2022.

BABONNI, Comparação da composição do solo urbano de área endêmica e não endêmica para a **Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA)** 2020; 27: 001-012. <Acesso em: 17 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 190 p.

BAPTISTA, Plantas Medicinais e **Leishmaniose Cutânea**: uma revisão. DOI: 10.18605/2175- 7275/cereus. V11n4p84-98 *Revista Cereus* 2019, vol. 11, nº 4. <Acessos em 24 mar. 2022.

BERTOLINI, **Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar** em área endêmica do Estado do Paraná, Brasil. *Caderno de Saúde Pública* v.12, n.2, p.141-147, 1996. <Acesso em: 17 mar. 2022.

BRASIL, **Portaria N° 1.271, de junho de 2014.** Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271\\_06\\_06\\_2014](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt1271_06_06_2014). <Acesso em: 17 mar. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Vigilância em saúde no Brasil 2003-2019: da criação da Secretaria de Vigilância em Saúde aos dias atuais. **Boletim Epidemiológico**, v. 50, (n.esp.), p.1-154, 2019.

CARLOS SANTOS, **Plantas medicinais com ação contra leishmaniose**, Governador Mangabeira –BA, 2021. <Disponível em:<<http://famamportal.com.br:8082/jspui/bitstream/123456789/2190/1/FARM%C3%81CIA%20-%20JOS%C3%89%20CARLOS%20DOS%20SANTOS>. <Acessos em 24 mar. 2022.

CECHINEL, Tratamento da leishmaniose visceral e **leishmaniose tegumentar americana no Brasil**. Epidemiologia e Serviços de Saúde, Brasília, 20(1):107-110, 2022. < Acesso em: 03 de NOVEMBRO de 2022.

CONCEIÇÃO, Estado da Arte no Tratamento da **Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil**. Leishmanioses no continente americano. Editora Fiocruz 2014. <Acesso em: 17 mar. 2022.

COLET, C. F. et al. Análises das embalagens de plantas medicinais comercializadas em farmácias e drogarias do município de Ijuí/RS. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai, Botucatu**, v. 17, n. 2, p. 331-339, Jun. 2015. < Acesso em: 03 de Novembro de 2022.

DELABAYS, The genetics of artemisinin content in **Artemisia annua L.** and the breeding of high yielding cultivars. Current Medicinal Chemistry. v.8, p. 1795-1801, 2021. < Acesso em: 03 de Novembro de 2022.

DONOFRIO, **Panorama Epidemiológico da Leishmaniose Tegumentar**<https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/39498> Vol. 7 N° 11 (2021)

DORVAL, **Leishmaniose tegumentar americana: estudo clínico, epidemiológico e laboratorial**, An. Bras. Dermatol. 86 (1). Fev 2011<Acesso em: 17 mar. 2022.

FELDMAN, A questão do **Controle das Leishmanioses no Brasil**. Leishmanioses no continente americano. / organizado por Fátima Conceição-Silva e Carlos Roberto Alves. – Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2022. 512p:il.;439-2. < Acesso em: 03 de Novembro de 2022.

FERNANDES, C. O.M.; F, S, R; N, M. O. Toxicidade dos fitoterápicos de interesse do SUS: uma revisão. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**. Londrina, v. 37, n. 1, Jan.-Jun. 2016. < Acesso em: 03 de Novembro de 2022.

FIGUEIRA, Nutrição mineral, produção e concentração de **artemisinina erm *Artemisia annua* L.** Dissertação (Mestre) - Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Piracicaba. 2018. < Acesso em: 03 de Novembro de 2022.

FOGLIO, M.A. **A terapia da artemisia.** Revista Pesquisa Fapesp. n.118, p. 68-71, 2016. < Acesso em: 03 de Novembro de 2022.

GHMA, **Controle da leishmaniose humana** Evidência, Joaçaba v. 18, n. 1, p. 21-39, jun. 2018. < Acesso em: 02 de junho de 2022. < Acesso em: 03 de Novembro de 2022.

JUSSARA VALENÇA, Plano de intervenção para implantação de Ações Educativas de **Prevenção e Controle da Leishmaniose Tegumentar Americana** no Distrito de Três Ladeiras – Igarassu – PE. 2011. 28 p Trabalho de conclusão de curso (Especialização). Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães – CPqAM/Fio Cruz. Recife, 2022. < Acesso em: 03 de NOVEMBRO de 2022.

HEAZLEWOOD, **Cultivation of *Artemisia annua* L. In: *Artemisia - medicinal and aromatic plants*** – Industrial profiles series. WRIGHT, C.W. (eds.). Brodford University. London, U.K. p. 159-195, 2022. < Acesso em: 03 de Novembro de 2022.

LUTHRIA, Drying Affects Artemisinin, Dihydroartemisinic Acid, Artemisinic Acid, and the Antioxidant Capacity of *Artemisia annua* L. Leaves. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.58, n.3, p.1691-1708, 2022. < Acesso em: 03 de Novembro de 2022.

LAUGHLIN, Effect of agronomic practices on plant yield and antimalarial constituents of ***Artemisia annua* L.** Acta Horticulturae v. 331, p.53-61, 2022. < Acesso em: 03 de Novembro de 2022.

MACHADO, Comparison of Serological and Parasitological Methods for Cutaneous **Leishmaniasis Diagnosis** in the State of Paraná, Brazil The Brazilian Journal of Infectious Diseases v.13, n.1, p.147-52, 2009. <Acesso em: 17 mar. 2022.

MAGALHÃES, **Seleção, melhoramento e nutrição da *Artemisia annua* L.**, para cultivo em região intertropical. Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas. 2022. < Acesso em: 03 de November de 2022.

MARCOS SANTOS, **Métodos para diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana** – Revisão. Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer, Goiânia, v.8, n.15; p. 1232.2022. < Acesso em: 03 de Novembro de 2022.

MARQUES, Comparison among three Polymerase Chain Reaction assays on detection of DNA from ***Leishmania in biological*** samples from patients with american cutaneous leishmaniasis. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, MAR-APR; v.45, n.2, p.257-9, 2012. <Acesso em: 17 mar. 2022.

MUDAU, The synergistic potential of various teas, herbs and therapeutic drugs in health improvement: a review. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, London, v. 97, n. 14, p. 4679-4689, Nov. 2017.

NAKAZATO, **Leishmaniose tegumentar americana**: estudo clínico e epidemiológico, <<https://www.scielo.br/j/abd/a/MDC5nmRw8D87TXmHccqvd3b/?lang=pt>> Acesso em: 17 mar. 2022.

OSTERLOH, uma nova visão sobre subconjuntos de células dendríticas cutâneas na **leishmaniose experimental**. Med Microbiol and Immunol 2007, 196, 51-59. < Acessos em 17 mar. 2022.

RAMOS, Trends and spatial patterns of mortality related to neglected tropical diseases in Brazil. **Parasite epidemiology and control**, 1(2), 56-65. <https://doi.org/10.1016/j.parepi.2016.03.002><Acesso em: 17 mar. 2022.

RIBEIRO, **Qualidade de plantas medicinais de uso popular no Brasil**: uma visão experimental: roteiro de práticas / Juliana Carvalho Ribeiro – São João da Boa Vista: Editora Universitária UNIFAE, 2021. 45p.

SARTORATTO, Yields of **Antimalarial Artemisia annua species**. Acta Horticulturae. V. 629, p. 421-424, 2019. < Acesso em: 03 de Novembro de 2022.

SICSÚ. **O cuidado em saúde**: uma revisão integrativa. Revista Enfermagem Atual In Derme.<<https://revistaenfermagematual.com.br/index.php/revista/article/view/760/72>.

SILVEIRA, FERNANDO T. et al. Revisão sobre a Patogenia da Leishmaniose Tegumentar Americana na Amazônia, com ênfase à doença causada por **Leishmania (V.) braziliensis e Leishmania (L.) amazonensis**. Rev. Para. Med., Belém, v. 22, n. 1, p. 9-20, mar. 2008. Disponível em <[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010159072008000100002&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010159072008000100002&lng=pt&nrm=iso)>. < Acessos em 17 mar. 2022. Subcontinent. PLoS Negl Trop Diseases, v. 12, n. 9, 2018. < Acesso em: 02 de junho de 2022.

SOUZA, Z. N. de. et al. **Plantas medicinais utilizadas no nordeste do brasil: uma revisão de literatura**. I Congresso Internacional das Ciências da Saúde – COINTER – PDVS 2019. < Acesso em: 03 de NOVEMBRO de 2022.

TOLEDO, **Aspectos epidemiológicos da leishmaniose tegumentar** em área endêmica do Estado do Paraná, Brasil. Cad Saúde Públ. 1996;12:141-47. <Acesso em: 17 mar. 2022.

TRIPATHI, **Withania somnifera chemotype** NMITLI 101R significantly increases the efficacy of antileishmanial drugs by generating strong IFN- $\gamma$  and IL12 mediated immune responses in Leishmania donovani infected hamsters. Phytomedicine, v. 24, 2017. <Acessos em 24 mar. 2022.

VASCONCELOS, **Leishmaniose tegumentar americana**: Perfil Epidemiológico, diagnóstico e tratamento, Revista RBAC. 2018. < Acesso em: 02 de junho de 2022.

WHO, Effectiveness of Non-Pharmaceutical Forms of **Artemisia annua L.** against malaria. [s.i]: World Health Organization., 2017. Disponível em: 02 de junho de 2022. <[http://www.who.int/malaria/position\\_statement\\_herbal\\_remedy\\_artemisia\\_annua\\_l](http://www.who.int/malaria/position_statement_herbal_remedy_artemisia_annua_l).

WILSON, Sex-Related Differences in Immune Response and Symptomatic Manifestations to Infection with **Leishmania Species**. *Journal Immunology Research*, jan. 2019. < Acesso em: 02 de junho de 2022.

ZAHIRI, **Therapeutic Effect** of Scrophularia striata Ethanolic Extract against Localized Cutaneous Leishmaniasis Caused by *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ ER). *Iranian Journal of Public Health*, v. 45, n. 10, 2016<Acessos em 25 mar. 2022.