

## Atividade antileishmanial dos óleos essenciais: uma revisão

Rômicy Dermondes Souza<sup>1\*</sup>, Maria Alves Fontenele<sup>2</sup>, Núbia Régia de Almeida<sup>3</sup>, Jaqueline Pereira de Araújo<sup>3</sup>, Paulo Roberto Barros Gomes<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, 45700-000, Itapetinga, BA.

Correio eletrônico: dermondesromicy@gmail.com

<sup>2</sup> Universidade Federal do Maranhão, 65915-240, Imperatriz, MA.

<sup>3</sup> Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, 68625-000, Paragominas, PA

\* Autor correspondente.

Recebido: 8 de abril de 2021

Revisado: 18 de maio de 2021

Aceto: 23 de maio de 2021

### RESUMO

**Introdução:** a leishmaniose, uma doença negligenciada que afeta mais de 200 países, apresenta algumas limitações em seu tratamento, como a possibilidade de efeitos colaterais graves, promovidos pelos medicamentos e o desenvolvimento de variedades de *Leishmania* com resistência a medicação. Visto os problemas apresentados pelos tratamentos atuais, novos medicamentos têm sido pesquisados, dentre eles, os óleos essenciais, que são apontados como um dos mais promissores, pois além de ter origem natural, apresentam bom potencial inibitório e podem estimular o sistema de defesa do organismo contra a *Leishmania*. **Objetivo:** abordar a atividade antileishmanial dos óleos essenciais, mais especificamente o potencial inibitório e sua seletividade. Os mecanismos de ação já reportados também são comentados. **Resultados:** o potencial inibitório dos óleos essenciais (OE) contra a *Leishmania* é influenciado principalmente pela presença de hidroxila aromática nos componentes isolados os OE, pela forma evolutiva e pela espécie de *Leishmania*. A seletividade apresenta pelos OE é influenciada pela composição química e pela forma evolutiva da *Leishmania*. Os principais mecanismos de ação dos OE são a apoptose mitocondrial da *Leishmania* e, quando na forma amastigota, a estimulação do sistema imune do macrófago infectado. **Conclusão:** os OE apresentam potencial para aplicação como medicamentos contra a

*Leishmania*, todavia, é necessário considerar a presença de hidroxilas aromáticas em sua composição para melhor aplicabilidade.

**Palavras-chave:** *Leishmania*, óleo essencial, atividade antileishmanial.

## SUMMARY

### Antileishmanial activity of essential oils: a review

**Introduction:** Leishmaniasis, a neglected disease that affects over 200 countries, has some limitations in its treatment, the main ones being the possibility of severe collecting effects promoted by medicines and the development of *Leishmania* varieties with resistance to medication. Considering the problems presented by the current treatments, new medicines have been researched, among them, the essential oils are pointed out as one of the most promising, because besides having natural origin, have good inhibitory potential and can stimulate the organism's defense system against *Leishmania*. **Aim:** To review addresses the antileishmanial activity of essential oils, more specifically the inhibitory potential and its selectivity. The action mechanisms already reported are also commented. **Results:** The inhibitory potential of essential oils (OE) against *Leishmania* is influenced mainly by the presence of aromatic hydroxyl in the OE isolated components, by the evolutionary form and by the species of *Leishmania*. The selectivity presented by the OE is influenced by the chemical composition and the evolutionary form of *Leishmania*. The main mechanisms of action of OE are mitochondrial apoptosis of *Leishmania* and, when in amastigote form, stimulation of the immune system of infected macrophage. **Conclusion:** The OE have the potential to be applied as drugs against *Leishmania*, however, it is necessary to consider the presence of aromatic hydroxyls in their composition for better applicability.

**Keywords:** *Leishmania*, essential oil, antileishmanial activity.

## RESUMEN

### Actividad antileishmanial de los aceites esenciales: una revisión

**Introducción:** la leishmaniosis, una enfermedad desatendida que afecta a más de 200 países, tiene algunas limitaciones en su tratamiento. Entre estos, la posibilidad

de efectos secundarios graves, promovidos por fármacos y el desarrollo de variedades de *Leishmania* con resistencia a la medicación. Dado que existen problemas que presentan los tratamientos actuales, se han investigado nuevos fármacos, entre ellos, los aceites esenciales, los cuales se señalan como uno de los más prometedores, pues además de tener un origen natural, tienen un buen potencial inhibitorio y pueden estimular el sistema de defensa contra *Leishmania*. **Objetivo:** abordar la actividad antileishmanial de los aceites esenciales, más específicamente el potencial inhibitorio y su selectividad. También se comentan los mecanismos de acción ya reportados. **Resultados:** el potencial inhibitorio de los aceites esenciales (OE) contra la *Leishmania* está influenciado principalmente por la presencia de hidroxilo aromático en los componentes aislados de los OE, por la forma evolutiva y por la especie de *Leishmania*. La selectividad presenta por los OE es influenciada por la composición química y por la forma evolutiva de la *Leishmania*. Los principales mecanismos de acción de los OE son la apoptosis mitocondrial de la *Leishmania* y, cuando en forma amastigota, la estimulación del sistema inmune del macrófago infectado. **Conclusión:** los OE presentan potencial para aplicación como medicamentos contra la *Leishmania*, sin embargo, es necesario considerar la presencia de hidroxilas aromáticas en su composición para mejor aplicabilidad.

**Palabras clave:** *Leishmania*, aceite esencial, actividad antileishmanial.

## INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma doença causada pelo protozoário *Leishmania* e tem duas formas principais, a cutânea (mais comum) e a visceral (mais grave). Por ano, esta doença mata 70 000 pessoas ao redor do mundo e infecta 1,5-2 milhões de pessoas [1]. Em 2018, 200 países relataram casos de leishmaniose, destes, 44% são considerados endêmicos para a forma cutânea e 39% endêmicos para a forma visceral [2].

Para o controle da leishmaniose são utilizados alguns medicamentos que, embora eficientes, apresentam uma série de limitações com efeitos colaterais severos que podem provocar o surgimento de espécies de *Leishmania* resistentes à medicação e até mesmo levar a morte [3]. Além disso, a quantidade de medicamentos disponíveis para tratamento da leishmaniose é pequena, tornando o tratamento mais complicado [4]. Neste contexto, a procura por novos medicamentos é crucial para o controle da doença. Para isso, os óleos essenciais (OE) são apresentados como uma das alternativas mais promissoras [5].

Alguns trabalhos revisaram a utilização de extratos de plantas no combate a leishmaniose [6, 7], porém, sem dar foco aos OE. Neste trabalho, foi revisado a atividade anti-

leishmanial dos OE focando em seu potencial inibitório, seletividade e mecanismo de ação. Utilizou-se como bancos de dados, plataformas e repositórios digitais como: PMC, PubMed e ScienceDirect. Nestes bancos foram selecionados os artigos mais relevantes publicados entre 2000 e 2020. As principais palavras-chaves empregadas na pesquisa foram *Leishmania* e essential oil. As referências dos trabalhos selecionados também foram consultadas.

### Tratamentos atuais e limitações

O principal mecanismo de defesa do corpo humano contra parasitas celulares, como a *Leishmania*, é a produção de óxido nítrico (NO) [8]. O mecanismo de ação do NO sobre a *Leishmania* ainda está em estudo, no entanto, evidências apontam para um processo de apoptose [9]. De forma a tornar possível seu crescimento, a *Leishmania* desenvolveu mecanismos capazes de inibir a produção de NO [10]. Visto que as defesas do organismo são em alguns casos insuficientes para inibir sua ação, a utilização de medicamento se faz necessária. Os medicamentos disponíveis para combate a *Leishmania* incluem anfotericina B, antimoniais, pentamidina, paromomicina e miltefosina (figura 1).

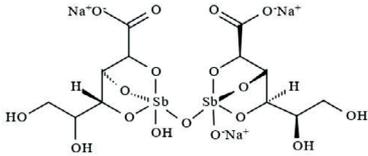
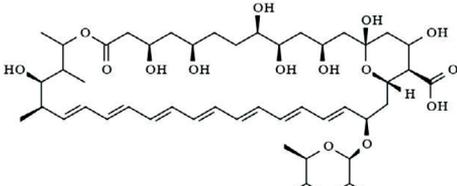
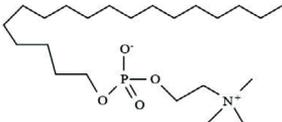
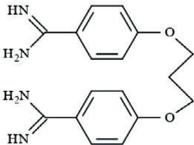
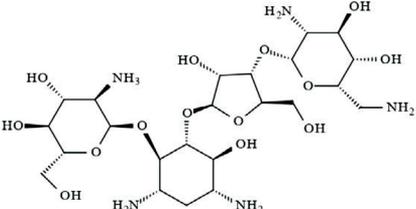
Os mecanismos de ação pelo qual os medicamentos atuam contra a *Leishmania* não estão totalmente esclarecidos. Os antimônios, mais especificamente, a administrada como antimônio pentavalente, aparentemente apresentam dois mecanismos de ações que atuam em sinergia [4]. No primeiro mecanismo o antimônio reduz a capacidade do tiol de tamponamento pelo efluxo rápido do tripanotione ( $T[SH]_2$ ) e glutatona (GSH). O segundo mecanismo envolve a inibição da  $T[SH]_2$  reductase, causando acúmulo das formas dissulfeto do  $T[SH]_2$  e GSH [11]. Embora os antimônios sejam importantes para o controle da leishmaniose, o surgimento de cepas resistente a este medicamento torna sua utilização ineficaz em algumas regiões endêmicas, sendo este o caso de Bihar, na Índia, onde poucas pessoas tiveram resposta ao tratamento com o antimônio [12]. No este Africano a combinação de antimônio com paromomicina demonstrou que pacientes tratados com ambos os medicamentos apresentaram recuperação mais rápida do que os tratados somente com um medicamento [13]. Diferente do antimônio, os mecanismos de atuação da paromomicina estão relacionados à redução do potencial da membrana mitocondrial, além de também inibição da síntese de proteínas citoplasmáticas e mitocondriais [14].

O uso da anfotericina B é outra alternativa medicamentosa para regiões em que não há resposta positiva ao tratamento por antimoniais [15]. O mecanismo de ação proposto para este medicamento está relacionado à sua capacidade de se ligar ao colesterol da membrana do hospedeiro. Visto que o colesterol é de grande importância para entrada do parasita na célula, a interação anfotericina B com o colesterol é capaz de impedir a infecção. Além disso, a anfotericina B também se liga ao ergosterol da *Leishmania*.

Supõe-se que o mecanismo mais provável da anfotericina B seja a combinação de sua interação tanto com o colesterol da célula hospedeira quanto com o ergosterol do parasita [16, 17].

A pentamidina também surgiu como alternativa aos antimoniais pentavalentes, que embora eficiente no início de sua utilização, o surgimento de variantes resistentes associado aos seus efeitos colaterais fez com que sua utilização fosse reduzida [18]. Seu mecanismo foi pouco explorado, mas evidências apontam para ação direta na mitocôndria da *Leishmania* [19]. A miltefosina é outro medicamento ativo contra a *Leishmania*. Seu modo de ação ainda não é totalmente conhecido, todavia, supõe-se que esteja relacionado à perturbação da remodelação éter-lipídico [20].

Estes medicamentos e outros poucos medicamentos disponíveis no combate a leishmaniose apresentam certas limitações em sua aplicação como observado na figura 1, a principal é o surgimento de variedades de *Leishmania* resistentes à medicação [4, 21]. As limitações dos atuais medicamentos são discutidas com mais profundidade por Tiwari *et al.* [22]. Para contornar esta situação da resistência à medicação o emprego da terapia combinada é uma alternativa eficiente. Esta metodologia, como o nome sugere, utiliza a combinação de dois ou mais medicamentos disponíveis para o tratamento da leishmaniose. Esta estratégia é abordada com mais profundidade no trabalho de Olliaro [23]. Outras estratégias disponíveis para melhorar a eficiência do tratamento são o monitoramento da terapia, distribuição livre do medicamento e monitoramento da resistência à droga [4]. Vacinas também foram estudadas para controle da leishmaniose. A literatura dispõe de candidatas excelentes, sendo as vacinas de poliproteína e DNA plasmídico as abordagens consideradas mais promissoras [24]. No entanto, ainda falta interesse industrial para produção [25], além de que, infelizmente, nenhuma vacina estudada induziu proteção a longo prazo ou garantiu imunidade [26]. Vistos as limitações dos tratamentos atuais, principalmente as poucas drogas disponíveis para o combate da *Leishmania* [4], medicamentos alternativos têm sido pesquisados, sendo um deles os OE.

 <p>Estibogluconato de sódio (Antimônio pentavalente)</p>	<p><b>Limitações</b> Efeitos colaterais severos Resistência ao medicamento</p>	<p><b>Administração</b> Intravenosa Intramuscular</p>	<p><b>Referência</b> [3, 27]</p>
 <p>Anfotericina B</p>	<p><b>Limitações</b> Nefrotoxicidade</p>	<p><b>Administração</b> Intravenosa</p>	<p><b>Referência</b> [17, 28]</p>
 <p>Miltefosina</p>	<p><b>Limitações</b> Teratogenicidade Resistência ao medicamento</p>	<p><b>Administração</b> Oral</p>	<p><b>Referência</b> [27, 29]</p>
 <p>Pentamidina</p>	<p><b>Limitações</b> Toxicidade cardíaca Efeitos colaterais severos Possibilidade de desenvolver diabetes mellitus Resistência ao medicamento</p>	<p><b>Administração</b> Endovenosa Intramuscular</p>	<p><b>Referência</b> [27, 28, 30]</p>
 <p>Paromomicina</p>	<p><b>Limitações</b> Ototoxicidade Resistência ao medicamento</p>	<p><b>Administração</b> Intramuscular</p>	<p><b>Referência</b> [31, 32]</p>

**Figura 1.** Limitações dos principais medicamentos disponíveis no combate a leishmaniose [3, 17, 27-32].

## Potencial inibitório dos OE

A  $IC_{50}$  é definida como a concentração inibitória máxima capaz de inibir 50% do crescimento de microrganismos e é utilizada para avaliar o desempenho de medicamentos [33]. O principal fator associado ao desempenho de medicamento contra a *Leishmania* é o estágio do ciclo de vida, sendo os dois estágios principais: a promastigota, quando presente no vetor de transmissão, e a amastigota, quando parasitando uma célula [34]. As diferenças de  $IC_{50}$  dos OE para ambos os ciclos de vida podem ser visualizados na tabela 1.

A forma amastigota intracelular da *Leishmania* (*L.*) é mais sensível à inibição por OE do que a formas promastigota. O OE de *Eugenia uniflora* tem  $IC_{50}$  de 1,9  $\mu\text{g/mL}$  para forma amastigota da *L. amazonensis*, enquanto a forma promastigota teve  $IC_{50}$  de 3  $\mu\text{g/mL}$  [35]. O OE de *Curcuma longa* apresenta  $IC_{50}$  de 63,4  $\mu\text{g/mL}$  para a forma amastigota da *L. amazonensis*, enquanto a forma promastigota apresentou  $IC_{50}$  de 308,4  $\mu\text{g/mL}$  [36]. A maior efetividade dos OE na forma amastigota está relacionada ao seu modo de ação. Os OE agem diretamente sobre a *Leishmania* [37], no entanto, também é reportado que eles podem promover aumento da atividade microbicida do macrófago parasitado, ou seja, além de atuar diretamente sobre a *Leishmania* ele também pode induzir a produção de NO, o que auxilia na eliminação do parasita [38].

Em condições equivalentes, o mesmo OE apresenta diferentes  $IC_{50}$  sobre diferentes espécies de *Leishmania*. Como exemplo tem-se o OE de *Nectandra hibuia*, cujo  $IC_{50}$  sobre as formas promastigotas da *L. infantum* e *L. amazonensis* é de 0,2  $\mu\text{g/mL}$  e 24,2  $\mu\text{g/mL}$ , nesta ordem [39]. Da mesma forma, o OE de *Lavandula stoechas* apresentou diferentes potenciais inibitórios as formas promastigotas de *L. major* ( $IC_{50} = 0,9 \mu\text{g/mL}$ ), *L. infantum* ( $IC_{50} = 7,0 \mu\text{g/mL}$ ) e *L. tropica* ( $IC_{50} > 10,0 \mu\text{g/mL}$ ) [39]. O OE de *Cymbopogon citratus* também teve diferentes  $IC_{50}$  as formas promastigotas da *L. infantum* ( $IC_{50} = 25,0 \mu\text{g/mL}$ ), *L. tropica* ( $IC_{50} = 2,0 \mu\text{g/mL}$ ) e *L. major* ( $IC_{50} = 38 \mu\text{g/mL}$ ) [40]. A composição química dos componentes isolados dos OE também é um fator a ser levado em consideração.

**Tabela 1.** Concentração inibitória (IC<sub>50</sub>) dos óleos essenciais para as formas amastigotas e promastigota da *Leishmania*.

L.spp	OE ou componente isolado	IC <sub>50</sub>		Referência
		Promastigota	Amastigota	
<i>L. amazonensis</i>	<i>Piper marginatum</i>	7,9	0,58	[41]
	<i>Myracrodruon urundeuva</i>	205,0	104,6	[38]
	<i>Lippia sidoides</i>	44,4	34,4	[42]
	<i>M. divaricatum</i>	24,2	10,7	[43]
	<i>C. sylvestris</i>	29,8	14,0	
	E-cariofileno	49,9	10,7	
	<i>C. ambrosioides</i>	3,7	4,6	[44]
	Ascodirol	0,1	0,3	
	Carvacrol	15,3	13,4	
	Óxido de cariofileno	4,9	4,4	
	<i>Mangifera indica</i> var. Rosa	39,1	142,8	[45]
	<i>Mangifera indica</i> var. Espada	23,0	158,6	
	<i>Endlicheria bracteolata</i>	7,9	3,5	[46]
	<i>Syzygium cumini</i>	60,0	38,1	[47]
	$\alpha$ -Pino	19,7	15,6	
	<i>Eugenia uniflora</i>	3,0	1,9	[35]
	<i>Curcuma longa</i>	308,4	63,3	[36]
	<i>L. donovani</i>	<i>Erigeron multiradiatus</i>	18,3	20,2
<i>trans-2-cis-8-matricaria-ester</i>		55,1	61,2	

Nota: para compor a tabela 1 foram selecionados apenas artigos que estudaram os ciclos de vida da *Leishmania*.

Para que o OE apresente um bom IC<sub>50</sub>, a presença de anéis aromáticos e grupo hidroxila é fundamental. Silva *et al.* [5] estudaram o potencial inibitório de dez componentes isolados de OE sobre a *L. amazonensis* e determinou que os compostos de maior atividade antileishmanial foram timol (IC<sub>50</sub> = 26,8 µg/mL) e carvacrol (IC<sub>50</sub> = 25,4 µg/mL). O autor atribuiu esta maior atividade inibitória a presença da hidroxila aromática. Outros compostos estudados, ausentes de hidroxila ou anel aromático, tiveram menor atividade antileishmanial, sendo este o caso do mentol (IC<sub>50</sub> = 198,9 µg/mL), um composto com grupo hidroxila e sem anel aromático, e do *p*-cimeno (IC<sub>50</sub> > 1000 µg/mL), um composto com anel aromático e sem grupo hidroxila. Estudos posteriores comprovaram a importância da hidroxila na atividade antileishmanial. Tasdemir *et al.* [49] substituíram

o grupo hidroxila do carvacrol e timol por um grupo metil e observou que a substituição resultou na diminuição do IC<sub>50</sub> de, respectivamente, 25,1% e 79,9% para a forma amastigota da *L. donovani*.

Além da composição química, a quiralidade aparenta ser um fator importante na atividade antileishmanial dos componentes isolados dos OE. Moléculas de composição idêntica, porém quirais, têm diferentes IC<sub>50</sub>. É o caso do R-(+)-limoneno e S-(+)-limoneno, que apresentaram IC<sub>50</sub> de, respectivamente, 16,6 µg/mL e >100 µg/mL contra *L. mexicana* [50].

### Seletividade dos OE sobre a *Leishmania*

O índice de seletividade (SI) é definido como a razão entre a citotoxicidade e atividade antileishmanial [51]. Em tese, quanto maior o SI, maior será a segurança do medicamento [52]. Para a *Leishmania* a seletividade varia de acordo com seu ciclo de vida. Para a maioria dos casos a seletividade é maior para a forma amastigota, como demonstrado na tabela 2. Todavia, alguns OE apresentaram maior seletividade a forma promastigota, como é o caso do OE de *Myrtus communis* [53] e o OE de *Erigeron multiradiatus* e seu componente isolado, o éster trans-2-cis-8-matricaria [48].

Tabela 2. Seletividade dos OE sobre as formas promastigotas e amastigotas da *Leishmania*.

L. spp/Célula	OE ou componente isolado	SI <sup>1</sup>		Referência
		Amastigota	Promastigota	
<i>L. amazonensis</i>				
M. <sup>2</sup> J774	<i>Weapon Against</i>	4,3	2,5	[46]
M. J774	<i>Casearia sylvestris</i>	2,9	1,4	[43]
M. J774	E-cariofileno	5,6	1,2	[43]
M. peritoneais	<i>Myracrodruon urundeuva</i>	12,6	2,7	[38]
M. peritoneais	<i>Lippia sidoides</i>	6,3	4,7	[42]
M. peritoneais	<i>Syzygium cumini</i>	16,1	10,3	[47]
M. peritoneais	α-pinene	27,2	21,5	[47]
M. peritoneais	<i>Eugenia uniflora</i>	23,6	15,1	[35]
<i>L. donovani</i>				
M. peritoneais	<i>Erigeron multiradiatus</i>	14,1	15,6	[48]

L. spp/Célula	OE ou componente isolado	SI <sup>1</sup>		Referência
		Amastigota	Promastigota	
M. peritoneais	Éster trans-2-cis-8-matricaria	56,9	63,4	[48]
<i>L. tropica</i>				
M. J774	<i>Myrtus communis</i>	11,8	16,2	[53]

Para compor a tabela 2 foram selecionados apenas artigos que estudaram os ciclos de vida da *Leishmania*. Não foram considerados artigos cujo limite para o CC<sub>50</sub> é desconhecido. <sup>1</sup>Os valores foram arredondados para apenas uma escala decimal. <sup>2</sup>Macrófagos.

Outro fator que influencia a seletividade do OE é sua composição química, no entanto, sua relação com a seletividade à *Leishmania* ainda é alvo de debate. É dito que os compostos isolados que apresentam em sua composição hidroxilas aromáticas possuem maior potencial inibitório (IC<sub>50</sub>) [5], no entanto, necessariamente não significa que estes compostos apresentam maior seletividade à *Leishmania*. Como exemplo há o carvacrol, 6,7-dehidroroyleanone e o timol, todos contendo hidroxila aromático, todavia, contendo baixa seletividade. O carvacrol apresenta seletividade de 2,4 para a forma amastigota da *L. amazonensis* do que em comparação a macrófagos peritoneais [44]. O 6,7-dehidroroyleanone possui SI de 0,22 para a forma promastigota da *L. amazonensis* com relação aos macrófagos murinos [54]. A seletividade do timol a forma promastigota *L. amazonensis* é de 1.1 em comparação a macrófagos peritoneais [42]. Em contraste, o 7-hidroxicalameneno, também composto por hidroxila aromática, apresentou SI > 365,0 entre a forma promastigota do *L. chagasi* e macrófagos peritoneais, indicando ausência de citotoxicidade [55].

Alguns compostos isolados, cuja composição química apresenta ausência de hidroxilos aromáticos, também divergem entre si, é o caso do cariofileno e do trans-2-cis-8-matricaria. O cariofileno possui seletividade de 0,9 para entre a forma promastigota *L. amazonensis* e macrófagos peritoneais [44]. Já o éster trans-2-cis-8-matricaria apresenta SI de 63,3 entre a forma promastigota da *L. donovani* e macrófagos peritoneais [48]. Logo, ainda há muito a ser debatido a respeito da relação entre estrutura química e seletividade.

### Mecanismo de ação dos OE sobre a *Leishmania*

A *Leishmania* sofre diferentes danos celulares quando expostos aos OE ou seus componentes isolados. Algumas alterações estruturais observadas na *Leishmania* quando em

contato com os OE foram: formação de estruturas densas de elétrons, vacúolos similares ao autofagosoma, aumento do número de gotículas lipídicas próximas a membrana plasmática, inchaço nos cinetoplastos e vácuos na bolsa flagelar, aumento do volume do cinetoplastos, fragmentação do kDNA e condensação da cromatina nuclear [46]. Estas alterações sofridas pela *Leishmania* indicam que o mecanismo mais provável é a indução da morte celular programa, de forma mais específica, uma apoptose [56].

A apoptose pode ocorrer por duas vias possíveis: a via extrínseca e a via intrínseca ou mitocondrial [57], sendo a via mitocondrial apontada como a principal via de ação dos OE sobre a *Leishmania*. Uma das evidências que apoia o processo de apoptose por via mitocondrial é a externalização da fosfatidilserina observado por Islamuddin *et al.* [58] ao estudar o efeito do OE de *Artemisia annua* sobre *L. donovani*. Durante o processo de apoptose a fosfatidilserina localizado predominantemente no “folheto interno” da membrana plasmática migra para o “folheto externo”, tendo este processo grande participação da mitocôndria [59]. Além da externalização da fosfatidilserina, outra evidência de apoio a apoptose por via mitocondrial é a fragmentação do DNA nuclear da *Leishmania*. Quando a célula sofre um estímulo apoptótico por via mitocondrial, há a liberação de uma DNase específica, fragmentando o DNA em unidades nucleossômicas [60]. Outra característica da alteração apoptótica por via mitocondrial apontada pela literatura está na parada do ciclo celular na fase G0/G1 [61, 62].

Além de induzir a apoptose, os OE também podem se ligar a coenzimas importantes para o metabolismo energético. Monzote *et al.* [37], o equipe isolou frações mitocondriais da *L. tolentolae* e avaliou a interação dos componentes isolados carvacrol, arcaradol e óxido de cariofileno com as coenzimas NADH: ubiquinona oxidoreductase (complexo I), succinato:ubiquinona oxidoreductase (complexo II) e ubiquinol:cit c<sup>3+</sup> oxidoreductase (complexo III). Os compostos não apresentaram atividade relevante sobre o complexo I e II, enquanto o complexo III foi inibido por todos os compostos, principalmente pelo óxido de cariofileno. O complexo III é uma coenzima importante para criar um gradiente de prótons na membrana mitocondrial interna, onde é utilizada para a produção de ATP [63].

Para as formas amastigotas, os mecanismos de ação também envolvem o sistema autoimune do macrófago infectado. Estima-se que os OE estimulam a produção de NO [64]. A contribuição do NO produzido se dá pela sua combinação com o ânion superóxido dentro do fagolisossomo, produzindo peroxinitrito, que por sua vez agirá como microbicida [47]. Islamuddin *et al.* [58] observaram que a presença do OE de *Artemisia annua* em macrófagos infectados com a forma amastigota da *L. amazonensis* gerou aumento significativo na produção de NO pela célula infectada, resultando em fragmentação do DNA nuclear do parasita. Islamuddin *et al.* [65] estudaram o potencial terapêutico de nanoemulsões

de eugenol, também notou aumento significativo de NO induzido pelo eugenol, sugerindo um efeito de imonodulação no próprio macrófago. Em contraste, Rodrigues *et al.* [35] não observaram aumento significativo na produção de NO induzido pela adição do OE de *Eugenia uniflora* no macrófago infectado pela *L. amazonensis*, todavia, o autor observou aumento significativo na capacidade fagocitária e atividade lisossomal, ambas com atividades imunomoduladoras.

### Limitações do uso de OE

Logicamente, a aplicação dos OE está atrelada a algumas limitações que devem ser superadas para que seu emprego como um novo fármaco contra a *Leishmania* seja eficiente. Algumas destas limitações são alta volatilidade, baixa estabilidade oxidativa, hidrofobicidade e, dependendo do tipo e concentração do OE, citotoxicidade ao macrófago [66, 67].

Para uso terapêutico, a hidrofobicidade da maioria dos OE é uma das limitações que mais se destaca, visto que afeta diretamente a taxa de absorção e distribuição do fármaco [68, 69]. Para os OE, essa limitação pode ser superada pela formulação em nanococleatos. Machín *et al.* [70] demonstraram por meio da administração intralesional que os OE de *Bixa orellana* e *Dysphania ambrosioides* formulados em nanococleatos apresentam uma entrega sistêmica *in vivo*. Este resultado também foi observado para o OE de *Artemisia absinthium* [71].

Outra limitação que se destaca é a sua citotoxicidade que, logicamente, depende do tipo de OE e a concentração utilizada [72]. A citotoxicidade dos OE também pode ser reduzida pela nanoencapsulação, como discutido por Galvão *et al.* [73] ao investigar a citotoxicidade do carvacrol. Os autores também observaram aumento da seletividade do carvacrol encapsulado à forma amastigota da *L. amazonensis* em comparação ao carvacrol não encapsulado, além de melhoria no tempo de meia vida e tempo médio de residência.

## CONCLUSÕES

A concentração do OE ou composto isolado, a espécie de *Leishmania*, o ciclo de vida e a composição química dos componentes individuais dos OE são fatores cruciais ao estudar a atividade antileishmanial dos OE. Com relação à composição química, compostos cuja composição química apresenta um grupo hidroxila e anel aromático aparentam ter maior potencial inibitório. A quiralidade também aparenta ter um papel fundamental na atividade *antileishmanial*. Com relação à seletividade, os OE são mais seletivas as formas amastigotas do que para as promastigotas. Quanto ao mecanismo de

ação, os OE são responsáveis por causar apoptose mitocondrial, mas também podem inibir a ação de coenzimas importantes para o metabolismo energético da *Leishmania*. Além disso, os OE podem induzir a produção de óxido nítrico, aumentando sua ação sobre a forma amastigota. As principais limitações a serem superadas para o uso efetivo dos OE são sua baixa solubilidade em água, baixa estabilidade a oxidação e alta volatilidade. Estas limitações podem ser minimizadas pelo uso da nanoformulação.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. R. Arenas, E. Torres-Guerrero, M.R. Quintanilla-Cedillo, J. Ruiz-Esmenjaud, Leishmaniasis: A review, *F1000Research*, **6**, 1-15 (2017).
2. O. Mondiale de la Santé, W.H. Organization, Global leishmaniasis surveillance, 2017-2018, and first report on 5 additional indicators, *Wkly. Epidemiol. Rec.*, **95**(25), 265-280 (2020).
3. F. Frézard, C. Demicheli, R.R. Ribeiro, Pentavalent antimonials: New perspectives for old drugs, *Molecules*, **14**(7), 2317-2336 (2009).
4. J. Chakravarty, S. Sundar, Drug resistance in leishmaniasis, *J. Glob. Infect. Dis.*, **2**(2), 167-176 (2010).
5. A.R.S.T. Silva, R. Scher, F. V. Santos, S.R. Ferreira, S.C.H. Cavalcanti, C.B. Correa, L.L. Bueno, R.J. Alves, D.P. Souza, R.T. Fujiwara, S.S. Dolabella, Leishmanicidal activity and structure-activity relationships of essential oil constituents, *Molecules*, **22**(5), 815 (2017).
6. B.J.M. Da Silva, A.A.P. Hage, E.O. Silva, A.P.D. Rodrigues, Medicinal plants from the Brazilian Amazonian region and their antileishmanial activity: a review, *J. Integr. Med.*, **16**(4), 211-222 (2018).
7. A.M.G. Brito, D. Dos Santos, S.A. Rodrigues, R.G. Brito, L. Xavier-Filho, Plants with anti-leishmania activity: Integrative review from 2000 to 2011, *Pharmacogn. Rev.*, **7**(13), 34-41 (2013).
8. W.R. Pavanelli, F.R.S. Gutierrez, J.J.N. da Silva, I.C. Costa, M.C.N.D. De Menezes, F.J. de A. Oliveira, E.N. Itano, M.A.E. Watanabe, The effects of nitric oxide

- on the immune response during giardiasis, *Brazilian J. Infect. Dis.*, **14**(6), 606-612 (2010).
9. C. Bogdan, M. Röllinghoff, A. Diefenbach, Nitric oxide in leishmaniasis: From antimicrobial activity to immunoregulation, in: F.C. Fang (editor), *Nitric Oxide and Infection*, Springer, Bosto, 2002, pp. 361-377.
  10. F.M. Perrella Balestieri, A.R. Pires Queiroz, C. Scavone, V.M. Assis Costa, M. Barral-Netto, I. de A. Abrahamssohn, *Leishmania (L) amazonensis*-induced inhibition of nitric oxide synthesis in host macrophages, *Microbes Infect.*, **4**(1), 23-29 (2002).
  11. S. Wyllie, M.L. Cunningham, A.H. Fairlamb, Dual action of antimonial drugs on thiol redox metabolism in the human pathogen *Leishmania donovani*, *J. Biol. Chem.*, **279**(38), 39925-39932 (2004).
  12. S. Sundar, D.K. More, M.K. Singh, V.P. Singh, S. Sharma, A. Makharia, P.C.K. Kumar, H.W. Murray, Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: Report from the center of the indian epidemic, *Clin. Infect. Dis.*, **31**(2), 1104-1107 (2000).
  13. A. Musa, E. Khalil, A. Hailu, J. Olobo, M. Balasegaram, R. Omollo, *et al.*, Sodium stibogluconate (ssg) & paromomycin combination compared to ssg for visceral leishmaniasis in East Africa: A randomised controlled trial, *PLoS Negl. Trop. Dis.*, **6**(6), e1634 (2012).
  14. A. Jhingran, B. Chawla, S. Saxena, M.P. Barrett, R. Madhubala, Paromomycin: Uptake and resistance in *Leishmania donovani*, *Mol. Biochem. Parasitol.*, **164**(2), 111-117 (2009).
  15. M. Ouellette, J. Drummelsmith, B. Papadopoulou, Leishmaniasis: Drugs in the clinic, resistance and new developments, *Drug Resist. Updat.*, **7**(4-5), 257-266 (2004).
  16. A. Chattopadhyay, M. Jafurulla, A novel mechanism for an old drug: Amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **416**(1-2), 7-12 (2011).
  17. A. Lemke, A.F. Kiderlen, O. Kayser, Amphotericin B, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **68**(2), 151-162 (2005).
  18. S. Sundar, Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis, *Trop. Med. Int. Heal.*, **6**(11), 849-854 (2001).

19. S.L. Croft, R.P. Brazil, Effect of pentamidine isethionate on the ultrastructure and morphology of *Leishmania mexicana amazonensis* *in vitro*, *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, **76**(1), 37-43 (1982).
20. H. Lux, N. Heise, T. Klenner, D. Hart, F.R. Opperdoes, Ether-lipid (alkyl-phospholipid) metabolism and the mechanism of action of ether-lipid analogues in *Leishmania*, *Mol. Biochem. Parasitol.*, **111**(1), 1-14 (2000).
21. A. Ponte-Sucre, F. Gamarro, J.C. Dujardin, M.P. Barrett, R. López-Vélez, R. García-Hernández, A.W. Pountain, R. Mwenechanya, B. Papadopolou, Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge, *PLoS Negl. Trop. Dis.*, **11**(12), e0006052 (2017).
22. N. Tiwari, A. Kumar, A.K. Singh, S. Bajpai, A.K. Agrahari, D. Kishore, V.K. Tiwari, R.K. Singh, Leishmaniasis control: Limitations of current drugs and prospects of natural products, in: G. Brahmachari (editor), *Discovery and Development of Therapeutics from Natural Products Against Neglected Tropical Diseases*, Elsevier, 293-350 (2013).
23. P.L. Olliaro, Drug combinations for visceral leishmaniasis, *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **23**(6), 595-602 (2010).
24. S. Sundar, B. Singh, Identifying vaccine targets for anti-leishmanial vaccine development, *Expert Rev. Vaccines*, **13**(4), 489-505 (2014).
25. A. Khamesipour, S. Rafati, N. Davoudi, F. Maboudi, F. Modabber, Leishmaniasis vaccine candidates for development: A global overview, *Indian J. Med. Res.*, **123**(3), 423-438 (2006).
26. M. Ghorbani, R. Farhoudi, Leishmaniasis in humans: Drug or vaccine therapy?, *Drug Des. Devel. Ther.*, **12**, 25-40 (2018).
27. R.T. Jacobs, C. Ding, Recent advances in drug discovery for neglected tropical diseases caused by infective kinetoplastid parasites, in: J.E. Macor (editor), *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Vol 45, Elsevier, 2010, pp. 277-294.
28. Brasil. Ministério da Saúde, *Manual De Vigilância Da Leishmaniose Tegumentar*, 2017.
29. S. Sundar, P.L. Olliaro, Miltefosine in the treatment of leishmaniasis: Clinical evidence for informed clinical risk management, *Ther. Clin. Risk Manag.*, **3**(5), 733-740 (2007).

30. M. Basselin, H. Denise, G.H. Coombs, M.P. Barrett, Resistance to pentamidine in *Leishmania mexicana* involves exclusion of the drug from the mitochondrion, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **46**(12), 3731-3738 (2002).
31. J. Xie, A.E. Talaska, J. Schacht, New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity, *Hearing Res.*, **281**(1-2), 28-37 (2011).
32. R.N. Davidson, M. den Boer, K. Ritmeijer, Paromomycin, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **103**(7), 653-660 (2009).
33. J.L. Sebaugh, Guidelines for accurate EC50/IC50 estimation, *Pharm. Stat.*, **10**(2), 128-134 (2011).
34. P. Eaton, C.R. Bittencourt, V. Costa Silva, L.M.C. Vêras, C.H.N. Costa, M.J. Feio, J.R.S.A. Leite, Anti-leishmanial activity of the antimicrobial peptide DRS 01 observed in *Leishmania infantum* (syn *Leishmania chagasi*) cells, *Nanomedicine: Nanotechnol. Biol. Med.*, **10**(2), 483-490 (2014).
35. K.A.D.F. Rodrigues, L.V. Amorim, J.M.G. De Oliveira, C.N. Dias, D.F.C. Moraes, E.H.D.A. Andrade, J.G.S. Maia, S.M.P. Carneiro, F.A.D.A. Carvalho, *Eugenia uniflora* L essential oil as a potential anti-leishmania agent: Effects on *Leishmania amazonensis* and possible mechanisms of action, *Evidence-Based Complement. Altern. Med.*, 2013, 279726 (2013).
36. A.M. Teles, T.D.D.S. Rosa, A.N. Mouchrek, A.L. Abreu-Silva, K. Da Silva Calabrese, F. Almeida-Souza, *Cinnamomum zeylanicum*, *Origanum vulgare*, and *Curcuma longa* essential oils: Chemical composition, antimicrobial and anti-leishmanial activity, *Evidence-Based Complement. Altern. Med.*, 2019, 2421695 (2019).
37. L. Monzote, G. Geroldinger, M. Tonner, R. Scull, S. De Sarkar, S. Bergmann, M. Bacher, K. Staniek, M. Chatterjee, T. Rosenau, L. Gille, Interaction of ascaridole, carvacrol, and caryophyllene oxide from essential oil of *Chenopodium ambrosioides* L with mitochondria in *Leishmania* and other eukaryotes, *Phyther. Res.*, **32**(9), 1729-1740 (2018).
38. C.E.S. Carvalho, E.P.C. Sobrinho-Junior, L.M. Brito, L.A.D. Nicolau, T.P. Carvalho, A.K.S. Moura, K.A.F. Rodrigues, S.M.P. Carneiro, D.D.R. Arcanjo, A.M.G.L. Citó, F.A.A. Carvalho, Anti-leishmania activity of essential oil of *Myracrodruon urundeuva* (Engl) Fr All: Composition, cytotoxicity and possible mechanisms of action, *Exp. Parasitol.*, **175**, 59-67 (2017).

39. A. Bouyahya, A. Et-Touys, J. Abrini, A. Talbaoui, H. Fellah, Y. Bakri, N. Dakka, *Lavandula stoechas* essential oil from Morocco as novel source of antileishmanial, antibacterial and antioxidant activities, *Biocatal. Agric. Biotechnol.*, **12**, 179-184 (2017).
40. M. Machado, P. Pires, A.M. Dinis, M. Santos-Rosa, V. Alves, L. Salgueiro, C. Cavaleiro, M.C. Sousa, Monoterpenic aldehydes as potential anti-leishmania agents: Activity of *Cymbopogon citratus* and citral on *L. infantum*, *L. tropica* and *L. major*, *Exp. Parasitol.*, **130**(3), 223-231 (2012).
41. C.G. Macêdo, M.Y.N. Fonseca, A.D. Caldeira, S.P. Castro, W. Pacienza-Lima, M.P.G. Borsodi, A. Sartoratto, M.N. da Silva, C.G. Salgado, B. Rossi-Bergmann, K.C.F. Castro, Leishmanicidal activity of *Piper marginatum* Jacq from Santarém-PA against *Leishmania amazonensis*, *Exp. Parasitol.*, **210**, 107847 (2020).
42. M. das G.F. Medeiros, A.C. da Silva, A.M. das G.L. Citó, A.R. Borges, S.G. de Lima, J.A.D. Lopes, R.C.B.Q. Figueiredo, *In vitro* antileishmanial activity and cytotoxicity of essential oil from *Lippia sidoides* Cham, *Parasitol. Int.*, **60**(3), 237-241 (2011).
43. R.R.D. Moreira, A.G. dos Santos, F.A. Carvalho, C.H. Perego, E.J. Crevelin, A.E.M. Crotti, J. Cogo, M.L.C. Cardoso, C.V. Nakamura, Antileishmanial activity of *Melampodium divaricatum* and *Casearia sylvestris* essential oils on *Leishmania amazonensis*, *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, **61**, e33 (2019).
44. L. Monzote, M. García, J. Pastor, L. Gil, R. Scull, L. Maes, P. Cos, L. Gille, Experimental Parasitology essential oil from *Chenopodium ambrosioides* and main components: activity against *Leishmania*, their mitochondria and other microorganisms, *Exp. Parasitol.*, **136**(601), 20-26 (2014).
45. E.H.S. Ramos, M.M. Moraes, L.L.D.A. Nerys, S.C. Nascimento, G.C.G. Militão, R.C.B.Q. De Figueiredo, C.A.G. Da Câmara, T.G. Silva, Chemical composition, leishmanicidal and cytotoxic activities of the essential oils from *Mangifera indica* L Var Rosa and Espada, *Biomed Res. Int.*, 2014, 734946 (2014).
46. M.M. Rottini, A.C.F. Amaral, J.L.P. Ferreira, E.S.C. Oliveira, J.R. de Andrade Silva, N.N. Taniwaki, A.R. dos Santos, F. Almeida-Souza, C. da Silva Freitas de Souza, K. da Silva Calabrese, *Endlicheria bracteolata* (Meisn) essential oil as a weapon against *Leishmania amazonensis*: *In vitro* assay, *Molecules*, **24**(14), 2525 (2019).

47. K.A.D.F. Rodrigues, L.V. Amorim, C.N. Dias, D.F.C. Moraes, S.M.P. Carneiro, F.A.D.A. Carvalho, *Syzygium cumini* (L) Skeels essential oil and its major constituent  $\alpha$ -pinene exhibit anti-leishmania activity through immunomodulation *in vitro*, *J. Ethnopharmacol.*, **160**, 32-40 (2015).
48. S. Chandra Pandey, D.S. Dhama, A. Jha, G. Chandra Shah, A. Kumar, M. Samant, Identification of trans-2- cis-8-Matricaria-ester from the essential oil of *Erigeron multiradiatus* and evaluation of its antileishmanial potential by *in vitro* and *in silico* Approaches, *ACS Omega*, **4**(11), 14640-14649 (2019).
49. D. Tasdemir, M. Kaiser, B. Demirci, F. Demirci, K.H.C. Baser, Antiprotozoal activity of *Turkish Origanum onites* essential oil and its components, *Molecules*, **24**(23), 4421 (2019).
50. A. Hamdi, J. Bero, C. Beaufay, G. Flamini, Z. Marzouk, Y. Vander Heyden, J. Quetin-Leclercq, *In vitro* antileishmanial and cytotoxicity activities of essential oils from *Haplophyllum tuberculatum* A. Juss leaves, stems and aerial parts, *BMC Complement. Altern. Med.*, **18**(1), 60 (2018).
51. B.M. Cardoso, T. França, P. De Mello, S.N. Lopes, I.G. Demarchi, D. Stefani, L. Lera, R.B. Pedroso, D.A. Cortez, Z.C. Gazim, S. Mara, A. Aristides, T. Gomes, V. Silveira, M. Valdrinez, C. Lonardoni, Antileishmanial activity of the essential oil from *Tetradenia riparia* obtained in different seasons, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, **110**(8), 1024-1034 (2015).
52. J.C. Pritchett, L. Naesens, J. Montoya, treating HHV-6 infections: the laboratory efficacy and clinical use of anti-HHV-6 agents, in: L. Flamand, I. Lautenschlager, G.R.F. Krueger, D.V. Ablashi, V. Dhraram (editors), *Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B and HHV-7. Diagnosis and clinical management*, 3rd ed., Chapter 19, Elsevier, Amsterdam, Netherlands, 2014, pp 311-331.
53. H. Mahmoudvand, F. Ezzatkah, F. Shariffar, I. Sharifi, E.S. Dezaki, Anti-leishmanial and cytotoxic effects of essential oil and methanolic extract of *Myrtus communis* L, *Korean J. Parasitol.*, **53**(1), 21-27 (2015).
54. I.G. Demarchi, M.V. Thomazella, M. de Souza Terron, L. Lopes, Z.C. Gazim, D.A.G. Cortez, L. Donatti, S.M.A. Aristides, T.G.V. Silveira, M.V.C. Lonardoni, Antileishmanial activity of essential oil and 6,7-dehydroroleanone isolated from *Tetradenia riparia*, *Exp. Parasitol.*, **157**, 128-137 (2015).
55. I.A. Rodrigues, M.M.B. Azevedo, F.C.M. Chaves, H.R. Bizzo, S. Corte-Real, D.S. Alviano, C.S. Alviano, M.S.S. Rosa, A.B. Vermelho, *In vitro* cytotoxic effects

- of the essential oil from *Croton cajucara* (red sacaca) and its major constituent 7- hydroxycalamenene against *Leishmania chagasi*, *BMC Complement. Altern. Med.*, **13**(1), 249 (2013).
56. S. Hajaji, I. Sifaoui, A. López-Arencibia, M. Reyes-Batlle, I.A. Jiménez, I.L. Baz-zocchi, B. Valladares, H. Akkari, J. Lorenzo-Morales, J.E. Piñero, Leishmanici-dal activity of  $\alpha$ -bisabolol from *Tunisian chamomile* essential oil, *Parasitol. Res.*, **117**(9), 2855-2867 (2018).
57. S. Elmore, Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death, *Toxicol. Pathol.*, **35**(4), 495-516 (2007).
58. M. Islamuddin, G. Chouhan, M.Y. Want, M. Tyagi, M.Z. Abdin, D. Sahal, F. Afrin, Leishmanicidal activities of *Artemisia annua* leaf essential oil against Vis-ceral leishmaniasis, *Front. Microbiol.*, **5**, 626 (2014).
59. A. Yamashita, H. Morikawa, N. Tajima, M. Teraoka, C. Kusumoto, K. Nakaso, T. Matura, Mechanisms underlying production and externalization of oxidized phosphatidylserine in apoptosis: Involvement of mitochondria, *Yonago Acta Med.*, **55**(1), 11-20 (2012).
60. S. Nagata, Apoptotic DNA fragmentation, *Exp. Cell Res.*, **256**(1), 12-18 (2000).
61. Z. Aloui, C. Messaoud, M. Haoues, N. Neffati, I. Bassoumi Jamoussi, K. Essafi-Benkhadir, M. Boussaid, I. Guizani, H. Karoui, Asteraceae *Artemisia campestris* and *Artemisia herba-alba* essential oils trigger apoptosis and cell cycle arrest in *Leishmania infantum* Promastigotes, *Evidence-Based Complement. Altern. Med.*, 2016, 9147096 (2016).
62. M. Machado, A.M. Dinis, M. Santos-Rosa, V. Alves, L. Salgueiro, C. Cavaleiro, M.C. Sousa, Activity of *Thymus capitellatus* volatile extract, 1,8-cineole and borneyol against *Leishmania* species, *Vet. Parasitol.*, **200**(1-2), 39-49 (2014).
63. P. Čermáková, T. Kovalinka, K. Ferenczyová, A. Horváth, Coenzyme Q 2 is a universal substrate for the measurement of respiratory chain enzyme activities in trypanosomatids, *Parasite*, **26**, 17 (2019).
64. M.R. Charan Raja, A.B. Velappan, D. Chellappan, J. Debnath, S. Kar Mahapatra, Eugenol derived immunomodulatory molecules against visceral leishmaniasis, *Eur. J. Med. Chem.*, **139**, 503-518 (2017).

65. M. Islamuddin, G. Chouhan, M.Y. Want, H.A. Ozbak, H.A. Hemeg, F. Afrin, Immunotherapeutic potential of eugenol emulsion in experimental visceral leishmaniasis, *PLoS Negl. Trop. Dis.*, **10**(10), e0005011 (2016).
66. A.R. Bilia, C. Guccione, B. Isacchi, C. Righeschi, F. Firenzuoli, M.C. Bergonzi, Essential oils loaded in nanosystems: A developing strategy for a successful therapeutic approach, *Evidence-Based Complement. Altern. Med.*, 2014, 651593 (2014).
67. C. Cimino, O.M. Maurel, T. Musumeci, A. Bonaccorso, F. Drago, E.M.B. Souto, R. Pignatello, C. Carbone, Essential oils: Pharmaceutical applications and encapsulation strategies into lipid-based delivery systems, *Pharmaceutics*, **13**(3), 327 (2021).
68. G. Tambosi, P.F. Coelho, L. Soares, I.C.S. Lenschow, M. Zétola, H.K. Stulzer, B.R. Pezzini, Challenges to improve the biopharmaceutical properties of poorly water-soluble drugs and the application of the solid dispersion technology, *Revista Matéria*, **23**(4), e-12224 (2018).
69. S. Sareen, L. Joseph, G. Mathew, Improvement in solubility of poor water-soluble drugs by solid dispersion, *Int. J. Pharm. Investig.*, **2**(1), 12-17 (2012).
70. L. Machín, B. Tamargo, A. Piñón, R.C. Aties, R. Scull, W.N. Setzer, L. Monzote, *Bixa orellana* L.(Bixaceae) and *Dysphania ambrosioides* (L) Mosyakin & Clemants (Amaranthaceae) essential oils formulated in nanocochleates against *Leishmania amazonensis*, *Molecules*, **24**, 4222 (2019).
71. B. Tamargo, L. Monzote, A. Piñón, L. Machín, M. García, R. Scull, W. Setzer, *In vitro* and *in vivo* evaluation of essential oil from *Artemisia absinthium* L formulated in nanocochleates against cutaneous leishmaniasis, *Medicines*, **4**(2), 38 (2017).
72. F. Bakkali, S. Averbeck, D. Averbeck, M. Idaomar, Biological effects of essential oils - A review, *Food Chem. Toxicol.*, **46**(2), 446-475 (2008).
73. J.G. Galvão, R.L. Santos, A.R.S.T. Silva, J.S. Santos, A.M.B. Costa, H. Chandasana, V. V. Andrade-Neto, E.C. Torres-Santos, A.A.M. Lira, S. Dolabella, R. Scher, P.E. Kima, H. Derendorf, R.S. Nunes, Carvacrol loaded nanostructured lipid carriers as a promising parenteral formulation for leishmaniasis treatment, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **150**, 105335 (2020).

## COMO CITAR ESTE ARTIGO

R. Dermondes-Souza, M. Alves-Fontenele, N. Régia de Almeida, J. Pereira de Araújo, P.R. Barros-Gomes, Atividade antileishmanial dos óleos essenciais: uma revisão, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, 51(1), 68-88 (2022).