



**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTILEISHMANIA DAS ESPÉCIES DO GÊNERO *Croton* sp.: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA SOBRE A TERAPÊUTICA DA LEISHMANIOSE**

¹Douglas Soares de Oliveira; ²Jose Whesley Rodrigues de Lucena; ³Yasmim Alves Aires Machado; ⁴Raiza Rianne Luz Rodrigues; ⁵Julyanne Maria Saraiva de Sousa; ⁶Klinger Antônio da Franca Rodrigues;

^{1, 2, 3}Graduando em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr; ⁴Pós-graduanda em Biotecnologia à nível Doutorado pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr; ⁵Pós-graduanda em Biotecnologia à nível Mestrado pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr; ⁶Docente do curso de Medicina da Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr;

1. **Área temática:** Biomedicina e Inovações em Pesquisas

Modalidade: Comunicação Oral

E-mail do autor: douglassoaresoliv@gmail.com¹:

RESUMO

INTRODUÇÃO: As leishmanioses são um grupo de doenças zoonóticas transmitidas por fêmeas de flebotomíneos, causadas por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*. É uma doença negligenciada e de difícil tratamento devido à complexidade do parasita, resistência à medicamentos, e toxicidade dos fármacos utilizados. O com Antimoniais Pentavalentes e Anfotericina B, que apresentam limitações, como a nefrotoxicidade e efeitos colaterais. Por isso, busca-se por alternativas terapêuticas, como os compostos encontrados nas espécies do gênero *Croton*, que possuem atividade antileishmania e podem ser uma opção mais eficaz e com menos efeitos colaterais. **OBJETIVO:** Analisar através de uma revisão de literatura alguns estudos realizados com cinco espécies do gênero *Croton*, sobre a hipótese de possuírem efeitos antileishmania nos seus compostos e com espectro de ação mais eficazes e com menor toxicidade que os tratamentos convencionais. **MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão bibliográfica de artigos publicados nas bases de dados: Google Acadêmico, PubMed e Medline. **RESULTADOS:** Os derivados das espécies de plantas do gênero *Croton* mostraram-se efetivos no tratamento de leishmaniose, *C. pulegioidorus* e *C. argyrophyloides* apresentaram CI_{50} de 0,05 e $5,63 \pm 1,18$, respectivamente para *L. infantum*. *C. echinoides*, *C. cajucara* e *C. nepetifolius* apresentaram CI_{50} $18,00 \pm 0,01$, respectivamente para *L. amazonensis*. **CONCLUSÃO:** As espécies de plantas do gênero *Croton* apresentam potencial para o tratamento da leishmaniose devido aos seus compostos agirem diretamente no parasita, sem causar danos significativos às células do hospedeiro.

Palavras-chaves: (Leishmaniose), (*Croton*), (Citotoxicidade);

1 INTRODUÇÃO





Uma problemática recorrente na saúde pública são as doenças negligenciadas, inserida nesse grupo de doenças estão as leishmanioses, transmitida aos humanos e a outros mamíferos por diferentes espécies de fêmeas de flebotomíneos e causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*. Trata-se de uma doença vetorial de difícil tratamento devido à complexidade do parasita, resistência a medicamentos e principalmente a toxicidade dos fármacos utilizados (TIWARI et al., 2020).

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), as leishmanioses são um grande problema de saúde em 4 regiões ecoepidemiológicas do mundo: Américas, África Oriental, Norte da África, Oeste e Sudeste Asiático. Globalmente, as leishmanioses são uma das seis principais doenças tropicais negligenciadas, afetando mais de 12 milhões de pessoas em todo o mundo. Estima-se que ocorram 0,9 milhão de novos casos a cada ano, resultando em aproximadamente 30 mil óbitos. Entre os países com maior incidência da doença, destacam-se a Índia, Sudão, Brasil, Etiópia e Somália (WHO, 2022).

Na maioria desses países, a terapêutica utilizada para tratar as leishmanioses abarca drogas de primeira e segunda escolha, que são os Antimoniais Pentavalentes e a Anfotericina B, respectivamente. No entanto, tal uso apresenta limitações, como alto custo financeiro, efeitos colaterais, longa duração do tratamento e alta toxicidade. Esses fármacos, geralmente, apresentam eficácia de 30% a 98% em termos de diminuição da carga parasitária, porém esses métodos causam uma extensa debilidade no sistema imune do paciente, fazendo com que na maioria dos casos seja necessário internação. Outro desafio é o surgimento de cepas resistentes, devido ao tratamento ineficaz e limitado (SILVA et al., 2017).

Devido a essas desvantagens se faz necessário a procura por novos métodos de tratamento menos tóxicos, que tratem a parasitose de maneira eficaz preservando as células do hospedeiro. Dessa forma, as moléculas naturais vem sendo cada vez mais estudadas, devido a sua alta ação antiparasitária, como as espécies do gênero *Croton*. Na qual apresentam uma ampla diversidade de metabólitos ativos, com destaque para: alcaloides, compostos fenólicos e terpenóides, que atuam interferindo na síntese de DNA, inibindo enzimas essenciais para o metabolismo do parasita; auxiliam na modulação da resposta imunológica do hospedeiro e interferem na integridade da membrana celular do parasita. (GARCIA-DIAZ et al., 2020).





Em vista disso, o objetivo desse trabalho foi analisar espécies do gênero *Croton* que demonstram atividade antileishmania com alto nível de toxicidade seletiva, como proposta de um novo tratamento com maior eficácia e resultando em menores efeitos colaterais aos pacientes, destacando seus efeitos, mecanismos de ação e benefícios, através de uma revisão na literatura.

2 MÉTODOS

O estudo apresentado trata-se de uma revisão bibliográfica que aborda cinco espécies de plantas distintas do gênero *Croton*, que são *C. nepetifolius*, *C. argyrophyloides*, *C. echioides* Fiança, *C. pulegioidorus* Baill e *C. cajucara*. Elas foram selecionadas de acordo com suas relevâncias para tratar as leishmanioses. Para a obtenção dos artigos utilizou-se algumas bases de dados, o Google Acadêmico, Medline e PubMed. Através delas foi possível realizar um levantamento de conteúdos relacionados ao tema e uma posterior seleção de artigos.

A pesquisa foi efetuada em Inglês e Português nas bases de dados científicos já citadas, com auxílio de descritores da Medical Subject Headings (MeSH): *Croton*, *L. infantum*, *L. amazonensis*, óleos essenciais, extratos e leishmaniose, e a aplicação dos operadores booleanos “AND” e “OR”. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: artigos completos e de importância publicados entre os anos de 2013 à 2023, disponíveis em inglês e português, artigos que traziam espécies do gênero *Croton* com resultados no tratamento contra as leishmanioses e que têm relevância para o público endêmico. Como critérios de exclusão: publicações que não possuíam relevância para o estudo e que a abordagem do seu título não abarcava o tema, que apresentavam resumos incompletos, que não tinham a questão norteadora da pesquisa bem definida, assim como artigos duplicados.

Por fim, foram eleitas as cinco espécies de plantas do gênero *Croton* a serem estudadas, já anteriormente citadas, levando em consideração a necessidade do trabalho. Dessa forma, nesta revisão descritiva estão os achados dos artigos selecionados que avaliaram a eficácia dos derivados dessas cinco espécies de plantas do gênero *Croton* para o tratamento antileishmania.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi realizado um comparativo da ação antileishmania das cinco espécies de plantas do gênero *Croton* estudadas. A seguir é possível visualizar a tabela que demonstra o potencial antileishmania dos derivados de cada espécie estudada do gênero:





Tabela I: Potencial antileishmania de espécies do gênero *Croton* sobre formas promastigotas de *Leishmania* sp.

Espécies do gênero <i>Croton</i>	<i>L. amazonensis</i> CI ₅₀ (µg/mL)	<i>L. infantum</i> CI ₅₀ (µg/mL)	Referências
<i>Croton nepetifolius</i>	9,87	-	(MORAIS et al., 2019)
<i>Croton pulegiodorus</i>	-	0,05	(CARVALHO et al., 2022)
<i>Croton argyrophylloides</i>	-	5,63 ± 1,18	(SILVA et al., 2016)
<i>Croton echioides</i>	8,3	-	(NOVELLO et al., 2022)
<i>Croton cajucara</i>	18,00 ± 0,01	-	(LIMA et al., 2021)

Fonte: autoria própria

Os artigos estudados relataram a atividade antileishmania a partir de compostos derivados de espécies do gênero *Croton*. O primeiro dado descrito na Tabela I demonstra a ação do óleo essencial da *C. nepetifolius* (OEsCn), esse derivado apresentou CI₅₀ para a espécie de *L. amazonensis*, semelhante à Anfotericina B. Além disso, esses óleos demonstram baixa citotoxicidade em macrófagos, fator positivo para o tratamento. Foi realizada uma análise *in silico* que revelou que o espatulenol e o 1,8-cineol, derivados bioativos do OEsCn, apresentaram atividade contra a Tripanotiona Redutase de *L. infantum*, com excelentes energias de interação (MORAIS et al., 2019).

Outros estudos, como o realizado com a espécie *C. pulegiodorus* utilizou dos óleos derivados de suas folhas, que foram caracterizados quimicamente e testados quanto a sua atividade contra *L. infantum*. Na Tabela 1, é possível observar os resultados provenientes dos bioensaios da espécie citada, tendo um teor de destaque com resultados significativos (CARVALHO et al., 2022).

Ademais, foram identificados quarenta e três constituintes nos óleos essenciais de *C. pulegiodorus* (OEsCp) por meio de análises GC-MS e GC-FID. No OEsCp, os compostos predominantes foram o ascaridol (47,99%), p-cimeno (10,92%) e cânfora (8,42%). O OEs da *C. pulegiodorus* se apresentou ativo, porém ainda assim não apresentou eficácia superior às drogas de primeira e segunda linha já utilizadas, necessitando que seja realizado estudos mais aprofundados de seus componentes (CARVALHO et al., 2022).

O extrato etanólico da *C. argyrophylloides* (CALLE) foi avaliado segundo sua atividade antileishmania *in vitro*, resultando no valor de CI₅₀ para *L. infantum* que está exposto na Tabela 1.



Em ensaios antileishmania, o CALEE demonstrou uma ação efetiva contra as formas promastigotas de *L. infantum*, em comparação com a droga padrão utilizada (Pentamidina), com valores de 5,63 e 23,71 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Essa atividade pode ser atribuída aos compostos encontrados no CALEE, tais como compostos fenólicos e esteroides, que são conhecidos por sua atividade antileishmania (SILVA et al., 2016)

Da espécie *C. echioides* utilizou-se um extrato hidroetanólico da casca do seu caule, na qual foram isolados dois romanceneo-diterpenóides clerodano: metil-15,16-epoxi-3,13(16),14-neo-clerodatrien-17,18-dicarboxilato (1) e dimetil-3-oxo-15,16-epoxi-13(16),14-neo-clerodadien-17,18-dicarboxilato (2), juntamente com quatro compostos conhecidos (3-6) e lupeol, da fração hexânica. O extrato bruto, as frações e os compostos (1, 3-6) foram avaliados quanto à atividade antileishmania *in vitro* e a sua toxicidade contra macrófagos. O composto mais ativo contra formas promastigotas de *L. amazonensis* foi o diterpeno clerodano4, com CI_{50} de 8,3 $\mu\text{g/mL}$, como apresentado na Tabela 1 (NOVELLO et al., 2022).

Foi analisado o Extrato Hidroalcolólico da Casca do Caule (CC-EHA) da *C. cajucara* Benth, bem como suas frações diterpênicas do tipo clerodano (F1-7, F25-27 e F28), em promastigotas e amastigotas axênicas de *L. amazonensis*. Entre as amostras avaliadas, o extrato CC-EHA apresentou a maior atividade antileishmania contra as culturas de promastigotas, com um CI_{50} de 18,00 $\mu\text{g/mL}$ em 24 horas. (LIMA et al., 2021).

4 CONCLUSÃO

De acordo com os achados do estudo realizado, os óleos derivados da planta *C. pulegioidorus* apresentam potencial como agentes terapêuticos para o tratamento da leishmaniose visceral. A planta *C. echioides* mostrou-se uma fonte altamente promissora para o desenvolvimento de um agente quimioterápico inovador no combate à leishmaniose. O extrato hidroalcolólico bruto da planta *C. cajucara* também apresentou atividade contra o parasita da leishmaniose, especialmente contra a forma amastigota. Na triagem fitoquímica do extrato etanólico das folhas de *C. argyrophyloides* foi identificado presença de várias substâncias, como taninos condensados, flavonoides, xantonas e saponinas, que são conhecidos por suas atividades antioxidantes. No caso da planta *C. nepetifolius*, seus óleos essenciais demonstraram eficácia no combate às formas promastigotas da leishmaniose, com baixa toxicidade em macrófagos.





Portanto, conclui-se que as espécies do gênero *Croton* têm um grande potencial como métodos de tratamento das leishmanioses. Elas contêm compostos que agem diretamente no parasita e não são tóxicos para as células do hospedeiro. No entanto, mais pesquisas e estudos aprofundados sobre esse gênero são necessários, para que se tenha maior conhecimento sobre a forma pela qual os componentes presentes nelas agem, e assim desenvolver tratamentos mais eficazes e com alta toxicidade seletiva.

REFERÊNCIAS

ALVES, J. L.; SANTOS, D.; PACHECO, R. **Avaliação farmacoeconômica dos tratamentos para Leishmaniose Visceral no estado de Sergipe.** Disponível em: <<https://anaiscbc.emnuvens.com.br/anais/article/download/4521/4522/4641>>. Acesso em: 24 jun. 2023.

DE CARVALHO, M. G. et al. *Croton pulegioides* Baill and *Croton piauhiensis* Mull. Arg. (Euphorbiaceae) Essential Oils: Chemical Composition and Anti-Leishmania Activity. **Revista Virtual de Química**, v. 14, n. 6, p. 938–946, 2022.

DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, S. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <https://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_viscerale.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2023.

DE SOUSA SILVA, A. A. et al. ANTI-LEISHMANIAL AND ANTIOXIDANT POTENTIAL OF THE ETHANOL EXTRACT OF *Croton argyrophylloides* MUELL. ARG. **Revista eletrônica de Farmácia**, v. 13, n. 3, p. 165, 2016.4

ECHEVARRIA, A. et al. Antitrypanosomal and antileishmanial effects of the hydroalcoholic extract of *Croton cajucara* benth and its 19-nor-clerodane chromatographic fractions. **Pharmacognosy magazine**, v. 17, n. 74, p. 302, 2021.

LEISHMANIOSE. Organização Pan-Americana de Saúde, 2022. Disponível em <<https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose>>. Acesso em: 20 jun. 2023.

LEISHMANIOSE - RESUMO COMPLETO: TUDO QUE O VETERINÁRIO PRECISA SABER! Sanar, 2019. Disponível em: <<https://www.sanarsaude.com/portal/residencias/artigos-noticias/leishmaniose-resumo-completo-tudo-que-o-veterinario-precisa-saber>>. Acesso em: 20 jun. 2023.

MORAIS, S. et al. Essential Oils from *Croton* Species: Chemical Composition, in vitro and in silico Antileishmanial Evaluation, Antioxidant and Cytotoxicity Activities. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 2019.

NOVELLO, C. R. et al. Antileishmanial activity of *neo*-clerodane diterpenes from *Croton echioides*. **Natural Product Research**, v. 36, n. 4, p. 925–931, 16 fev. 2022.

PEREIRA, K. L. G. et al. Ethanolic extract of *Croton blanchetianus* Ball induces mitochondrial defects in *Leishmania amazonensis* promastigotes. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 92, n. suppl 2, p. e20180968, 2020.

